

**SINTESIS PIPEROIL KLORIDA SEBAGAI PREKURSOR SENYAWA
AMIDA TURUNAN PIPERIN HASIL ISOLASI DARI BUAH LADA
(*Piper nigrum* Linn)**

(Skripsi)

Oleh

**M IKHSAN INDRAWAN
1817011065**



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2024**

ABSTRAK

SINTESIS PIPEROIL KLORIDA SEBAGAI PREKURSOR SENYAWA AMIDA TURUNAN PIPERINA HASIL ISOLASI DARI BUAH LADA (*Piper nigrum* Linn)

Oleh

M IKHSAN INDRAWAN

Produk alami yang berasal dari tumbuhan sering lebih disukai dibandingkan dengan produk sintetik karena efek sampingnya yang lebih rendah dan biaya yang lebih ekonomis. Salah satu tumbuhan dengan potensi medis yang signifikan adalah lada hitam (*Piper nigrum* Linn), yang mengandung konsentrasi tinggi piperin. Piperin dikenal memiliki sifat anti-kanker dan anti-tumor yang menjanjikan, terutama ketika disintesis dengan senyawa alami lainnya. Dalam studi ini, piperin disintesis menjadi piperoil klorida untuk digunakan sebagai prekursor dalam pengembangan turunan amida. Piperin diekstraksi dari lada hitam menggunakan ekstraksi Soxhlet dengan etanol 96%, menghasilkan efisiensi ekstraksi sebesar 0,7%. Piperin yang diisolasi kemudian dihidrolisis dengan etanol teknis untuk menghasilkan asam piperat dengan rendemen 51,57%. Selanjutnya, asam piperat direaksikan dengan tionil klorida (SOCl₂) untuk mensintesis piperoil klorida, dengan rendemen sebesar 0,625%. Kemurnian senyawa yang disintesis diverifikasi menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT), dan strukturnya dikarakterisasi melalui spektroskopi UV dan FTIR. Spektrum IR piperoil klorida menunjukkan indikator utama konjugasi untuk piperin pada 1436, 1270, 1015, dan 800 cm⁻¹, serta sinyal atom klor pada 800 dan 595 cm⁻¹. Studi ini menunjukkan keberhasilan isolasi piperin dan transformasinya menjadi piperoil klorida, memberikan dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai turunan amida piperin sebagai agen terapeutik potensial.

Kata Kunci: *Piper nigrum* Linn, Piperoil Klorida, Senyawa Amida, Sintesis Turunan Piperin

ABSTRACT

SYNTHESIS OF PIPEROIL CHLORIDE AS A PRECURSOR OF PIPERINE DERIVATIVE AMIDE COMPOUNDS FROM ISOLATION FROM PEPPER FRUIT (*Piper nigrum* Linn)

By

M IKHSAN INDRAWAN

Natural products derived from plants are often preferred over synthetic ones due to their lower side effects and cost-effectiveness. One plant with significant medicinal potential is black pepper (*Piper nigrum* Linn), which contains a high concentration of piperine. Piperine is known for its promising anti-cancer and anti-tumor properties, especially when synthesized with other natural compounds. In this study, piperine was synthesized into piperoil chloride to serve as a precursor for the development of amide derivatives. Piperine was extracted from black pepper using Soxhlet extraction with 96% ethanol, yielding an extraction efficiency of 0.7%. The isolated piperine was then hydrolyzed with technical ethanol to produce piperic acid, yielding 51.57%. Subsequently, piperic acid was reacted with thionyl chloride (SOCl₂) to synthesize piperoil chloride, achieving a yield of 0.625%. The purity of the synthesized compounds was verified using Thin Layer Chromatography (TLC), and the structures were characterized through UV and FTIR spectroscopy. The IR spectrum of piperoil chloride showed key conjugation indicators for piperine at 1436, 1270, 1015, and 800 cm⁻¹, and chlorine atom signals at 800 and 595 cm⁻¹. This study demonstrates the successful isolation of piperine and its transformation into piperoil chloride, providing a foundation for further research into piperine-derived amide compounds as potential therapeutic agents.

Keywords: *Piper nigrum* Linn, Piperoil Chloride, Amide Compounds, Synthesis Piperine Derivatives

Judul : Sintesis Piperoil Klorida Sebagai Prekursor Senyawa Amida Turunan Piperina Hasil Isolasi dari Buah Lada (*Piper Nigrum* Linn)

Nama : M. Ikhsan Indrawan

NPM : 1817011065

Jurusan ; Kimia

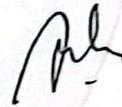
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

MENYETUJUL,

1. Komisi Pembimbing



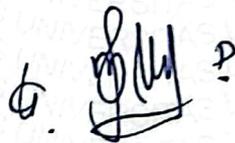
Syafful Bahri, M.Si.
NIP.197308252000031001



Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.
NIP. 197407172008122003

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung

FMIPA Universitas Lampung



Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si.
NIP. 197205302000032001

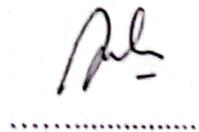
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Syaiful Bahri, M.Si.



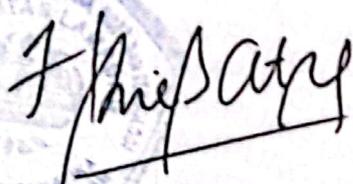
Sekretaris : Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si



**Penguji
Selain Pembimbing : Dr. Ni Luh Gede Ratna J., S.Si., M.Si**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP. 197110012005011002**

Tanggal lulus ujian skripsi : 2 Juli 2024

SURAT PERNYATAAN

KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : M Ikhsan Indrawan
Nomor Pokok Mahasiswa : 1817011065
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul “**Sintesis Piperoil Klorida Sebagai Prekursor Senyawa Amida Turunan Piperina Hasil Isolasi dari Buah Lada (*Piper Nigrum* Linn)**” adalah terbukti hasil karya saya, meliputi topik penelitian, perolehan hasil penelitian, maupun pengolahan datanya.

Pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran untuk selanjutnya dipergunakan sebagaimana mestinya.

Bandar Lampung, 8 Agustus 2024

Yang Menyatakan



M. Ikhsan Indrawan
NPM1817011065

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama lengkap M Ikhsan Indrawan lahir di Bandar Lampung, 22 Mei 1998. Penulis ananda putra dari pasangan Bapak Safrudin Indrajaya dan Ibu Yunita. Penulis mengenyam pendidikan tingkat TK di TK Kartika Jaya II-5 Bandar Lampung pada tahun 2003, selanjutnya melaksanakan pendidikan Sekolah Dasar di SD Kartika Jaya II-5 Bandar Lampung dan pendidikan terselesaikan pada tahun 2010. Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan jenjang pendidikan SMP di SMP Negeri 1 Bandar Lampung serta menyelesaikan studi pada tahun 2013. Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan di SMA Negeri 3 Bandar Lampung dan berhasil menyelesaikan studi pada tahun 2016. Seusai menyelesaikan pendidikan formal, tahun 2018 penulis berkesempatan studi di Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Lampung.

Penulis mengikuti berbagai organisasi selama di perguruan tinggi, baik himpunan mahasiswa jurusan kimia (HIMAKI) periode kepengurusan 2019 dan UKM SAINTEK 2020 sebagai pengurus. Selama menjalankan kepengurusan, penulis berpartisipasi aktif pada berbagai kegiatan yang diadakan organisasi baik tingkat jurusan hingga tingkat Universitas juga pernah ditunjuk sebagai ketua pelaksana SAINTEK EXPO 2020.

Tahun 2021 penulis menjalankan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Karang Raya Kecamatan Teluk Betung Timur, Kabupaten Bandar Lampung. Penulis telah menyelesaikan Praktik Kerja Lapangan di Kalibalau kencana, Bandar Lampung dengan topik penelitian “Karakteristik Lindi dari Limbah Restoran, Domestik, dan Pasar”. Kemudian dilanjutkan hingga ke penyusunan laporan akhir atau skripsi. Penulis menyelesaikan penelitian skripsi yang berjudul “Sintesis Piperoil Klorida Sebagai Prekursor Senyawa Amida Turunan Piperina Hasil Isolasi dari Buah Lada (*Piper Nigrum* Linn)” yang dilaksanakan di Laboratorium Organik Kimia FMIPA, Universitas Lampung

MOTTO

THINK POSITIVE LIKE PROTON

**(M Ikhsan Indrawan)*

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang seluruh umat-Nya

Alhamdulillah rabbil 'alamin serta rasa bangga, kudedikasikan karya ke cilku ini untuk:

Orang tuaku tercinta
Mama dan Papa Tercinta yang selalu mencintai,
mendoakan, mendukung, menasehati, menyemangati,
dan mendorong kepada putranya.

Kakakku tersayang yang selalu menyayangi dan mendukung apa yang telah menjadi pilihan adiknya.

Hormat setinggi-tingginya kepada
Bapak Syaiful Bahri, M.Si., Ibu Dr. Yuli Ambarwati S.Si., M.Si.,
Ibu Dr. Ni luh Gede Ratna Juliasih S.Si., M.Si., serta seluruh Dosen Pengajar
yang selalu membimbing dan mendidik saya hingga mencapai gelar
Sarjana.

Seluruh sahabatku yang telah kebersamai, mendukung, dan
memberikan semangat.

Almamater Universitas Lampung
Untuk diriku yang semangat berjuang

SANWACANA

Puji serta rasa syukur dihaturkan Allah SWT, Tuhan semesta alam yang selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga dalam penyelesaian studi dan skripsi ini terlaksana dengan sangat baik. Shalawat teriring salam tersampaikan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabat, semoga kelak seluruh umatnya termasuk dalam umat yang selalu beliau cintai dan diberikan syafa'at di yaumul akhir kelak. *Aamiin yarabbal'alamin.*

Skripsi bertajuk “Sintesis Piperoil Klorida Sebagai Prekursor Senyawa Amida Turunan Piperina Hasil Isolasi Dari Buah Lada (*Piper Nigrum* Linn)” menjadi pemenuhan untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) selama studi pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Teriring doa yang tulus, penulis mengucapkan ucapan terimakasih kepada :

1. Bunda Penulis, Ibu Dra. Hj. Yunita yang selalu mensupport, menolong, memotivasi, serta memberikan jutaan do'a, cinta dan kasih, serta dukungan spiritual yang hingga saat ini tiada pernah berhenti kepada Putranya. Cinta Pertamaku terimakasih atas detak jantung yang masih bertaut ini pada hati penulis. Semoga Allah selalu memberikan keberkahan dalam hidupmu dan semoga lama hidupmu disini untuk menemani penulis berjuang hingga akhir bahagia nanti. *Aamiin ya rabbal'alamin.*
2. Ayahanda penulis, Bapak Ir. Hi.Safrudin Indrajaya yang sudah mengusahakan segala sesuatunya selama hidupnya untuk penulis, serta besarnya cinta yang masih hangat terasa di dalam hati penulis. Semoga Allah menempatkan engkau di tempat terbaik di sisi-Nya dan nantinya kita dapat berkumpul Bersama dalam surga-Nya kelak, *aamiin ya rabbal'alamin.*

3. Kakak yang penulis sayangi, Rika Marinta Putri S.E.,MM. yang selalu berjuang sebaik mungkin untuk keluarganya serta memberikan dukungan dengan cara terbaiknya dan menjadi jembatan motivasi bagi penulis.
4. Bapak Syaiful Bahri S.Si. , M.Si. pembimbing utama penulis yang terus menerus menolong, memberikan banyak ilmu, pengalaman, motivasi, kritik, saran, serta kesabaran tak terhingga serta arahan terbaiknya sehingga penulis telah menyelesaikan penelitian dengan sebaik-baiknya. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan keberkahan-Nya serta senantiasa diberkahi kesehatan dan kesuksesan untuk Bapak. *Aamiin ya rabbal'alam.*
5. Ibu Dr Yuli Ambarwati S.Si.,M.Si. Pembimbing II penulis yang selalu membantu penulis dalam memberikan banyak saran dalam melaksanakan penelitian yang dikerjakan oleh penulis serta memberikan banyak arahan dan nasehat selama pengerjaan penelitian dan skripsi ini. Semoga Allah senantiasa melimpahkan keberkahan serta kesehatan dan kesuksesan untuk Ibu. *Aamiin ya rabbal'alam.*
6. Ibu Dr. Ni Luh Gede Ratna Juliasih S.Si., M.Si.. dosen pembahas penulis yang selalu bimbingan penulis dengan sebaik-baiknya, kritik, saran, kesabaran dalam membantu penulis menyelesaikan studi dan skripsi ini dengan sebaik- baiknya. Semoga Allah senantiasa melimpahkan keberkahan-Nya serta Ibu selalu diberkahi kesehatan serta kesuksesan. *Aamiin ya rabbal'alam.*
7. Ibu Dr. Mita Rilyanti, M.Si.. Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung, yang selalu dengan baik memberikan arahan kepada mahasiswanya selama perkuliahan di jurusan Kimia.
8. Ibu Dr. Dian Herasari S.Si., M.Si. Selaku sekretaris Jurusan Kimia FMIPA Unila yang selalu membantu dan memperlancar Penulis selama menempuh studi di Jurusan Kimia.

9. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Unila atas seluruh ilmu, pengalaman, bimbingan, serta perhatian kepada penulis, sehingga penulis menyelesaikan studi pada jenjang Sarjana dengan baik berkat ilmu yang telah diberikan.
10. Terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh *staff* administrasi, seluruh laboran, staff, dan karyawan Jurusan Kimia FMIPA Unila yang telah membantu penulis menyelesaikan studi.
11. Rekan-rekan seperbimbingan “Syaiful Bahri Research”, Brader Lanang Rachmadi, Brader M. Ikhsan Indrawan, dan Sister Reyzka Aulia Wihardini yang telah memberikan semangat, mendengarkan keluh kesah penulis, memberikan kesan baik, memotivasi, kritik, dan saran hingga saya bisa menyelesaikan studi.
12. Rekan terdekatku, Randi, Lanang, Chasya, Chori, Fauzan, Ikhsan, kak Fendi, Bayu, Ibnu, Ofri, Reni, Fandi, kak Azzam, Iqbal, Yudit, Gabian, Rega yang telah memberikan bantuan moral dan menyemangati penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi.
13. Keluarga besar kimia angkatan 2018 tercinta, terima kasih telah sama-sama berjuang menikmati masa-masa sulit, tertekan, ceria, semangat kuliah, kalian luar biasa, dan terima kasih atas kepercayaannya selama ini.
14. Pak Mukti, Ustad Mami, kang Jajang, Kang Ncep, Mas Agus, Pak Made, dan semua pihak lainnya yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang juga tidak dapat disebutkan satu per satu. Terima kasih.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
1.3 Manfaat Penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tanaman Lada (<i>Piper nigrum</i> Linn)	4
2.2 Kandungan Senyawa Kimia dalam Lada (<i>Piper nigrum</i> Linn)	6
2.3 Piperin	7
2.4 Turunan Senyawa Piperin	8
2.5 Alkaloid.....	9
2.6 Piperoil Klorida.....	10
2.7 Kromatografi Lapis Tipis	11
2.8 Transformasi Kimia Senyawa Piperin	12
2.9 Spektroskopi Ultraviolet	14
2.10 Spektroskopi Inframerah (IR)	16
2.11 Ekstraksi.....	18
III. METODE PENELITIAN	22
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	22
3.2 Alat dan Bahan.....	22
3.2.1 Alat yang Digunakan	22
3.2.2 Bahan yang Digunakan	22
3.3 Prosedur Penelitian	23
3.3.1 Pengambilan dan Persiapan Sampel	23
3.3.2 Isolasi Piperin.....	23
3.3.3 Hidrolisis Piperin	23
3.3.4 Sintesis piperoil Klorida	24
3.4 Uji Kemurnian dan Identifikasi Senyawa	24
3.4.1 Pemeriksaan Kromatografi Lapis Tipis	24
3.4.2 Pemeriksaan Spektroskopi UV-Vis	25

3.4.3 Pemeriksaan Spektroskopi IR	25
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1. Persiapan Sampel	26
4.2. Isolasi Piperin.....	26
4.2.1 Sokletasi	26
4.2.2. Pemeriksaan dengan KLT Terhadap piperin murni.....	28
4.2.3 Karakterisasi dengan UV	29
4.2.4 Karakterisasi dengan FTIR	31
4.3 Hidrolisis Piperin	33
4.3.1 Rendemen asam piperat	33
4.3.2 Pemeriksaan dengan KLT	33
4.3.3 Mekanisme Pembentukan Asam Piperat	34
4.3.4 Karakterisasi Asam Piperat dengan UV-Vis.....	35
4.3.5 Karakterisasi dengan FTIR	37
4.4 Sintesis Piperoil Klorida	39
4.4.1 Rendemen Piperoil Klorida.....	39
4.4.2 Pemeriksaan dengan KLT.....	40
4.4.3 Reaksi asam piperat menjadi Piperoil Klorida.....	40
4.4.4 Karakterisasi dengan UV-Vis dan FTIR.....	41
V. KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kandungan pada Lada (<i>Piper nigrum</i> Linn).....	6
2. Hasil analisis dengan UV-Vis.....	30
3. Hasil analisis FTIR	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman Lada (<i>Piper nigrum</i> Linn)	5
2. Beberapa Senyawa Kimia dalam Lada (<i>Piper nigrum</i> Linn).....	7
3. Hidrolisis Piperin	8
4. Isomer Piperin	9
5. Reaksi dari Piperin Menjadi Piperoil Klorida.....	10
6. Pembentukan Asam Piperat	13
7. Urutan Kereaktifan Beberapa Senyawa Turunan Karboksilat	13
8. Cara Kerja Spektrofotometer UV-Vis	15
9. Proses Sokletasi Piperin	27
10. Hasil KLT Piperin Kasar dengan Eluen <i>n</i> -Heksana dan Etil Asetat 7:3.....	27
11. Kristal Piperin	28
12. Hasil KLT Piperin (a) Piperin Kasar (b) Piperin Murni	28
13. Hasil Spektrum UV (a) Piperin dan (b) Piperin Standar	30
14. Hasil FTIR (a) Piperin Sampel dan (b) Piperin Standar	31
15. KLT Asam Piperat	33
16. Reaksi Piperin Menjadi Asam Piperat	34
17. Mekanisme Reaksi Piperin Menjadi Asam Piperat.....	35
18. Hasil Spektrum UV (a) Asam Piperat Sampel dan (b) asam Piperat Standar	36
19. Hasil Spektrum FTIR Asam Piperat Hasil Penelitian.....	39
20. KLT Piperoil Klorida Menggunakan Eluen <i>n</i> -Heksana dan Etil Asetat 7:3...40.	40
21. Reaksi Asam Piperat Menjadi Piperoil Klorida.....	41
22. Spektrum UV Piperoil Klorida.....	42
23. Spektrum FTIR Piperoil Klorida.....	43

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki sumber daya alam melimpah ditandai dengan adanya berbagai jenis tanaman untuk dijadikan sebagai obat. Obat tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan memiliki efek samping yang jauh lebih rendah dibandingkan obat-obat sintetik, selain itu tidak membutuhkan biaya yang mahal untuk memperoleh obat-obatan dari bahan alam (Firdausia *et al.*, 2023). Salah satu tanaman yang memiliki potensi obat adalah buah lada. Tanaman lada (*Piper nigrum* Linn.) adalah tanaman perkebunan yang bernilai ekonomi tinggi. Buahnya merupakan rempah yang penting dalam kehidupan manusia, karena memiliki ciri khas dan tidak dapat digantikan oleh rempah lain sehingga dijuluki sebagai rajanya rempah (Anggraini *et al.*, 2021).

Lada atau merica berasal dari famili *Piperaceae* (Vasavirama and Upender, 2014). Lada dibagi dua yaitu lada putih dan lada hitam dan umumnya dimanfaatkan sebagai bumbu dapur. Lada hitam dapat membantu mengontrol lemak dalam darah, membantu mengatasi masalah pencernaan, meningkatkan cairan pencernaan karena kandungan asam klorida yang terdandung di dalamnya dan dapat menekan pertumbuhan bakteri terutama pada saluran usus. Selain itu, lada juga dikenal memiliki kandungan antioksidan yang melimpah (Risfaheri, 2018). Buah lada mengandung senyawa alkaloid seperti piperin, kavisin, metilpirelin, minyak atsiri, lemak, dan pati (Pasha *et al.*, 2019).

Piperin merupakan senyawa alkaloid utama dalam buah lada yang memiliki aktivitas biologis potensial, antara lain sebagai anti tumor dan anti bakteri. Piperin dengan rumus molekul $C_{17}H_{19}NO_3$ dan berat molekul 285,32 dapat diisolasi dari

buah lada dengan cara mengekstrak buah lada yang telah dihaluskan dengan menggunakan pelarut etanol. Kristal piperin yang diperoleh mempunyai wujud berwarna kuning berbentuk jarum.

Piperin merupakan golongan senyawa amida aromatik vinilik, gugus amida nya sangat memungkinkan untuk ditukargantikan dengan gugus fungsional yang lain (Wdowiak *et al.*, 2023). Piperin diisolasi dan dilakukan modifikasi gugus fungsi. Sintesis senyawa turunan piperin dengan pergantian gugus amida menjadi senyawa pratarget yakni piperoil klorida dapat meningkatkan aktivitas piperin salah satunya adalah sebagai prekursor kandidat obat antikanker. Pada penelitian sebelumnya, berhasil disintesis senyawa benzena sulfonil-amidin turunan piperin memiliki stabilitas yang lebih baik terhadap asam, basa, dan peroksida (Nugraha, 2023). Pada penelitian ini, senyawa target yang disintesis sebagai prekursor amida direaksikan dengan tionil klorida (SOCl_2). Prekursor adalah bahan awal atau bahan dasar untuk mensintesis senyawa dasar dengan senyawa organik lainnya guna mendapat aktivitas yang lebih optimal. Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan senyawa piperoil klorida dapat dikembangkan sebagai pra-target dasar dalam penelitian selanjutnya untuk dapat disintesis lebih lanjut dengan berbagai senyawa lain, dalam hal ini menjadi senyawa anti kanker dan tumor.

1.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Melakukan isolasi piperin dari buah lada.
2. Melakukan sintesis piperoil klorida sebagai prekursor senyawa amida turunan piperin.

1.3 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang sintesis senyawa piperoil klorida dari senyawa piperin hasil isolasi dari buah lada.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Lada (*Piper nigrum* Linn)

Tanaman lada (*Piper nigrum* Linn) yang sekarang banyak ditanam di Indonesia diduga berasal dari India, yang dibawa oleh koloni Hindu yang datang ke Jawa pada tahun 600-100 SM. Lada merupakan jenis rempah yang paling sering digunakan di Eropa dibandingkan dengan rempah-rempah lainnya. Daerah utama penghasil lada di Indonesia ialah daerah Lampung yang terkenal sebagai penghasil lada hitam atau Lampung *black pepper* dan Bangka yang terkenal sebagai penghasil lada putih atau *Muntok white pepper*.

Menurut Plantamor (2016), klasifikasi tanaman lada adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae* (Tumbuhan)
- Subkingdom : *Tracheobionta* (Tumbuhan berpembuluh)
- Super Divisi : *Spermatophyta* (Menghasilkan biji)
- Divisi : *Magnoliophyta* (Tumbuhan berbunga)
- Kelas : *Magnoliopsida* (Berkeping dua/dikotil)
- Sub Kelas : *Magnoliidae*
- Ordo : *Piperales*
- Genus : *Piperacea*
- Spesies : *Piper nigrum* Linn

Dalam pertumbuhan dan perkembangannya, secara umum tanaman lada mengalami dua fase, yaitu fase vegetatif dan fase generatif. Tanaman mengalami fase vegetatif bila pertumbuhan dan perkembangannya didominasi oleh pembentukan akar, batang, dahan, ranting, dan daun. Apabila pertumbuhan vegetatifnya sudah maksimal tanaman memasuki fase generatif (Sayuthi dkk.,

2020). Lada memiliki prospek yang sangat baik untuk dikembangkan. Lada memiliki banyak manfaat antara lain sebagai bumbu masak, bahan ramuan jamu tradisional, obat-obatan, dan sebagai campuran minyak wangi. Selain memiliki banyak manfaat, lada juga mudah dipasarkan baik dalam maupun luar negeri (Ojalere *et al.*, 2017).

Bagian-bagian batang tanaman lada ada 3 jenis yaitu stolon, cabang orthotrop, dan cabang plagiotrop. Stolon atau batang primer juga disebut batang dasar. Stolon merupakan batang pokok atau batang induk yang tumbuh memanjat di mana batang-batang lain seperti cabang-cabang orthotrop dan plagiotrop akan tumbuh. Batang ini berbentuk agak pipih, berwarna abu-abu tua, beruas-ruas dan lekas berkayu serta berakar lekat. Cabang orthotrop tumbuh pada batang pokok. Cabang tersebut bentuknya bulat, berkuncup yang berjauhan dan tumbuhnya memanjat ke atas (Shamina and Sarma, 2001). Buah lada yang sudah masak kulitnya berwarna merah, berlendir dengan rasa manis, baunya tajam menusuk sebagaimana senyawa aromatik umumnya, rasanya panas menggigit dan pedas. Sesudah dikeringkan buah ini akan berwarna hitam.



Gambar 1. Tanaman Lada (*Piper nigrum*, Linn) (BPCB Banten, 2021).

2.2 Kandungan Senyawa Kimia dalam Lada (*Piper nigrum* Linn)

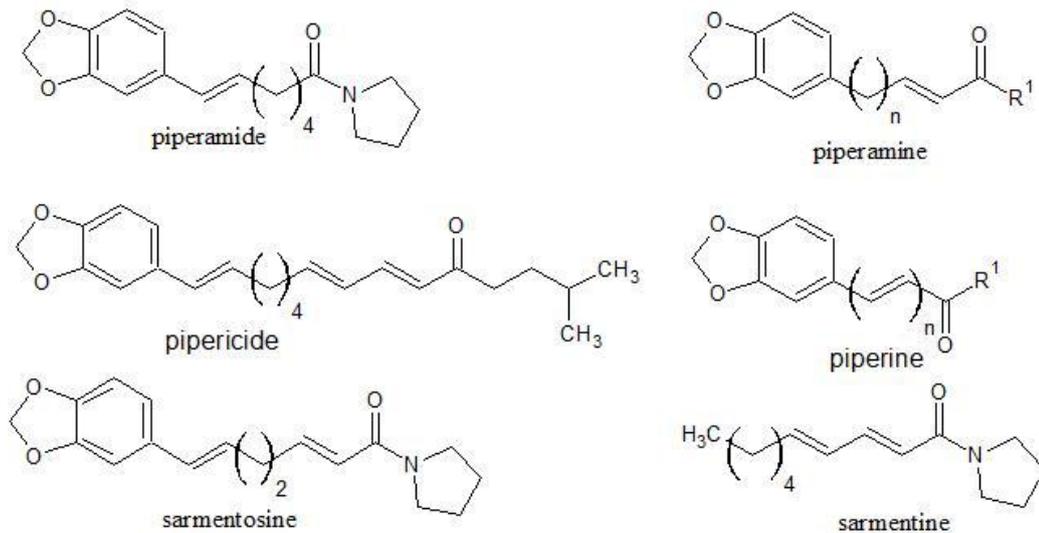
Kandungan kimia dan manfaat buah lada hitam mengandung bahan aktif seperti amida fenolat, asam fenolat, dan flavonoid yang bersifat antioksidan sangat kuat. Selain mengandung bahan-bahan antioksidan, lada hitam juga mengandung piperin yang diketahui berkhasiat sebagai obat analgesik, antipiretik, anti inflamasi, serta memperlancar proses pencernaan (Sari and Bare, 2020).

Kandungan lada hitam sangat beranekaragam dan piperin merupakan kandungan utama serta kavisin yang merupakan isomer dari piperin. Piperin adalah senyawa alkaloid yang paling banyak terkandung dalam lada hitam dan semua tanaman yang termasuk dalam famili *Piperaceae*. Senyawa amida (piperin) berupa kristal berbentuk jarum, berwarna kuning, tidak berbau, tidak berasa, lama-kelamaan pedas, larut dalam etanol, asam cuka, benzena, dan kloroform (Amalina, 2008). Piperin memiliki manfaat sebagai anti-inflamasi, antiarthritik (Bang *et al.*, 2009), analgesik (Juliastuti dan Sudjarwo, 2005), depresan sistem saraf pusat dan anticonvulsan (Deepti *et al.*, 2012). Kombinasi zat-zat yang terkandung mengakibatkan lada hitam memiliki rasa pedas, berbau khas dan aromatik. .

Tabel 1. Kandungan Bahan pada Lada (*Piper nigrum* Linn) (Pebrianti, 2020).

Kandungan	Lada Hitam (%)	Lada Putih (%)
Air	8 – 13	9.9 – 15
Protein	11	11
Karbohidrat	22 – 24	50 – 65
Minyak Atsiri	1 – 4	< 1
Piperin (Alkolid)	5 -9	5 - 9

Sukib (1992) melaporkan tentang senyawa-senyawa kimia yang terkandung dalam buah lada yaitu senyawa-senyawa dienamida, trienamida, minyak atsiri, piperin, piperitina, dan sitosterol.

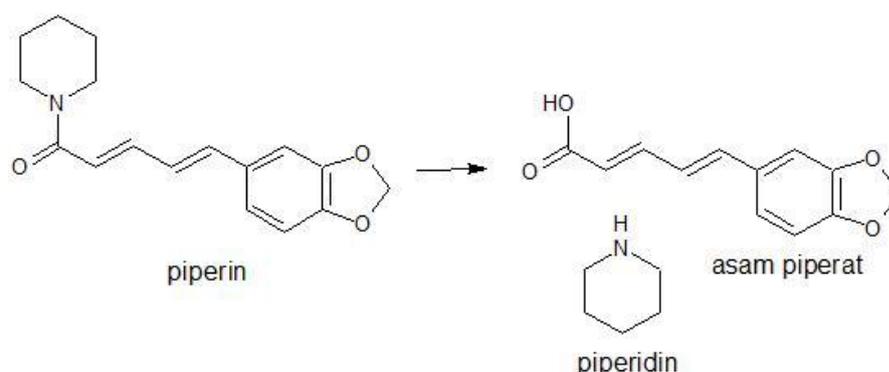


Gambar 2. Beberapa Senyawa Kimia dalam Lada (*Piper nigrum*, Linn)
(Ahmad *et al.*, 2012).

2.3 Piperin

Kandungan metabolit sekunder utama dari buah lada hitam adalah piperin. Metode ekstraksi yang dipilih adalah soklet karena senyawa piperin memiliki sifat yang stabil terhadap panas. Piperin memberikan rasa pedas di dalam buah lada hitam, bersama dengan kavisin. Piperin memiliki warna kuning yang berbentuk jarum, yang sukar larut dalam air dan mudah larut dalam etanol, eter, dan kloroform. Kelarutan piperin dalam etanol dikenal sebagai “pepper-like taste” (Patil *et al.*, 2011). Apabila piperin terhidrolisis akan terurai menjadi piperidin dan asam piperat. Berat molekul piperin sebesar 285,3377 (Istiqomah, 2013). Titik didih yang dimiliki piperin sebesar 127°C (Shamkuwar *et al.*, 2013).

Piperin merupakan basa yang sangat lemah dan dapat bereaksi dengan asam kuat membentuk garam. Garam kloridanya berupa kristal padat berwarna kuning yang larut dalam etanol, kloroform, dan benzena panas, sedangkan garam bromidanya merupakan kristal halus berwarna kuning, meleleh pada suhu 170°C, dan dalam keadaan cair berwarna merah. Piperin juga bereaksi dengan platinaklorida membentuk garam berwarna jingga dan berbentuk jarum. Semua garam ini akan mudah terhidrolisis oleh air.



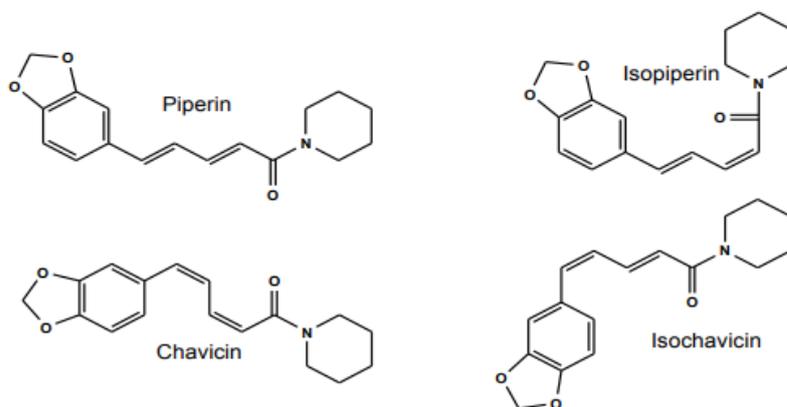
Gambar 3. Hidrolisis Piperin.

2.4 Turunan Senyawa Piperin

Piperin merupakan senyawa golongan alkaloid yang pertama kali diisolasi dari tanaman lada (*Piperaceae*) oleh Hans Christian Orsted (1819). Piperin dalam buah lada terdapat dalam jumlah sekitar 2-7,4 %. Piperin atau 1-*piperoylpiperidine* dengan nama IUPAC 1-[5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo-2,4-pentadienyl] *piperidine* memiliki rumus struktur $C_{17}H_{19}O_3N$, massa molar 285,35 g/mol, titik leleh $128^{\circ} - 130^{\circ} C$ ($266^{\circ}F$) dan kerapatan $1,193 g/cm^3$. Selain itu, piperin tidak menguap dan berasa pedas (Ahluwalia and Raghav, 2007).

Sintesis piperin pertama kali dilakukan oleh Rugheimer (1882) dengan menggunakan metode kondensasi asam piperinat klorida dengan piperidin. Ladenberg dan Scholtz (1894) melaporkan sintesis piperin yang ber asal dari asam piperinik hasil sintesis. Asam piperinat dapat diperoleh dengan metode kondensasi piperanol dengan asetaldehid, yang juga direaksikan dengan natrium asetat dan asetat anhidrat (Ravindran, 2013).

Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa piperin ditemukan dalam 4 isomer struktur yaitu piperin, isopiperin, chavicin dan isochavicin serta analog struktur piperin yang terdiri atas *piperanin*, *piperettin*, *piperylin A*, *piperolein B* dan *piperacin* (Gorgani *et al.*, 2017).



Gambar 4. Isomer Piperin (Gorgani *et al.*, 2017).

Secara farmakologi, piperin memiliki beberapa manfaat diantaranya piperin memiliki aktivitas sebagai antidepresan, antioksidan, bioenhancer, inhibisi apoptosis, genotoksik, immunosupresan, anti-platelet, antiinflamasi, antihipertensi, hepatoprotektif, anti tiroid, anti tumor dan anti asma (Gorgani *et al.*, 2017).

2.5 Alkaloid

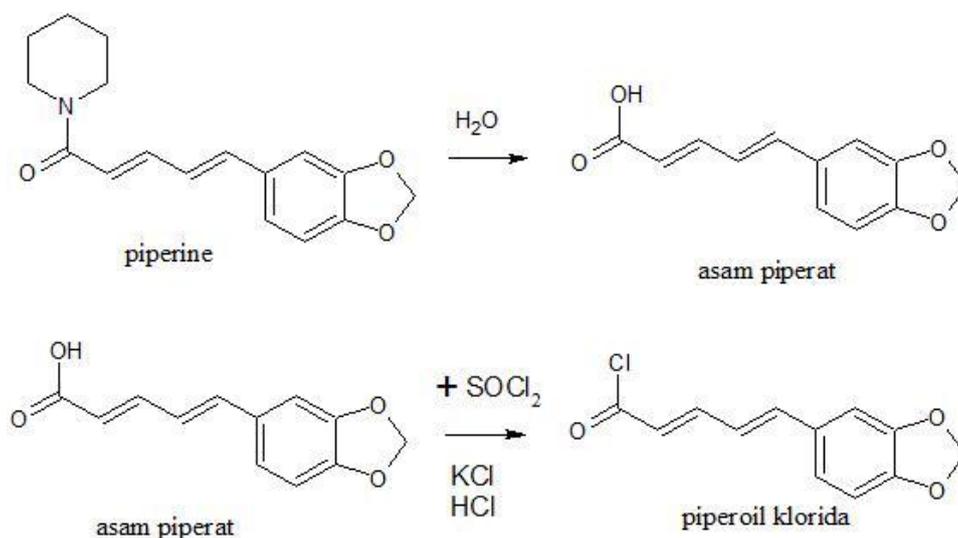
Alkaloid merupakan golongan senyawa metabolit sekunder yang bersifat basa dengan satu atau lebih atom nitrogen yang umumnya berada dalam gabungan sistem siklik. Golongan senyawa ini biasanya memiliki aktivitas farmakologis pada manusia dan hewan. Ciri-ciri alkaloid umumnya berbentuk padat (kristal), meskipun dalam suhu kamar ada yang cair (misalkan nikotin), memutar bidang polarisasi, berasa pahit, bentuk garam larut dalam air dan larut dalam pelarut organik dalam bentuk bebas atau basanya.

Secara umum alkaloid dapat digolongkan berdasarkan strukturnya menjadi alkaloid heterosiklik dan alkaloid non heterosiklik. Atom N pada alkaloid non heterosiklik dapat berupa atom N primer (meskalin), sekunder (efedrin), tersier (atropin) dan kuartener (tubokurarin). Sedangkan alkaloid heterosiklik dapat diklasifikasikan lagi berdasarkan struktur cincin yang dimilikinya yakni pirol atau

pirolidin (higrin), pirolizidin (seneklonin), piridin dan piperidin (piperin, lobelin), tropan (kokain), kuinolin (kuinin, kuinidin), aporfin (boldin), kuinolizidin (spartein), indol atau benzopirol (ergometrin), indilizidin (swainsonin), imidazol (pilocarpin), purin (kafein), steroidal (solanidin), dan terpenoid (akonitin) (Forestrania, 2012).

2.6 Piperoil Klorida

Pada penelitian yang dilakukan, senyawa target adalah piperoil klorida, turunan piperin yang disintesis melalui hidrolisis asam piperat dengan H_2O juga ditambahkan $SOCl_2$. Piperoil Klorida yang disintesis adalah dari hasil hidrolisis tersebut yaitu acuan pada transformasi yang dilakukan. Acuan yang dimaksud merupakan patokan inti untuk disintesis lebih lanjut. Piperoil klorida mempunyai potensi untuk anti kanker juga tumor bila disintesis dengan bahan alam seperti alkaloid.



Gambar 5. Reaksi dari Piperin Menjadi Piperoil Klorida.

2.7 Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan suatu teknik pemisahan dengan menggunakan adsorben (*fase stationer*) berupa lapisan tipis seragam yang disalutkan pada permukaan bidang datar berupa lempeng kaca, plat aluminium, atau plat plastik. Pengembangan kromatografi terjadi ketika fase gerak tertapis melewati adsorben (Tetti, 2014).

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan bentuk kromatografi planar, selain kromatografi kertas dan kromatografi elektroforesis. Berbeda dengan kromatografi kolom yang mana fase diamnya diisikan atau dikemas didalamnya, pada Kromatografi Lapis Tipis (KLT) fase diamnya berupa lapisan yang seragam (*uniform*) pada permukaan bidang datar yang didukung oleh lempeng kaca, lempeng aluminium atau lempeng plastik. Meskipun demikian, kromatografi planar ini dapat dikatakan sebagai bentuk terbuka dari kromatografi kolom (Gandjar dan Rohman, 2012).

Sampel yang ingin dianalisis ditotolkan ke permukaan KLT. Bila sampel telah ditotolkan pada lempeng KLT, tahap selanjutnya adalah mengembangkan sampel tersebut dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhi dengan uap fase gerak. Tujuan penjenuhan ini adalah untuk dapat memperoleh homogenitas atmosferik dalam bejana, maka akan meminimalkan penguapan pelarut dari lempeng KLT selama pengembangan. Pada tepi bagian bawah lempeng lapis tipis yang telah ditotoli sampel kemudian dicelupkan ke dalam fase gerak kurang lebih 0,5–1 cm. Tinggi fase gerak yang ada di dalam bejana wajib berada dibawah lempeng pada sampel yang sudah ditotolkan. Bejana kromatografi diharuskan tertutup rapat serta sedapat mungkin volume fase gerak sedikit mungkin.

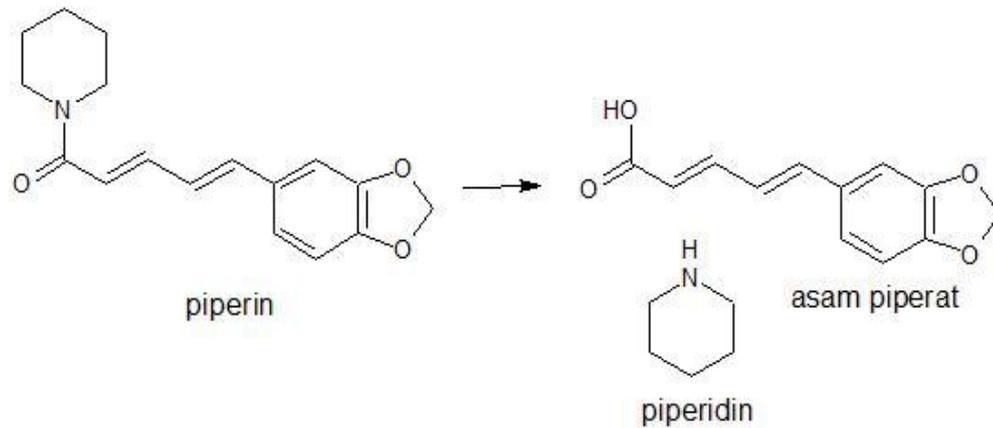
Untuk dapat melaksanakan penjenuhan fase gerak, bejana tersebut dilapisi dengan kertas saring. Jika fase gerak tersebut sudah mencapai ujung atas kertas saring, maka fase gerak tersebut dikatakan telah jenuh (Gandjar dan Rohman, 2013). Deteksi Bercak-bercak pemisahan pada kromatografi lapis tipis pada umumnya

adalah bercak yang tidak berwarna. Penentuannya dilakukan secara fisika, kimia atau biologi. Untuk cara fisika dapat digunakan untuk menampakkan bercak adalah dengan cara fluoresensi sinar ultraviolet dan pencacahan radioaktif. Untuk cara kimia yaitu dapat dilakukan dengan mereaksikan bercak dengan suatu pereaksi dengan penyemprotan sehingga bercak dapat menjadi jelas. Pada Kromatografi Lapis Tipis, identifikasi awal dari suatu senyawa didasarkan pada perbandingan nilai *Retention factor* (Rf) yang dibandingkan dengan Rf standar. Pada umumnya nilai Rf dari laboratorium ke laboratorium berbeda, bahkan pada waktu analisis yang berbeda dalam laboratorium yang sama, sehingga pada analisis menggunakan kromatografi lapis tipis perlu dipertimbangkan penggunaan Rf relatif yaitu nilai Rf noda senyawa dibandingkan noda senyawa lain dalam lempeng yang sama. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan nilai Rf bervariasi adalah jenis ruang, dimensi, arah aliran fase gerak, sifat dan ukuran lempeng, serta metode persiapan kromatografi lapis tipis sebelumnya. Konfirmasi identifikasi dapat diperoleh dengan mengerok noda lempeng kemudian analit dalam lempeng tersebut dielusi dan dilakukan deteksi menggunakan spektrofotometri inframerah, spektrofotometri massa atau *Nuclear magnetic resonance* (Wulandari *et al.*, 2013).

2.8 Transformasi Kimia Senyawa Piperin

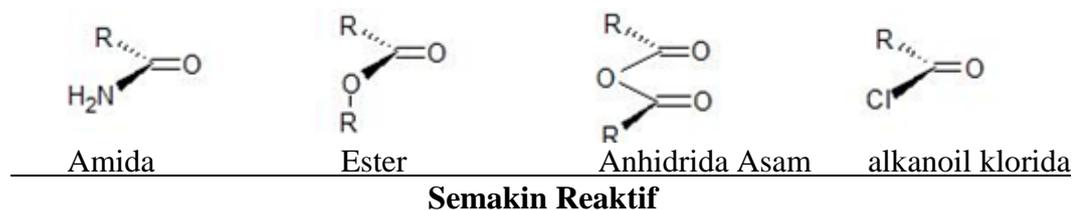
Penggunaan piperin sebagai senyawa awal dalam pembuatan senyawa-senyawa kimia telah dimulai sejak lama. Gugus fungsi piperidina dalam piperin dapat ditransformasikan menjadi gugus fungsi lain, misalnya hidrolisis menjadi asam, esterifikasi menjadi ester, atau diganti dengan gugus amina lainnya. Transformasi ini dapat dilakukan dengan mereaksikan piperin secara langsung dengan pereaksi yang sesuai atau secara bertahap dengan mengubah senyawa amida piperin menjadi gugus fungsi lainnya yang lebih reaktif, sehingga lebih mudah digantikan oleh gugus fungsi lain yang ditargetkan. Piperin dapat dihidrolisis dengan larutan asam atau basa. Hasil hidrolisis berupa asam dan basa yang mudah menguap, yaitu piperidina ($C_5H_{11}N$). Asam hasil hidrolisis adalah asam piperat ($C_{12}H_{10}O_4$),

yang mempunyai titik leleh 216-217°C (Luebke *et al.*, 2013). Piperin juga dapat dihidrolisis dengan menggunakan larutan KOH etanolat (KOH dalam etanol) menjadi piperidina dan asam piperat.



Gambar 6. Pembentukan Asam Piperat.

Transformasi amida secara tidak langsung biasanya dilakukan melalui pembentukan klorida asam sebagai senyawa prarget. Klorida asam dibuat dengan cara menghidrolisis amida menjadi asam, kemudian diikuti reaksi dengan fosforus pentaklorida namun dikarenakan jarang digunakan dapat diganti dengan klorida lain seperti tionil klorida. Kelebihan tionil klorida dipisahkan dari campuran reaksi dengan cara penguapan pada tekanan tereduksi. Klorida asam yang diperoleh dapat digunakan secara langsung untuk keperluan sintesis, tanpa pemurnian lebih lanjut.



Gambar 7. Urutan Kereaktifan Beberapa Senyawa Turunan Karboksilat (Riswiyanto, 2009).

Dilihat dari kereaktifan senyawa turunan karboksilat tersebut, maka sintesis pembentukan piperoil klorida sebagai senyawa pratarget sangat baik untuk diterapkan.

2.9 Spektroskopi Ultraviolet

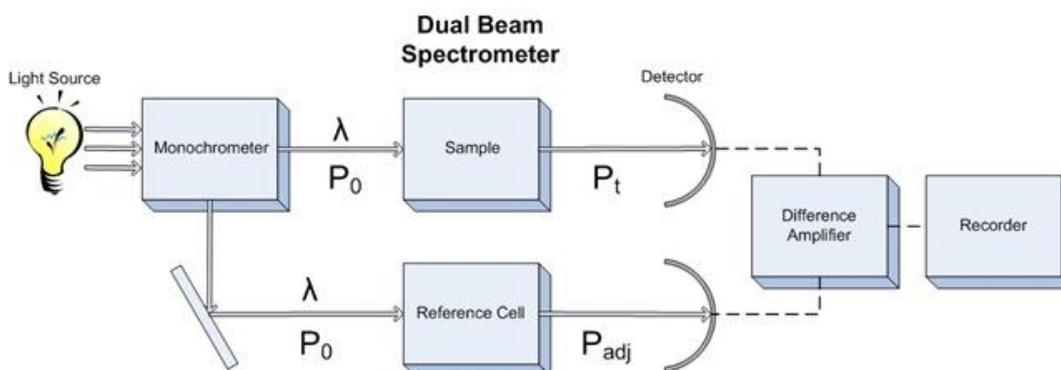
Spektrum ultraviolet merupakan suatu plot yang dibentuk oleh panjang gelombang atau frekuensi serapan versus intensitas serapan (transmitan atau absorban). Spektroskopi ultraviolet di gunakan karena memiliki tujuan:

1. Sebagai cara untuk menentukan jenis kromofor, ikatan rangkap yang terkonjugasi dan ausokrom dari suatu senyawa organik.
2. Untuk menjelaskan informasi dari struktur berdasarkan panjang gelombang maksimum suatu senyawa.
3. Digunakan untuk menganalisis senyawa organik secara kuantitatif dengan menggunakan hukum Lambert-Beer.

Selain itu spektra UV-Vis bertujuan sebagai informasi kualitatif maupun kuantitatif, dimana data yang diperoleh dari spektroskopi UV dan Vis adalah panjang gelombang maksimal, intensitas, efek pH, dan pelarut yang dapat dibandingkan dengan data acuan. Panjang gelombang yang digunakan untuk analisis kuantitatif adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimal (Gandjar dan Rohman, 2007).

Sementara itu cara kerja spektroskopi ultraviolet adalah ketika ada sumber sinar berupa cahaya UV-Vis (monokromatik) diteruskan melalui suatu media (larutan berwarna) yang merupakan suatu sampel, maka sebagian cahaya tersebut ada yang diserap, dipantulkan dan ada yang diteruskan. Cahaya yang diserap tersebut akan menyebabkan elektron tereksitasi dari keadaan dasar ke keadaan yang memiliki energi yang lebih tinggi. Serapan sinar ini tidak terjadi pada semua struktur, tetapi, hanya terjadi pada sistem terkonjugasi yang memiliki ikatan Phi atau gugus kromofor, gugus ausokrom (gugus yang memiliki vibrasi yang besar karena adanya pasangan elektron bebas) contohnya adalah -OH, -NH₂, -SH, dan lain-lain.

Karena memiliki vibrasi yang besar, maka jika terikat dengan gugus kromofor, dia akan menyebabkan pergeseran serapan ke arah panjang gelombang yang lebih besar dan meningkatkan intensitas puncak serapan. Sedangkan, cahaya yang tidak diserap atau diteruskan akan muncul sebagai nilai transmitansi. Sehingga, hasil pengukuran spektroskopi UV-Vis akan disajikan dalam bentuk spektra serapan atau transmitansi. Bentuk spektra pita serapan UV-Vis suatu molekul cenderung berbentuk bukit atau parabola terbalik, berbeda dengan bentuk spektra atom yang berbentuk garis-garis. Hal ini dikarenakan transisi elektronik yang terjadi memiliki perbedaan energi yang tidak terlalu besar. Contohnya transisi dari memiliki perbedaan energi yang kecil. Sehingga, bentuk transisi akan digambarkan seperti himpunan garis-garis yang berdekatan. Adanya himpunan garis-garis yang berdekatan itulah yang menyebabkan terbentuknya spektra pita serapan yang berbentuk bukit melandai lebar atau parabola terbalik.



Gambar 8. Cara Kerja Spektrofotometer UV-Vis.

Jika melihat cara kerja di atas maka dapat diketahui bahwa senyawa-senyawa organik dengan ikatan rangkap (dua atau tiga) terkonjugasi menyerap radiasi UV-Vis dengan menaikkan suatu elektron dari keadaan dasar ke keadaan tereksitasi. Ikatan terkonjugasi terdiri atas dua atau lebih ikatan rangkap yang berselang-seling dengan ikatan tunggal. Ikatan rangkap dua tidak terkonjugasi (ikatan rangkap dua terisolasi), menyerap radiasi ultraviolet pada panjang gelombang lebih pendek dari 200 nm, sehingga serapan ikatan rangkap dua karbon-karbon terisolasi tidak teramati pada daerah 200-400 nm (Bloch *et al.*, 2015).

Konjugasi adalah tumpang tindih dari satu orbital p dengan yang lain melintasi ikatan σ *intervening* (dalam logam transisi d -orbital dapat dilibatkan). Sebuah sistem terkonjugasi memiliki wilayah orbital p yang tumpang tindih, menjembatani lokasi yang saling berdekatan yang digambarkan oleh diagram sederhana sebagai tidak memiliki ikatan π . Mereka memungkinkan delokalisasi elektron π di semua orbital p yang bersebelahan. Elektron π bukan milik ikatan tunggal atau atom, melainkan untuk sekelompok atom.

Sistem terkonjugasi terbesar ditemukan di *graphene*, *grafit*, *polimer* konduktif, dan *nanotube* karbon. Mengacu pada ikatan di mana ikatan tunggal dan ikatan rangkap dihubungkan secara bergantian dan elektron-elektron yang membuat ikatan rangkap dapat bergerak dengan bebas sehingga sebenarnya merupakan keadaan peralihan di mana ikatan tunggal dan ikatan rangkap dicampur. Oleh karena itu, ini menunjukkan sifat fisik dan kimia yang berbeda secara signifikan dari kasus di mana ikatan rangkap ada dalam keadaan terisolasi. Piberin mempunyai ikatan terkonjugasi pada strukturnya yang terikat pada senyawa ini. Jika dilakukan pemeriksaan UV, maka akan muncul panjang gelombang pada rentang 340-350 nm yang menunjukkan vibrasi dari ikatan rangkap terkonjugasi pada senyawa.

2.10 Spektroskopi Inframerah (IR)

Spektroskopi FTIR (*fourier transform infrared*) merupakan salah satu teknik analitik yang sangat baik dalam proses identifikasi struktur molekul suatu senyawa. Komponen utama spektroskopi FTIR adalah interferometer Michelson yang mempunyai fungsi menguraikan (mendispersi) radiasi inframerah menjadi komponen-komponen frekuensi. Penggunaan interferometer Michelson tersebut memberikan keunggulan metode FTIR dibandingkan metode spektroskopi inframerah konvensional maupun metode spektroskopi yang lain. Diantaranya adalah informasi struktur molekul dapat diperoleh secara tepat dan akurat (memiliki resolusi yang tinggi).

Keuntungan yang lain dari metode ini adalah dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dalam berbagai fase (gas, padat atau cair). Kesulitan yang ditemukan dalam identifikasi dengan spektroskopi FTIR dapat ditunjang dengan data yang diperoleh dengan menggunakan metode spektroskopi yang lain (Sankari *et al.*, 2010). Spektroskopi inframerah merupakan suatu metode yang mengamati interaksi molekul dengan radiasi elektromagnetik yang berada didaerah panjang gelombang 0.75-1.000 μm atau pada bilangan gelombang 13.000-10 cm^{-1} . Metode spektroskopi inframerah merupakan suatu metode yang meliputi teknik serapan (*absorption*), teknik emisi (*emission*), teknik fluoresensi (*fluorescence*). Komponen medan listrik yang banyak berperan dalam spektroskopi umumnya hanya komponen medan listrik seperti dalam fenomena transmisi, pemantulan, pembiasan, dan penyerapan. Penyerapan gelombang elektromagnetik dapat menyebabkan terjadinya eksitasi tingkat-tingkat energi dalam molekul. Dapat berupa eksitasi elektronik, vibrasi, atau rotasi (Yudhapratama, 2010).

Prinsip kerja spektrofotometer inframerah adalah interaksi suatu senyawa kimia dengan radiasi elektromagnetik yang akan menghasilkan suatu getaran (vibrasi) dari suatu ikatan kimia poliatomik atau gugus fungsional senyawa kimia. Sinar dari sumber sinar inframerah merupakan kombinasi dari panjang gelombang yang berbebeda. Sinar yang melalui interferometer akan difokuskan pada tempat sampel. Sinar yang ditransmisikan oleh sampel difokuskan ke detektor. Perubahan intensitas sinar menghasilkan suatu gelombang interferens. Gelombang ini diubah menjadi sinyal oleh detektor, diperkuat oleh penguat, lalu diubah menjadi sinyal digital. Pada sistem optik FTIR, radiasi laser diinterferensikan dengan radiasi inframerah agar sinyal radiasi inframerah diterima oleh detektor secara utuh dan lebih baik. Teknik pengoperasian FTIR berbeda dengan spektrofotometer inframerah. Pada FTIR digunakan suatu interferometer Michelson sebagai pengganti monokromator yang terletak di depan monokromator. Interferometer ini akan memberikan sinyal ke detektor sesuai dengan intensitas frekuensi vibrasi molekul yang berupa interferogram (Khopkar, 2008).

2.11 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan satu atau lebih komponen dari suatu campuran homogen menggunakan pelarut cair (*solvent*) sebagai *separating agent*. Pemisahan terjadi atas dasar kelarutan yang berbeda dari komponen-komponen dalam campuran. Ekstraksi termasuk proses pemisahan melalui dasar operasi difusi. Secara difusi proses pemisahan terjadi karena adanya perpindahan solute, searah dari fasa diluen ke fasa solven sebagai akibat beda potensial diantara dua fasa yang saling kontak sedemikian hingga pada suatu saat sistem berada dalam keseimbangan (Cahyana *et al.*, 2013).

Proses pemisahan secara ekstraksi terdiri dari tiga langkah dasar, yaitu:

1. Langkah pencampuran dengan menambahkan sejumlah massa solven sebagai tenaga pemisah (*massa separating agent*).
2. Langkah pembentukan fasa kedua atau fasa ekstrak yang diikuti dengan pembentukan keseimbangan.
3. Langkah pemisahan kedua fasa seimbang.

Metode yang digunakan untuk ekstraksi akan ditentukan oleh banyaknya zat yang larut, penyebarannya dalam padatan, sifat padatan dan besarnya partikel. Jika zat terlarut menyebar merata di dalam padatan, material yang dekat permukaan akan pertama kali larut terlebih dahulu. Pelarut, kemudian akan menangkap bagian pada lapisan luar sebelum mencapai zat terlarut selanjutnya dan proses akan menjadi lebih sulit dan laju ekstraksi menjadi turun.

Biasanya proses *leaching* berlangsung dalam tiga tahap, yaitu:

- a. Pertama perubahan fase dari zat terlarut yang diambil pada saat zat pelarut meresap masuk.
- b. Kedua terjadi proses difusi pada cairan dari dalam partikel padat menuju keluar.
- c. Ketiga perpindahan zat terlarut dari padatan ke zat pelarut.

Sementara itu beberapa metode yang banyak digunakan untuk ekstraksi bahan alam antara lain:

1. Soklet

Sokletasi merupakan ekstraksi padat-cair yang digunakan untuk memisahkan analit yang terdapat pada padatan menggunakan pelarut organik. Padatan yang akan diekstrak dilembutkan terlebih dahulu dengan cara ditumbuk atau juga diiris. Kemudian padatan yang telah halus dibungkus dengan kertas saring. Padatan yang terbungkus kertas saring dimasukkan ke dalam alat ekstraksi soklet dan dirangkai dengan kondensor. Ekstraksi dilakukan dengan memanaskan pelarut organik sampai semua analit terekstrak (Khamidinal, 2009). Untuk senyawa piperin yang berasal dari serbuk lada hitam yang diekstraksi diperlakukan dengan hal serupa. Piperin dibungkus, dimasukan ke dalam soklet, dan dipanaskan hingga warna pelarut menjadi bening. Dalam beberapa jam kemudian akan diperoleh kandungan-kandungan yang terlarut dan berasal dari serbuk lada hitam.

Menurut Darwis (2010), sokletasi merupakan proses ekstraksi yang menggunakan penyarian berulang dan pemanasan. Penggunaan metode sokletasi adalah dengan cara memanaskan pelarut hingga membentuk uap dan membasahi sampel. Pelarut yang sudah membasahi sampel kemudian akan turun menuju labu pemanasan dan kembali menjadi uap untuk membasahi sampel, sehingga penggunaan pelarut dapat dihemat karena terjadi sirkulasi pelarut yang selalu membasahi sampel. Proses ini sangat baik untuk senyawa yang tidak terpengaruh oleh panas.

Sokletasi memiliki tujuan untuk pelarut organik tertentu, dengan cara pemanasan, sehingga uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu akan membasahi sampel, secara teratur pelarut tersebut dimasukkan kembali ke dalam labu dengan membawa senyawa kimia yang akan diisolasi tersebut. Metode ekstraksi sokletasi dilakukan dengan menggunakan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor). Pada metode ini, padatan disimpan dalam alat soklet dan dipanaskan, sedangkan yang dipanaskan hanyalah pelarutnya. Pelarut terdinginkan dalam kondensor, kemudian mengekstraksi

padatan. Kelebihan metode soklet adalah proses ekstraksi berlangsung secara kontinyu, memerlukan waktu ekstraksi yang lebih sebentar dan jumlah pelarut yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan metode maserasi atau perkolasi. Kelemahan dari metode ini adalah dapat menyebabkan rusaknya *solute* atau komponen lainnya yang tidak tahan panas karena pemanasan ekstrak yang dilakukan secara terus menerus.

2. Refluks

Salah satu metode sintesis senyawa anorganik adalah refluks, ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya adalah ekstraksi berkesinambungan. Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan pelarut dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan pelarut akan menguap, uap tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali melarutkan zat aktif dalam simplisia tersebut, demikian seterusnya. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam. Sampel yang diekstrak (piperin), dipanaskan dan akan terjadi penguapan lalu terkondensasi kembali menjadi cair agar diperoleh senyawa yang sintesis

Tujuan penggunaan metode ini adalah untuk pelarut yang volatil. Pada kondisi ini jika dilakukan pemanasan biasa maka pelarut akan menguap sebelum reaksi berjalan sampai selesai. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut volatil yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung.

Cara kerja metode refluks pada umumnya dilakukan tiga sampai lima kali pengulangan proses pada rafinat pertama. Kelebihan metode refluks adalah padatan yang memiliki tekstur kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung dapat diekstrak dengan metode ini. Kelemahan metode ini adalah membutuhkan jumlah pelarut yang banyak.

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan dari bulan Juni-Desember 2023 di Laboratorium Kimia Organik, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Pemeriksaan spektrum IR dan UV-Vis dilakukan di Laboratorium Kimia Analitik FMIPA ITB.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat yang Digunakan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah lumpang porselin, erlenmeyer berbagai ukuran, pH-meter, labu bundar, gelas kimia berbagai ukuran, pipet tetes, pipet volum berbagai ukuran, corong pisah, corong biasa, Buchner, termometer, plat KLT, tabung reaksi, vakum evaporator, satu set alat refluks, satu set alat soklet, *hot plate* yang dilengkapi dengan *magnetic stirrer*, *heating mantle*, pompa sirkulasi, penangas air, *Spektrofotometer* UV-Vis model 8452-A, dan *Spektrofotometer* inframerah (IR) merk *Perkin Elmer* seri FTIR-1600.

3.2.2 Bahan yang Digunakan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol teknis, asam klorida, kalium hidroksida, kloroform, tionilklorida, kalsium klorida anhidrat, petroleum eter, aseton, etilasetat, dan aquades.

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pengambilan dan Persiapan Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah lada (*Piper nigrum* Linn) hitam varietas Natar II, yang diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (Balitro) Natar. Sebelum digunakan, buah *Piper nigrum* Linn terlebih dahulu dikeringkan dan dihaluskan dengan menggunakan lumpang porselin.

3.3.2 Isolasi Piperin

Bubuk halus buah lada *Piper nigrum* Linn yang telah disiapkan dibungkus dengan kertas saring, dibentuk silinder yang besarnya disesuaikan dengan ukuran soklet yang digunakan. Selanjutnya sampel diekstraksi dengan etanol teknis sampai larutan etanol dalam soklet menjadi bening (uji alkaloid negatif). Larutan hasil ekstraksi dipisahkan dengan menggunakan alat *rotary evaporator* kemudian didinginkan pada suhu kamar. Setelah dingin ditambahkan larutan KOH etanolat 10% sebanyak $\frac{3}{5}$ dari volume ekstrak, penambahan dilakukan sambil diaduk. Kemudian larutan didiamkan kurang lebih selama 3,5 jam hingga pengendapan sempurna. Setelah seluruhnya mengendap, kemudian disaring dengan cara biasa dan filtratnya dibiarkan selama semalam hingga diperoleh kristal berbentuk jarum berwarna kuning mengkilat. Kristal disaring dengan corong Buchner dan dicuci dengan sedikit etanol teknis kemudian direkristalisasi dengan etanol sampai murni, sehingga diperoleh kristal piperin murni (Bahri *et al.*, 2019).

3.3.3 Hidrolisis Piperin

Piperin sebanyak 2,5 g direfluks selama 24 jam dengan menggunakan KOH etanolat 10% sebanyak 50 mL. Hasil refluks dipisahkan dan residu yang diperoleh didinginkan dalam air es. Residu yang diperoleh dilarutkan dengan air panas, kemudian dipanaskan didalam penangas air dan diasamkan dengan HCl

sampai pembentukan endapan sempurna (penambahan HCl tidak lagi membentuk endapan). Endapan yang diperoleh disaring dengan penyaring Buchner dan dicuci dengan air dingin sebanyak tiga kali dengan volume 20 mL.

3.3.4 Sintesis piperoil Klorida

Asam piperat sebanyak 1,0 g dimasukkan ke dalam labu bundar berleher tiga, kemudian ditambahkan 15 mL kloroform dan tionilklorida sebanyak 0,4 mL dan dibiarkan selama 15 menit. Selanjutnya campuran reaksi tersebut dipanaskan di atas *hot plate* pada suhu 50-55°C selama 4-5 jam (sampai semua asam larut) dan sesekali diguncang. Gas HCl dan SO₂ yang terbentuk dan SOCl₂ sisa dikeluarkan dengan cara memasukkan udara dengan aerometer kedalam labu melalui mulut labu yang diberi CaCl₂ anhidrat, dan gas yang keluar dimasukkan ke dalam larutan KOH etanolat 5%. Setelah gas SO₂, HCl, dan SOCl₂ habis (dites dengan kertas lakmus) hasil reaksi didinginkan pada suhu kamar dan siap dipergunakan untuk keperluan sintesis.

3.4 Uji Kemurnian dan Identifikasi Senyawa

Terhadap senyawa-senyawa hasil isolasi dan sintesis yang diperoleh dalam penelitian dilakukan beberapa perlakuan untuk uji kemurnian dan identifikasi senyawanya.

3.4.1 Pemeriksaan Kromatografi Lapis Tipis

Untuk menguji kemurnian dan mengetahui nilai R_f suatu senyawa, dilakukan pemeriksaan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Senyawa yang akan diperiksa dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, kemudian ditotolkan pada plat Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Setelah kering selanjutnya dielusikan dalam beberapa macam pelarut dengan kepolaran yang berbeda. Noda diamati dengan penampak noda di bawah sinar ultraviolet.

3.4.2 Pemeriksaan Spektroskopi UV-Vis

Senyawa hasil isolasi dan sintesis yang akan diperiksa spektrumnya dilarutkan dalam etanol 95%. Pengukuran absorban dilakukan pada daerah panjang gelombang 200 nm sampai 750 nm. Sejumlah $\frac{3}{4}$ kuvet diisi blanko etanol agar di kalibrasi. Kuvet berisi blanko diletakkan didepan, kuvet berisi sampel diletakkan di belakang. Blanko (kuvet didepan) dimasukan etanol dan kuvet belakang diisi sampel. Data yang diperoleh disimpan dengan Y sebagai aborbansi dan X sebagai konsentrasi. Data dipindahkan melalui origin untuk didapatkan spektrum.

3.4.3 Pemeriksaan Spektroskopi IR

Senyawa hasil hidrolisis dan hasil sintesis yang akan ditentukan spektrumnya, dibuat dalam bentuk tablet (pelet KBr) dengan cara menekan campuran kristal dan KBr sampai tekanan kurang lebih 9 ton. Selanjutnya dibuat spektrum inframerahnya dilakukan pengukuran dengan menggunakan alat spektrofotometer hingga diperoleh data spektrum, merk *Perkin Elmer* seri FTIR-1600.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini, diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Telah berhasil diisolasi senyawa piperin dari lada hitam menggunakan pelarut etanol 96% rendemen 0,7 %.
2. Telah berhasil dilakukan hidrolisis piperin menjadi asam piperat dengan diperoleh asam piperat dengan rendemen 51,57 %.
3. Asam piperat direaksikan lebih lanjut dengan tionil klorida menghasilkan piperoil klorida bentuk padatan dengan rendemen 0,625 %.

5.2. Saran

Untuk meningkatkan rendemen hasil penelitian, yakni rendemen piperin dan senyawa hasil sintesis maka perlu dilakukan optimasi saat sokletasi dan kondisi saat melakukan sintesis. Lebih lanjut, asam piperat dan senyawa hasil lainnya harus ditimbang sebelum dan sesudah reaksi agar memberikan informasi dan rendemen yang cocok. Suhu dan alat yang digunakan harus diproses secara maksimal untuk memperoleh senyawa target.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahluwalia, V. K., and Raghav, S. 2007. *Comprehensive Experimental Chemistry*. New Age International. India.
- Ahmad, N., Fazal, H., Abbasi, B. H., Farooq, S., Ali, M., and Khan, M. A. 2012. Biological Role of *Piper Nigrum* L.(Black Pepper) : a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(3). S1945–S1953.
- Amalina, N. L. 2008. Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol 70% Buah Merica Hitam (*Piper Nigrum* L.) Terhadap Sel Hela. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Anggraini, N., Evizal, R., and Septiana, L. M. 2021. Growth Characteristics of *Piper Colubrinum* and Grafting of *Piper Nigrum/Piper Colubrinum*. *Journal of Agrotropika*. 20(2). 129–138.
- Aziz, D. M., Hama, J. R., and Alam, S. M. 2015. Synthesising a Novel Derivatives of Piperine from Black Pepper (*Piper Nigrum* L.). *Journal of Food Measurement and Characterization*. 9(3). 324–331.
- Bahri, S., Ambarwati, Y., Iqbal, M., and Baihaqy, A. A. 2019. Synthesis 4-Piperoilmorpholine from Piperine. *Journal of Physics: Conference Series*. 1338(1).
- Bang, J. S., Oh, D. H., Choi, H. M., Sur, B.-J., Lim, S.-J., Kim, J. Y., Yang, H.-I., Yoo, M. C., Hahm, D.-H., and Kim, K. S. 2009. Anti-inflammatory and Antiarthritic Effects of Piperine in Human Interleukin 1-Stimulated Fibroblast-like Synoviocytes and In Rat Arthritis Models. *Arthritis research & therapy*. 11(2). 1–9.
- Bloch, S., Nejman-Fale czyk, B. ena, Topka, G., Dydecka, A., Licznarska, K., Narajczyk, M., Necel, A., W grzyn, A., and W grzyn, G. 2015. UV-sensitivity of Shiga Toxin-converting Bacteriophage Virions 24B, 933W, P22, P27 And P32. *Toxins*. 7(9). 3727–3739.
- BPCB Banten. 2021. Artikel Lada Banten 5: Tanaman Lada. <https://kebudayaan.kemendikbud.go.id/bpcbanten/artikel-lada-banten-5-tanaman-lada>. Diakses pada 23 Februari 2023.

- Cahyana, A. H., Riswiyanto, dan Suhanah. 2013. Identifikasi Kimiawi Senyawa Bioaktif Radical Scavenger Fraksi Non-Polar Rimpang Kunyit (*Curcuma Longa*). *Jurnal Ilmu dan Teknologi*. 2(2). 43–50.
- Cragg, G. M., and Pezzuto, J. M. 2016. Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents. *Medical Principles and Practice*. 25(2). 41–59.
- Darniadi, S., dan Suismono, R. 2010. Identifikasi Bahan Tambahan Pangan (BTP) Pemutih Klorin pada Beras. *Jurnal Balai Besar Pascapanen Pertanian Bogor*. 1(1). 1311–1317.
- Darwis, D. 2010. Teknik Dasar Laboratorium dalam Penelitian Senyawa Organik Bahan Alam. *Workshop Pengembangan Sumber Daya Manusia dalam Bidang Kimia Organik Bahan Alam Hayati*. 1(1). 1–10.
- Deepti, K., Umadevi, P., and Vijayalakshmi, G. 2012. Antimicrobial Activity and Phytochemical Analysis of *Morinda Tinctoria* Roxb. Leaf Extracts. *Asian Pacific journal of Tropical Biomedicine*. 2(3). S1440–S1442.
- Firdausia, R. S., Andriani, Y., Annafi, A., dan Anjar, D. 2023. Edukasi Penggunaan Obat Sintetis dan Tradisional pada Masyarakat Dusun Barongan, Sumberagung, Bantul. *GEMAKES: Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*. 3(2). 198–202.
- Forestrania, R. C. 2012. Isolasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Alkaloid dari Ekstrak Daun *Phoebe declinata* Nees. *Skripsi*. Universitas Indonesia.
- Gandjar, I. G., dan Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Gandjar, I. G., dan Rohman, A. 2012. *Analisis Obat Secara Spektrofotometri Dan Kromatografi*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Gorgani, L., Mohammadi, M., Najafpour, G. D., and Nikzad, M. 2017. Piperine The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation To Medicinal Formulations. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 16(1). 124–140.
- Hikmawanti, N. P. E., Hariyanti, H., Aulia, C., dan Viransa, V. P. 2016. Kandungan Piperin dalam Ekstrak Buah Lada Hitam dan Buah Lada Putih (*Piper Nigrum* L.) Yang Diekstraksi Dengan Variasi Konsentrasi Etanol Menggunakan Metode KLT-Densitometri. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*. 13(2). 173.
- Istiqomah, P. M. E. M. 2013. Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*). *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.

- Juliastuti, W. S., dan Sudjarwo, S. A. 2005. Potensi Efek Analgesik dan Inflamansi dari Ekstrak Tapak Liman (*Elephantopus Scaber*) Secara *In Vivo*. *Skripsi*. Universitas Airlangga.
- Khamidinal. 2009. *Teknik Laboratorium Kimia*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Khopkar, S. M. 2008. *Konsep Dasar Kimia Analitik (Alih Bahasa :A.Saptoharjo)*. Universitas Indonesia Press. Jakarta.
- Luebke, R. W., Andrews, D. L., Copeland, C. B., Riddle, M. M., Rogers, R. R., and Smialowicz, R. J. 2013. Host Resistance to Murine Malaria in Mice Exposed to The Adenosine Deaminase Inhibitor, 2-Deoxycoformycin. *International Journal of Immunopharmacology*.13(7).
- Murthy, C. T., and Bhattacharya, S. 2008. Cryogenic Grinding of Black Pepper. *Journal of Food Engineering*. 85(1). 18–28.
- Nugraha, R. 2023. Telaah in silico dan Uji Aktivitas Senyawa Sulfonyl-amidine Turunan Piperin Sebagai Kandidat Anti-TB MDR. *Thesis*. Uniersitas Hasanuddin.
- Olalere, O. A., Abdurahman, N. H., Alara, O. R., and Habeeb, O. A. 2017. Parametric Optimization of Microwave Reflux Extraction of Spice Oleoresin From White Pepper (*Piper Nigrum*). *Journal of Analytical Science and Technology*. 8(1). 1–8.
- Pasha, M., Annisa, R., Sarfita, S., Roanisca, O., dan Mahardika, R. G. 2019. Antibakteri Senyawa Piperin dari Lada Merapin Bangka terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes*. *Proceedings of National Colloquium Research and Community Service*. 3. 57–60.
- Patil, U. K., Singh, A., and Chakraborty, A. K. 2011. Role of Piperine as a Bioavailability Enhancer. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*. 4(1). 16–23.
- Pebrianti, N. R. 2020. Pengaruh Metode Pengolahan Terhadap Mutu Biji Lada Putih. *Thesis*. Institut Teknologi Kalimantan.
- Plantamor. 2016. Ficus. <https://plantamor.com/species/info/ficus>. Diakses pada 15 Agustus 2023
- Ravindran, P. N. 2013. *Black Pepper:Piper nigrum*. CRC Press. Belanda.
- Risfaheri. 2018. Diversifikasi Produk Lada (*Piper Nigrum*) untuk Peningkatan Nilai Tambah. *Buletin Teknologi Pasca Panen Pertanian*, 8(1), 1–10.
- Riswiyanto, S. 2009. *Kimia Organik*. Erlangga. Jakarta.

- Sankari, G., Krishnamoorthy, E., Jayakumaran, S., Gunasekaran, S., Priya, V. V., Subramaniam, S., Subramaniam, S., and Mohan, S. K. 2010. Analysis of Serum Immunoglobulins Using Fourier Transform Infrared Spectral Measurements. *Biology and Medicine*. 2(3). 42–48.
- Sari, D. R. T., and Bare, Y. 2020. Physicochemical Properties and Biological Activity of Bioactive Compound in Pepper Nigrum: In Silico Study. *Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi*. 1(2). 5–7.
- Sayuthi, M., Hanan, A., Muklis, M., dan Satriyo, P. 2020. Distribusi Hama Tanaman Padi (*Oryza Sativa* L.) Pada Fase Vegetatif dan Generatif di Provinsi Aceh. *Jurnal Agroecotania: Publikasi Nasional Ilmu Budidaya Pertanian*. 3(1). 1–10.
- Shamina, A., and Sarma, Y. R. 2001. Secondary Metabolites in Black Pepper (*Piper Nigrum*) and Their Effect on The Foot-rot Pathogen *Phytophthora Capsici*. *Journal of Plantation Corps*. 29(2). 22–26.
- Shamkuwar, B., Agrawal, Y. P., and Chavan, S. S. 2013. Evaluation of Active Constituent of *Piper Nigrum* in Diarrhoe. *Der Pharmacia Lettre*. 5(4). 121–125.
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. AURA. Bandar Lampung.
- Tetti, M. 2014. Ekstraksi : Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 7(2). 1–9.
- Vani, P., Vinitha, G., Sayyed, M. I., Elbashir, B. O., and Manikandan, N. 2019. Investigation on Structural, Optical, Thermal and Gamma Photon Shielding Properties of Zinc and Barium Doped Fluorotellurite Glasses. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 511. 194–200.
- Vasavirama, K., and Upender, M. 2014. Piperine: a Valuable Alkaloid from Piper Species. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(4). 34–38.
- Wardhani, L. K., dan Sulistyani, N. 2012. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.) terhadap *Shigella flexneri* Beserta Profil Kromatografi Lapis Tipis. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2(1). 1–6.
- Wdowiak, K., Miklaszewski, A., Pietrzak, R., and Cielecka-Piontek, J. 2023. Amorphous System of Hesperetin and Piperine Improvement of Apparent Solubility, Permeability, and Biological Activities. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(5). 4859.

- Widiyati, E. 2008. Sintesis Asetil Klorida dari Asam Asetat dan Tionil Klorida Pada Suhu yang Divariasi dan Mempelajari Mekanisme Reaksinya. *Gradien*. 4(1). 314–317.
- Wulandari, L., Retnaningtyas, Y., dan Mustafidah, D. 2013. Pengembangan dan Validasi Metode Kromatografi Lapis Tipis Densitometri untuk Penetapan Kadar Teofilin dan Efedrin Hidroklorida Secara Simultan pada Sediaan Tablet. *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*. 15(1). 15–21.
- Yudhapratama, E. 2010. Penentuan Keberadaan Zat Aditif pada Plastik Kemasan Melalui Perlakuan Pemanasan pada Spektrometer IR. *Skripsi*. Universitas Pendidikan Indonesia.
- Zarai, Z., Balti, R., Mejdoub, H., Gargouri, Y., and Sayari, A. 2012. Process for Extracting Gelatin from Marine Snail (*Hexaplex Trunculus*): Chemical Composition and Functional Properties. *Process Biochemistry*. 47(12). 1779–1784.
- Zsila, F., Hazai, E., and Sawyer, L. 2005. Binding of The Pepper Alkaloid Piperine to Bovine β -Lactoglobulin: Circular Dichroism Spectroscopy and Molecular Modeling Study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53(26). 10179–10185.