

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

Terbit dua kali setahun, setiap Juni dan Desember

Susunan Pengurus:

Penanggung Jawab	:	Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt.
Ketua Penyunting	:	Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.
Sekretaris Penyunting	:	Ratna Yuliani, M.Biotech.,st.
Penyunting Ahli	:	Prof. Dr. Achmad Mursyidi, M.Sc., Apt. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA., Apt. Dr. M.Kuswandi, SU., M.Phil., Apt. Dr. Subagus Wahyuono, M.Sc., Apt.
Penyunting Pelaksana	:	Nurchayanti W., M.Biomed., Apt. Erindyah Retno W., M.Si., Apt. Wahyu Utami, M.Si., Apt.
Distribusi & Pemasaran	:	Agung Siswanto, SE.
Kesekretariatan	:	Suyatno
Periode penerbitan	:	2 kali setahun
Volume pertama	:	Juni 2000

Pharmacon, merupakan jurnal ilmiah yang memuat naskah hasil penelitian, survey dan telaah pustaka bidang kefarmasian, kesehatan, biologi molekuler dan lingkungan hidup.

Alamat Redaksi:

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. Ahmad Yani, Tromol Pos I Pabelan Kartosuro Sukoharjo
Telp. (0271) 717417 Ext. 167, 168, 175 Fax. (0271) 715448
E-mail: pharmacy@ums.ac.id

CATATAN REDAKSI

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji hanya untuk Allah SWT, Zat Yang Maha Memberi, yang telah memberikan karunia-Nya sehingga Pharmacon Volume 10 Nomer 2 ini dapat terwujud ke hadapan pembaca.

Redaksi menghadirkan masing-masing 2 (dua) artikel tentang aktivitas antioksidan dan sintesis analog kurkumin. Kurkumin masih menarik untuk menjadi bahan kajian sintesis obat, demikian pula usaha eksplorasi senyawa antioksidan alami. Satu artikel tentang formulasi sediaan obat dihadirkan untuk meragamkan edisi kali ini. Dan terakhir adalah artikel berlatar farmakologi yang meneliti tentang aktivitas antipiretik bahan alam.

Kami masih selalu menantikan saran dan kritik. Semoga Pharmacon Volume 10 Nomer 2 ini dapat bermanfaat. Selamat membaca.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Redaksi

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

DAFTAR ISI

Catatan Redaksi	i
Daftar Isi	ii
Uji Aktivitas Penangkap Radikal DPPH Oleh Analog Kurkumin Monoketon Dan N-Heteroalifatik Monoketon	36 - 42
<i>Muhammad Da'i, Niluh Yuni Astuti dan Wahyu Utami</i>	
Optimasi Sintesis Senyawa Analog Kurkumin 1,3-Bis-(4-Hidroksi-3,5-Dimetilbenzilidin)Urea Pada Rentang pH 3-4	43 - 50
<i>Ardian Adi Saputro, Muhammad Da'i, Wahyu Utami</i>	
Identifikasi Dan Aktivitas Antioksidan Fraksi Non Polar Ekstrak Etanol Daun Srikaya (<i>Annona Squamosa</i> .L) Dengan Metode DPPH	51 - 56
<i>Haryoto, Andi Suhendi, Ahwan</i>	
Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Propranolol HCl	57 - 63
<i>SetyoNurwaini, Erin D.R. Wikantyasning, FebrindChandika NM.</i>	
Potensi Efek Antipiretik Daun Kemangi (<i>Ocimum sanctum</i> L.) Dan Daun Dewa (<i>Gynura pseudochina</i> (L) D.C)	64 - 69
<i>EM Sutrisna, Arifah Sri Wahyuni, Sri setyowati, Irna Triwinarsih</i>	
Sintesis Senyawa Analog Kurkumin 3,6-Bis-(4'-Hidroksi-3',5'-Dimetilbenzilidin)-Piperazin-2',5'-Dion Dengan Katalis HCl	70 - 77
<i>Retno Hari Wahyuni, Muhammad Da'i, Broto Santoso</i>	

**OPTIMASI SINTESIS SENYAWA ANALOG KURKUMIN
1,3-BIS-(4-HIDROKSI-3,5-DIMETILBENZILIDIN)UREA PADA RENTANG pH 3-4**

**SYNTHETIC OPTIMIZE OF ANALOG CURCUMA COMPOUND
1,3-BIS-(4-HIDROKSI-3,5-DIMETILBENZILIDIN)UREA AT SPAN OF PH 3-4**

Ardian Adi Saputro, Muhammad Da'i*, Wahyu Utami
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
abulathfi@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sintesis senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea dengan menggunakan bahan dasar 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida, urea, dan katalis asam klorida serta untuk mengetahui kondisi pH optimal dalam sintesis senyawa tersebut. Sintesis dilakukan dengan mereaksikan 1,33 mmol turunan benzaldehida dalam etanol hangat dengan turunan benzaldehida 0,66 mmol urea yang dalam aquadest dengan katalis HCl 5% diukur pH 3 dan 4. Campuran larutan di refluks suhu 55°C selama 60 menit sampai warna kuning kecoklatan terbentuk. Endapan yang didapat dicuci dengan aquades kemudian dilakukan pengujian menggunakan uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT), KLT-Densitometri, spektroskopi UV-Vis, dan LC-MS. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pH optimal pada sintesis 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea adalah pada pH 3. Berdasarkan elucidasi struktur dengan KLT-Densitometri, spektroskopi UV-Vis, dan LC-MS diperoleh senyawa hasil sintesis 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea belum murni. Berdasarkan hasil monitoring diketahui bahwa senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea mulai terbentuk pada menit ke 30 dan jumlahnya terus bertambah diikuti penurunan jumlah starting material.

Kata kunci: Sintesis, 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea, 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida, urea, pH 3, pH 4

ABSTRACT

This research aim to develop the synthesis compound 1,3-bis-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzilidine)urea by using basic materials 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyde, urea, and catalyst of HCl and also to know the optimal condition of pH in the synthesis compound. Synthesis conducted by reacting 1,33 mmol, the generation of benzaldehyde in etanol with the generation of benzaldehyde 0,66 mmol of urea in aquadest by catalyst of HCl 5% measured in pH 3 and 4. Mixture of condensation refluxed at temperature of 55° C during 60 minutes until formed a yellow chocolate color. The sediment of that reflux cleaned by aquadest and then tested by using Thin Layer Chromatography (KLT), KLT-Densitometry, spectroscopy UV-VIS, and LC-MS. The result that obtained indicate that the optimal pH at synthesis 1,3-bis-(4-hidroxy-3,5-dimethyl-benzilidin)urea is at pH 3. Based on the elucidation structure by KLT-Densitometri, spectroscopy UV-VIS, and LC-MS obtained compound of impure result of synthesis 1,3-bis-(4-hidroxy-3,5-dimethyl-benzilidine)urea. Based to the monitoring result known that compound 1,3-bis-(4-hidroxy-3,5-dimethyl-benzilidine)urea starting formed at minute of 30 and its amount continued to increase followed by the degradation amount of the starting material.

Keyword: Synthesis, 1,3-bis-(4-hidroxy-3,5-dimethyl-benzilidine)urea, 4-hidroxy-3,5-dimethyl-benzaldehyde, urea, pH 3, pH 4

PENDAHULUAN

Selama dua dekade belakangan ini penelitian tentang kurkumin sebagai bahan aktif untuk beberapa penyakit telah banyak dilakukan. Diantara penelitian-penelitian tersebut antara lain melaporkan tentang efek kurkumin sebagai anti oksidan (Rao, 1997; Majeed *et al.*, 1995), antiinflamasi (Van der Good, 1997; Sarjiman *et al.*, 1997), anti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Mazunder *et al.*,

1997; Barthelemy *et al.*, 1998), anti *angiogenesis* (Robinson *et al.*, 2003).

Kurkumin dikenal sebagai (1,7-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,6-heptadin-3,5-dion). Stabilitas kurkumin sangat dipengaruhi pH lingkungan dan cahaya. Dalam pH basa, kurkumin mengalami reaksi hidrolisis dan degradasi yang disebabkan oleh adanya gugus metilen aktif (-CH₂-) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen and

Karlsen, 1985). Hal ini kurang menguntungkan untuk pemanfaatan kurkumin sebagai senyawa obat.

Seiring dengan usaha pemanfaatan senyawa kurkumin agar dapat digunakan secara luas, dengan aktifitas yang spesifik dan untuk meningkatkan stabilitasnya maka dilakukan sintesis dengan memodifikasi gugus-gugus pada rantai tengahnya ataupun pada rantai samping serta pada rantai aromatiknnya sehingga diharapkan terbentuk suatu analog kurkumin yang memiliki aktifitas lebih besar atau sebanding dengan kurkumin (Robinson *et al.*, 2003).

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sardjiman *et al.*, 1997; Adams *et al.*, 2004; dan Sun *et al.*, 2006 menunjukkan bahwa aktifitas senyawa analog kurkumin yang telah mengalami modifikasi pada farmakofor β diketon dan substitusi rantai samping pada cincin aromatis memiliki kestabilan dan aktifitas farmakologi yang lebih baik dibanding kurkumin.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengembangkan sintesis analog kurkumin 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea. Sintesis akan dilakukan pada rentang pH 3-4 karena pada rentang pH tersebut asam tidak mampu memprotonasi atom nitrogen dari urea, akan tetapi dapat mengkatalisis reaksi hidrolisis untuk pembentukan imina (Fessenden dan Fessenden, 1986). Senyawa hasil sintesis merupakan gabungan modifikasi pada farmakofor B (gugus tengah) menjadi suatu N-alifatik dengan gugus imina (N-heteroalifatik rantai lurus monoketon) dan substitusi pada rantai samping cincin aromatis dengan suatu gugus dimetil dan hidroksi. Sintesis senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea dikembangkan berdasarkan reaksi adisi-eliminasi dengan *starting material* 4-hidroksi-3,5-dimetil-benzaldehida dan urea. Modifikasi tersebut diharapkan meningkatkan stabilitas dan aktifitas biologis khususnya sebagai antikanker dibanding kurkumin sebagai senyawa penuntun (senyawa induk).

METODE PENELITIAN

Alat: alat gelas, neraca analitik (A&D Co. Ltd.), Hot plate, corong Buchner, magnetik stirrer, pH stik, UV mini-1240, LC-MS (Mariner Biospectrometry), KLT-Densitometer CS-9301 PC (Shimadzu).

Bahan: 4-hidroksi-3,5-dimetil-benzaldehida 95% (Aldrich), urea (E. Merck), HCl 5%, pelarut etanol *pro analysis* (E. Merck), Aquabidestilata Steril *pro injection* (Ikaparmindo Putramas), Kloroform *p.a.* (E. Merck), lempeng silica gel GF 254 (E. Merck). Bahan untuk analisis UV

dan KLT menggunakan bahan yang tersedia di laboratorium Fakultas Farmasi UMS

Jalannya Penelitian

1. Sintesis 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea

Sintesis dilakukan dengan memasukkan 1,33 mmol turunan benzaldehida dalam 1 mL etanol hangat, kemudian dimasukkan ke dalam erlenmeyer yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnetik. Kemudian kedalam larutan turunan benzaldehida ditambahkan 0,66 mmol urea yang telah dilarutkan dalam 150 μ L aquadest. Selanjutnya ditambahkan tetes demi tetes HCl 5% diukur pH 3 dan 4 dengan menggunakan pH stik. Campuran larutan di refluks suhu 55°C selama 60 menit sampai warna kuning kecoklatan terbentuk. Dimasukkan 1 mL aquadest ke dalam larutan kemudian dilakukan stirrer selama 5 menit. Endapan yang terbentuk disaring dengan menggunakan corong *Buchner* kemudian dicuci dengan menggunakan 250 mL aquades. Endapan yang terbentuk dikeringkan dalam eksikator selama 24 jam kemudian ditimbang dan masing-masing dihitung % rendemennya.

2. Uji kemurnian dan monitoring reaksi sintesis

Untuk melihat ada kemurnian senyawa hasil sintesis, dapat dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis pada berbagai macam eluen. Bercak kromatogram dideteksi menggunakan sinar UV 254 nm dan sinar UV 366. Hasil sintesis dikatakan cukup murni secara KLT jika hanya memberikan satu bercak. Monitoring reaksi sintesis dilakukan saat proses sintesis berlangsung yaitu pada menit 0, 30, dan 60 menit dengan menotolkan sebanyak 1 μ l senyawa pada lempeng silika gel GF 254 dengan fase gerak yang telah dilakukan orientasi terlebih dahulu berdasarkan polaritas larutan. Untuk orientasi digunakan pelarut kloroform. Hasil yang diperoleh di monitor penurunan kadar *starting material* (4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida) dengan terlebih dahulu membuat kurva baku 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida. Bercak kromatogram sampel dideteksi menggunakan KLT-Densitometri setiap 30 menit selama satu jam.

3. Elusidasi struktur

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrofotometer ultra-violet UV-Vis (UV Mini-1240) dan *Liquid Chromatography-Mass Spectra* (LC-MS). Penentuan spektra hasil LC-MS dilakukan di LIPI.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Optimasi pH Pada Reaksi Sintesis

Parameter yang dilihat adalah jumlah *crude* rendemen yang dihasilkan dari tiap

sintesis (pH 3 dan pH 4) dan profil KLT-Densitometri. Perbandingan yang digunakan adalah senyawa 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida.

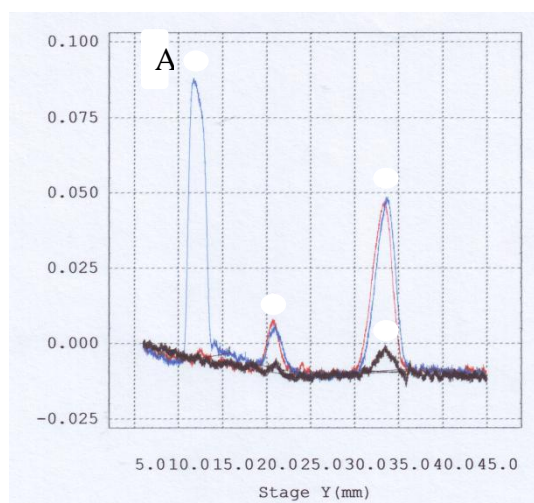
Tabel 1-Tabel hasil sintesis 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea pada pH 3 dan pH 4

	Sintesis pada pH 3			Sintesis pada pH 4	
	Sintesis I	Sintesis II	Sintesis III	Sintesis I	Sintesis II
4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida	200 mg 1,33 mmol	200 mg 1,33 mmol	200 mg 1,33 mmol	200 mg 1,33 mmol	200 mg 1,33 mmol
Urea	40 mg 0,66 mmol	40 mg 0,66 mmol	40 mg 0,66 mmol	40 mg 0,66 mmol	40 mg 0,66 mmol
Hasil	304,40 mg	295,40 mg	308,9 mg	145,51 mg	143,70 mg
<i>Crude</i> Rendemen	142,35 %	140,95 %	144,45 %	68,05 %	67,21 %
Warna	Kuning kecoklatan	Kuning kecoklatan	Kuning kecoklatan	Putih	Putih

Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat dinyatakan bahwa reaksi berlangsung optimal pada pH 3, hal ini dibuktikan *crude* rendemen yang dihasilkan pada pH 3 lebih besar dari 100 persen (Tabel 1). Sedangkan hasil sintesis dengan pH 4 mendapatkan rendemen kurang dari 100 persen (Tabel 1). Sintesis pada pH 3 menghasilkan *crude* rendemen yang berwarna kuning kecoklatan sedangkan sintesis pada pH 4 *crude* rendemen yang dihasilkan berwarna

putih. Warna tersebut mengindikasikan adanya senyawa baru yang terbentuk sebagai akibat dari perpanjangan ikatan rangkap terkonjugasi dari senyawa hasil sintesis.

Analisis dilakukan pembacaan lempeng hasil elusi KLT menggunakan densitometri dan melakukan proses *runing* perbandingan (4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida), senyawa hasil sintesis pada pH 3 dan pH 4, pada panjang gelombang 355,0 nm.



NO.	Y (mm)	Area	Mark	%
1	11.87	192.800		51.783
2	21.05	26.748		7.184
3	33.78	152.773		41.033
Total		372.321		

NO.	Y (mm)	Area	Mark	%
1	20.82	32.162		17.889
2	33.45	147.621		82.111
Total		179.783		

NO.	Y (mm)	Area	Mark	%
1	33.50	14.826		100.000
Total		14.826		

Gambar 3-Kromatogram hasil densitometri senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea hasil sintesis pada a. pH 3 (-), b. pH 4 (-), dan c. perbandingan 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida (-)

Puncak senyawa perbandingan 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida muncul pada Y=33,50 mm. Sampel menunjukkan adanya puncak pada Y=33,45 dan Y=33,78. Kromatogram menunjukkan adanya puncak sampel muncul pada Y=20,82 dan Y=21,05

sedangkan pada area perbandingan juga muncul pada Y=21,00 mm namun tidak terdeteksi sebagai *peak* area. Senyawa hasil sintesis (Gambar 3) pada pH 3 muncul *peak* area 1 A yang berbeda dengan perbandingan dan diduga sebagai molekul target.

2. Pemeriksaan Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis

Tabel 2-Hasil pemeriksaan kromatogram senyawa hasil sintesis dengan pembandingan 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida menggunakan fase gerak berturut etil asetat : kloroform (1:1), etil asetat : kloroform (7:3), dan kloroform dilihat di bawah lampu UV 254 dan lampu UV 366

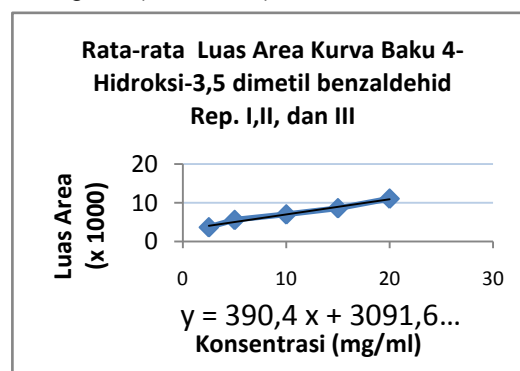
No	Fase Gerak	Senyawa	Rf	UV 254	UV 366
1	etil asetat : kloroform (1:1)	4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida	0,917	Pemadaman	(-)
		Senyawa hasil sintesis	0,917 0,417	Pemadaman	Fluoresensi
2	etil asetat : kloroform (7:3)	4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida	0,933	Pemadaman	(-)
		Senyawa hasil sintesis	0,933 0,583	Pemadaman	Fluoresensi
		4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida	0,500	Pemadaman	(-)
3	kloroform	Senyawa hasil sintesis	0,500 0	Pemadaman	Fluoresensi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis terpisah menjadi dua bercak dengan semua sistem fase gerak, masing-masing terlihat pada UV 254 (satu bercak) yaitu senyawa yang nilai Rf nya sama dengan pembandingan dan pada UV 366 (satu bercak) yang diduga merupakan molekul target. Hasil dari analisis sistem KLT ini dapat digunakan dalam menentukan fase gerak yang tepat pada waktu melakukan monitoring reaksi sintesis. Proses monitoring dilakukan pengamatan perubahan kadar senyawa *starting material* 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida. Fase gerak yang tepat untuk monitoring reaksi sintesis adalah kloroform, dengan nilai Rf dari senyawa tersebut adalah 0,5 (Tabel 2).

3. Monitoring reaksi sintesis dengan KLT-Densitometri

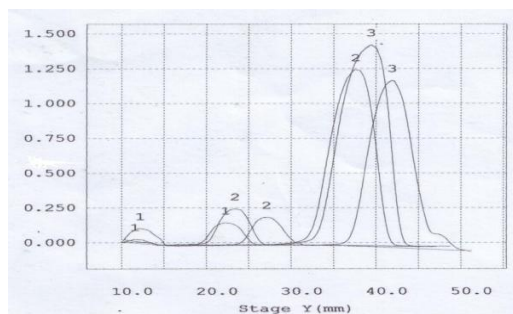
Hasil pembuatan kurva baku 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehid pada konsentrasi 2,5

mg/mL; 5,0 mg/mL; 10,0 mg/mL; 15,0 mg/mL; 20,0 mg/mL (Gambar 5).



Gambar 5-Kurva baku 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd replikasi pembacaan dari rata-rata luas area kurva baku replikasi I, II, dan III

Kurva baku 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd (Gambar 5) diperoleh persamaan $Y = 390,4 x + 3091,6$ dengan nilai $R^2 = 0,981$.



Gambar 6-Kromatogram hasil monitoring densitometri senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea pada menit 0 (a), 30 (b) dan 60 (c), diamati pada λ 290 nm. Puncak 3 merupakan puncak 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd, puncak 1 merupakan pengotor *starting material* dan puncak 2 diduga merupakan produk sintesis

NO.	Y (mm)	Area	Mark	%
1	22.24	640.752		7.936
2	37.56	7433.209		92.064
Total		8073.961		

NO.	Y (mm)	Area	Mark	%
1	11.60	70.903		0.673
2	23.36	1076.112		10.212
3	39.42	9390.849		89.115
Total		10537.863		

NO.	Y (mm)	Area	Mark	%
1	12.20	311.283		3.748
2	27.09	852.745		10.268
3	41.90	7140.921		85.984
Total		8304.949		

Hasil monitoring dengan KLT-Densitometri (Gambar 6) yang dilakukan pada menit ke 0, 30, dan 60. Hasil perhitungan kadar 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd tersaji pada Tabel 3.

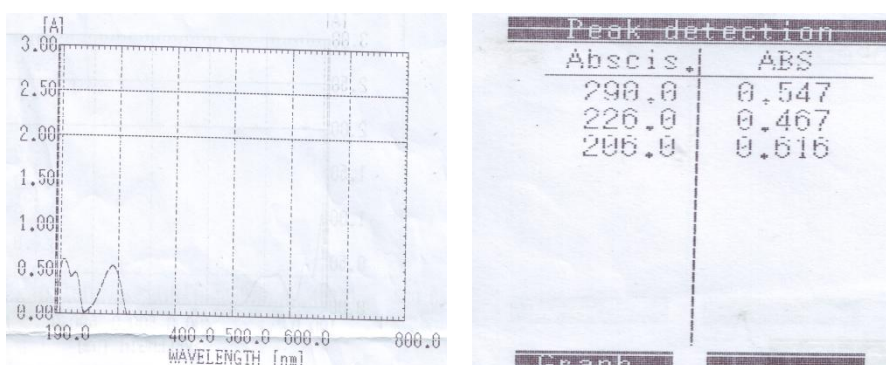
Tabel 3-Perolehan kadar 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd

Pengambilan sampel (menit)	Luas area	Kadar (mg/ml)
0	7433,209	222,42
30	9390,849	322,71
60	7140,921	207,44

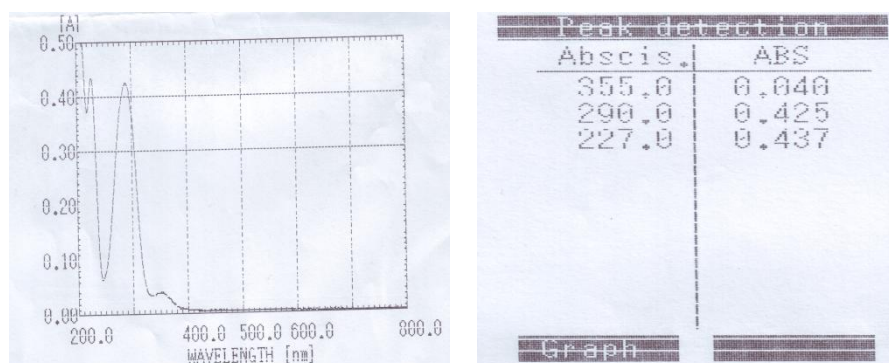
Kadar 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd masih sangat besar. Seharusnya pada menit ke 30 kadar dari 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd mengalami penurunan namun dari data terlihat pada menit ke 30 terjadi kenaikan konsentrasi dari 222,42 mg/mL menjadi 322,71 mg/mL, hal ini disebabkan karena pada waktu proses sintesis (proses refluks) terjadi penguapan pada pelarut yang menyebabkan cairan menjadi lebih pekat dari sebelumnya. Hal ini menyebabkan pada waktu pengambilan sampel dengan

jumlah yang sama kadar pada menit ke 30 menjadi lebih tinggi dari menit ke 0 (Tabel 3). Pada menit 30 terlihat mulai terbentuk adanya molekul baru dengan luas area 70,903 yang kemungkinan merupakan molekul target. Pada menit ke 60 kadar 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyd mengalami penurunan dari 322,71 mg/mL menjadi 207,44 mg/mL hal ini disebabkan *starting material* mulai bereaksi membentuk molekul target (Gambar 6). Hal ini terlihat dari molekul target mengalami peningkatan dari 70,903 menjadi 311,283. Monitoring reaksi sintesis tidak dapat dilakukan lebih dari menit ke 60 karena pada menit tersebut mulai terbentuk padatan berwarna kuning. Berdasarkan monitoring reaksi sintesis dapat disimpulkan bahwa molekul target mulai terbentuk pada menit ke-30. Semakin lama waktu sintesis jumlah *starting material* semakin berkurang dan terjadi pembentukan molekul target ditandai dengan luas area molekul target yang semakin bertambah dan mulai tergambar pada menit ke-30.

4. Pemeriksaan spektrum UV-Vis



Gambar 7-Spektrum UV-Vis 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyda



Gambar 8- Spektrum UV-Vis 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea

Pemeriksaan panjang gelombang maksimal 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehyda menggunakan pelarut etanol dan memiliki serapan tertinggi pada panjang gelombang 290,0 nm (Gambar 7). Untuk senyawa hasil

sintesis 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin) urea (Gambar 8) mengalami pergeseran panjang gelombang ke arah yang lebih panjang, dimana diperoleh panjang gelombang 355,0 nm. Selisih panjang

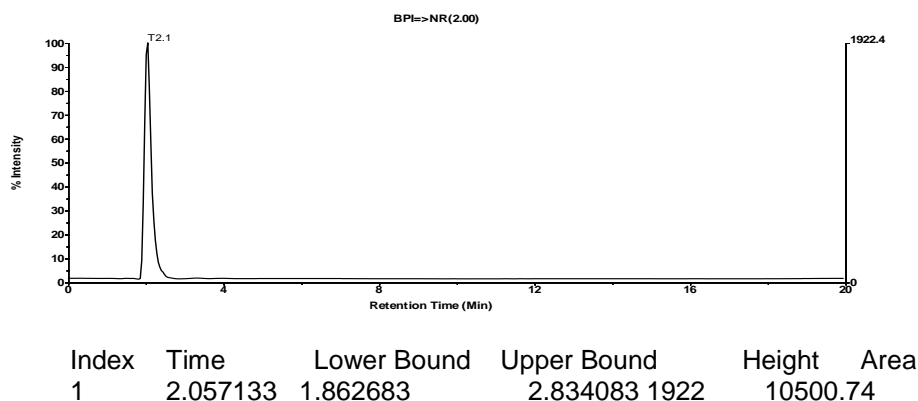
gelombang antara senyawa hasil sintesis dengan *starting material* yang teramati dari kedua senyawa adalah 65 nm. Ini berarti telah terjadi pembentukan molekul target yang ditandai perubahan struktur kimia dari *starting material* awal secara kimia yang mengakibatkan penambahan jumlah ikatan konjugasi. Selain itu, hal tersebut juga kemungkinan disebabkan terjadinya resonansi pada senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea.

5. Pemeriksaan dengan kromatografi cair-spektroskopi massa (LC-MS)

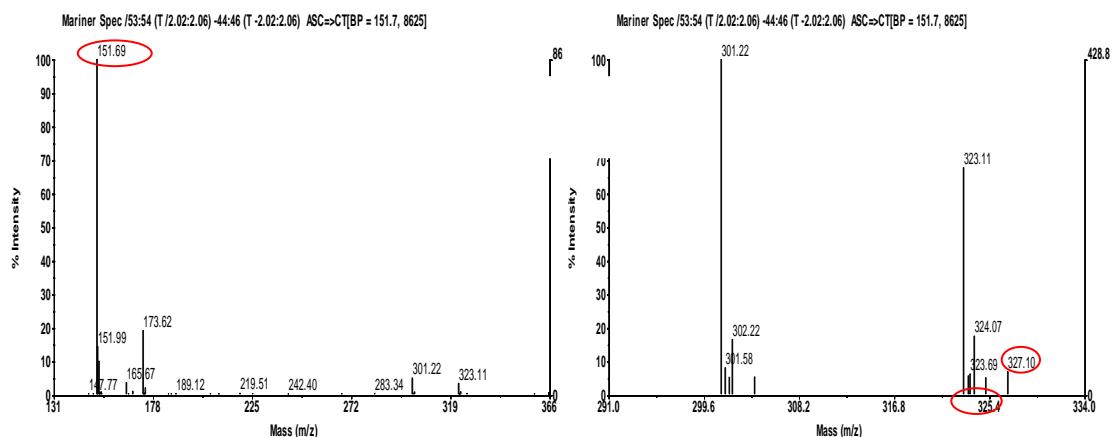
Konfirmasi akhir molekul target dilakukan dengan menggunakan LC-MS. Metode spektroskopi massa yang digunakan dalam percobaan ini adalah metode ESI-MS. Pada prinsipnya senyawa yang akan dianalisis

diinjeksikan kedalam kamar pengion yang akan membentuk gelembung-gelembung semprotan (*droplet of spray*) yang bermuatan mungkin positif (+) atau negatif (-) tergantung dari tegangan yang digunakan pada silinder elektroda, umumnya bermuatan positif. Setelah pelarut dari senyawa yang dianalisis menguap maka ukuran gelembung semakin kecil sehingga gelembung akan pecah yang diikuti proses ionisasi sampel. Sampel akan keluar dalam bentuk *molecular ions* atau *quasi molecular ions*.

Sistem kromatografi yang digunakan dalam LC adalah fase terbalik, dimana fase diam yang digunakan adalah fase diam non polar yaitu C18 (RP 18) Supelco dan fase gerak metanol : air (80 : 20) dengan volume injeksi 20 µl dan kecepatan alir 1mL/menit.



Gambar 9-Pemeriksaan LC senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea hasil sintesis



Gambar 10-. Spektra massa senyawa hasil sintesis

Konfirmasi akhir molekul target dilakukan dengan LC-MS (Gambar 9; 10) menunjukkan adanya ion-ion molekul m/z 151,69; 173,62; 301,22; 323,11; 324,07; 325,4; dan 327,10. Secara teoritis molekul target memiliki berat molekul 324 ditunjukkan dengan

m/z 325. Namun selain puncak tersebut, muncul pula puncak dengan m/z 327 hal ini terjadi karena atom H yang melekat pada molekul tidak selalu satu, dua, dan seterusnya. Untuk m/z 327 = M + 2H⁺. Ion H⁺ pertama akan melekat pada atom N atau O pada gugus karbonil (O=C). Ion H⁺ ke dua akan melekat

pada atom O dari gugus hidroksi (O-H). Pelekatan ion H⁺ dari atom pada gugus karbonil, nitrogen maupun gugus hidroksi dikarenakan adanya pasangan elektron bebas yang cukup reaktif. Pelekatan atom H⁺ pada atom dari gugus karbonil dan nitrogen lebih mudah terjadi karena reaktivitasnya juga didukung oleh keberadaan elektron π pada ikatan rangkapnya. Spektrum yang muncul dengan *base peak* pada posisi m/z 151 kemungkinan adalah molekul senyawa dari 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida dengan BM = 150. Intensitas dalam spektroskopi massa menunjukkan kestabilan molekul ion yang terbentuk serta menyatakan kelimpahan molekul ion dalam sampel. Semakin tinggi intensitas maka jumlah ion molekul senyawa tersebut dalam sampel semakin tinggi. Dari hasil LC-MS ini memperkuat dugaan bahwa telah berhasil disintesis senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea pada kondisi pH 3 dalam pelarut etanol dan aquades walaupun intensitas yang ditunjukkan dalam profil spektrogram kecil dan masih terdapat senyawa 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida dengan intensitas yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, B.K., Ferstl E.M., Davis, M.C., Herold, M., Kurtkaya, S., Camalier R.F., Hollingshead, M.G., Kaur, G., Sausville, E.A, Rickles, F.R., Snyder, J.P, Liottab, D.C., Shojia M., 2004, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Curcumin Analogs as Anti-cancer and Anti-angiogenesis Agents, *Bioorg Med Chem*, 12,3871–3883.
- Barthlemey, S., Vergnes, L., Moynier, M., Guyot, D., Labidalle., and Bahraoui, E., 1998, Curcumin and Curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Res. Virol.* 194, 43-52.
- Fessenden, R.J., dan Fessenden, J.S., 1986, *Kimia Organik* Jilid 2 Edisi Ketiga, Alih Bahasa Oleh Pudjaatmaka, A.H., Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Majeed, M., Badmev ., Shirakumar U., and Rajendran R., 1995. Curcuminoids antioxidant Pytonutrien, 3-80, Piscatauray, *Nurtien Science Publisher Inc.*, New Jersey.
- Mazunder, A., Neamati, N., Sunder, S., Schultz, J. Pertz, H., Eich, E, and Pommier, Y, 1997, Curcumin Analogs With Altered Potencies against HIV-1 Integre as Probes for Biochemical Mechanism of Drug Action, *J. Med. Chem*, 40, 3057-3063.
- Rao, M. N. A., 1997, Antioxidant Propertis of Curcumin, in *Prosceedings of the Intrernational Symposium on Curcumin Pharmacochimistry (ICPS)*, 39-47, Edited by Pramono, S., Umar A. Jenie, Retno S. Sudiby, Didik Gunawan (esd), Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia.
- Robinson, T.P., Ehler, T., Hubbard, R.B., Iv, Bai, X., Arbiser J.L., Goldsmith D.J., and Bowen J.P., 2003, Design, Synthesis And Biological Evaluation of Angiogenesis Inhibitors: Aromatic Enone and Dienone Analogues of Curcumin, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, 13, 115-117.
- Sardjiman, Samhoedi, M.R., Hakim, L., Van der Good, H., Timerman, H, 1997, 1,5-Diphenyl-1-4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship, in *Proceedings of the International Symposium on Curcumin Pharmacochimistry*

KESIMPULAN

1. Senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea dapat disintesis dari *starting material* 4-hidroksi-3,5-dimetilbenzaldehida dan urea menggunakan katalis HCl dalam pelarut etanol dan aquades.
2. Sintesis Senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea lebih optimal dilakukan pada pH 3 dengan jumlah *crude* rendemen sebesar 142,58 % \pm 1,76 tetapi senyawa hasil sintesis masih tercampur dengan *starting material* dan belum bisa dimurnikan.
3. Senyawa 1,3-bis-(4-hidroksi-3,5-dimetil-benzilidin)urea mulai terbentuk pada menit ke 30 dan jumlahnya terus bertambah diikuti penurunan jumlah *starting material*.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan metode sintesis terbaik bagi sintesis senyawa ini.
2. Perlunya perbaikan metode isolasi yang efektif dan efisien sehingga mampu memperoleh hasil yang diinginkan.

(ICSP), 175-185, Edited by Pramono, S., Umar A. Jenie, Retno S. Sudibyo, Didik Gunawan, Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University Yogyakarta, Indonesia.

Sun, A., Shoji M., Lu J.Y., Liott D.C. and Snyder J. P., 2006, Synthesis of EF24-Tripeptida Cloromethyl Keton : A Novel Curcumin-Related Aticancer Drug Delivery System, American Medical Society, *J. Med. Chem.* (49)3153-3158.

Tonnesen, H,H., and Karlsen, J., 1985. *Studies on Curcumin and curcuminoids VI: Kinetics of Curcumin Degradation in Aqueous Solution, Orginal Paper, 2 Lebensm. Untersm. Unters. Fosch.* 402-404.

Van der Good H. 1997. The Chemistry and Quantitative Structure Activity Relationships of Curcumin, in Recent Development in Curcumin Pharmacochemistry, *Procedings of the Intrnational Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (15cp)*, Augst 29-31, 1995. Edited by Suwijoyo Pramono. Yogyakarta-Indonesia: Aditya Media.