

**PEMODELAN DAN SINTESIS SENYAWA PENYERAP SINAR UV
3,4-DIMETOKSI HEKSIL SINAMAT
BERDASARKAN PENDEKATAN KIMIA KOMPUTASI**

Ike Yuliantuti, Jumna

Laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia, FMIPA UGM, Jogjakarta
Iqbal Tahir

Asiaran-Indonesian Centre for Computational Chemistry, UGM Jogjakarta

Abstrak

Telah dilakukan sintesis senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat melalui tahap pemodelan molekul secara kualitatif dengan metoda semi empirik ZINDO's dan secara kuantitatif berdasarkan analisis *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR). Hasil perhitungan menunjukkan senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat tergolong senyawa tabir surya UV-B (λ 308,6 dan 291,5 nm). Senyawa prediksi kemudian disintesis melalui kondensasi Claisen terhadap 3,4-dimetoksi benzaldehida dan heksil asetat pada suhu refluks (70-90°C) selama 8 jam. Hasil yang diperoleh dimurnikan dengan kromatografi kolom dan diperoleh senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat dengan kemurnian 94,93%. Karakterisasi produk dilakukan dengan spektrofotometer IR dan GC-MS.

Analisis secara *in vitro* dengan Spektrofotometer UV menunjukkan λ_{max} 323 nm (UV-A) dan serapan dengan intensitas tertinggi kedua 298 nm (UV-B) dengan C optimal 9,555 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan nilai *Sun Protection Factor* (SPF) 15. Menurut hasil prediksi, senyawa memiliki C optimal 0,864 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Kata kunci pemodelan molekul, tabir surya, SPF, *in vitro*

Abstract

3,4-dimethoxy hexyl cinnamate compound has been synthesized through molecular modelling approach. This method content the prediction of compound activity type qualitatively by using semi empirical method ZINDO's and the quantitatively based on the analyzing *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR). The result indicates that the 3,4-dimethoxy hexyl cinnamic compound is one of UV-B sunscreen compound (λ 308,6 dan 291,5 nm). The synthesizing process uses the reaction of Claisen condensation toward 3,4-dimethoxy benzaldehyde and hexyl acetate at 70-90°C during 8 hours. The result is purified by chromatography column so that gained a compound on 94,93% pure. The product is characterized by using spectrophotometer IR and GC-MS.

The *in vitro* analysis using spectrophotometer UV-Vis indicates that the compound has λ_{max} 323 nm and the second is 298 nm (UV-B) with C optimum 9,555 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and SPF value 15. Based on the prediction, the compound has C optimum at 0,864 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Key words molecular modelling, sunscreen, SPF, *in vitro*

PENDAHULUAN

Radiasi sinar matahari dapat mempengaruhi kesehatan kulit semua individu. Untuk mencegah efek buruk pajanan sinar matahari dapat dilakukan dengan cara menghindari pajanan berlebihan sinar surya, yaitu tidak berada di luar rumah pada jam 10:00-16:00, memakai pelindung fisik seperti pakaian tertutup, payung, caping dan memakai tabir surya topikal apabila memang kegiatan mengharuskan berada di bawah terik matahari (Perwitasari, dkk, 1999).

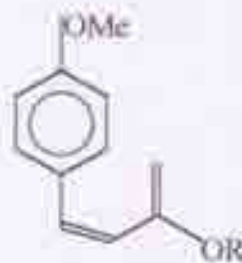
Menurut American Cancer Society (2001) sinar surya yang sampai di permukaan bumi dan mempunyai dampak terhadap kulit dibedakan menjadi sinar ultraviolet A (UV-A, λ 320-400 nm), ultraviolet B (UV-B, λ 290-320 nm), dan ultraviolet C (UV-C, λ 200-290 nm). Menurut Satiadarma (1986) sebenarnya sinar UV hanya merupakan sebagian kecil saja dari spektrum sinar matahari namun sinar ini paling berbahaya bagi kulit karena reaksi-reaksi yang ditimbulkannya berpengaruh buruk terhadap kulit manusia baik berupa perubahan-perubahan akut seperti eritema, pigmentasi dan fotosensitivitas, maupun efek jangka panjang berupa penuaan dini dan keganasan kulit. Sinar UV-C merupakan sinar yang tidak sampai ke bumi karena mengalami penyerapan oleh atmosfer. Namun seseorang dapat terkena paparan sinar UV-C dari lampu-lampu buatan dan akibatnya adalah kemerahan kulit, peradangan mata dan merangsang pigmentasi. Sinar UV-B sering disebut sebagai sinar terbakar surya (*sunburn spectrum*) karena sinar ini menjadi penyebab utama terbakar surya. Sinar UV-B juga paling efektif menyebabkan pigmentasi. Sinar UV-A biasanya hanya menyebabkan pencoklatan walaupun dapat juga menimbulkan terbakar surya namun lebih lemah dibandingkan dengan UV-B. Meskipun demikian efek kumulatif jangka panjang sinar UV-A sama dengan sinar UV-B karena intensitas sinar UV-A yang sampai ke bumi kira-kira 10 kali UV-B. Efek buruk sinar UV dipengaruhi oleh faktor individu, frekuensi, lama pajanan serta intensitas radiasi sinar UV.

Eritema merupakan salah satu tanda terjadinya proses inflamasi akibat pajanan sinar UV dan terjadi apabila volume darah dalam pembuluh darah dermis meningkat hingga 38% di atas volume normal.

Senyawa tabir surya yang banyak digunakan dalam industri kosmetika adalah senyawa turunan alkil sinamat. Tahir dkk (2000) telah mensintesis 6 senyawa turunan sinamat dengan rantai isoamil. Penelitian tersebut dilakukan dengan melakukan reaksi kondensasi Claisen menggunakan bahan turunan benzaldehida dan isoamil asetat. Salah satu reaksi yang memiliki rendemen tinggi dan produk senyawa tabir surya dengan aktivitas relatif baik adalah senyawa *p*-metoksi isoamil sinamat. Berdasarkan rendemen produk yang dihasilkan maka penggunaan bahan *p*-metoksi isoamil sinamat patut dikembangkan lebih lanjut.

Pada penelitian ini dilakukan sintesis terhadap senyawa-senyawa turunan sinamat dengan variasi alkil yang sebelumnya telah diprediksi aktivitasnya berdasarkan *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR) dan prediksi tabir surya dengan metode semi empirik AM1. Selanjutnya dilakukan uji aktivitas senyawa hasil sintesis secara *in vitro*.

Senyawa tabir surya turunan alkil sinamat yang populer adalah *p*-metoksi oktil sinamat. Berdasarkan struktur kimianya, ada dua bagian pada senyawa *p*-metoksi oktil sinamat yang dimungkinkan berperan penting yaitu bagian rantai alkil dan bagian rantai benzil.



Gambar 1 senyawa *p*-metoksi alkil sinamat

Berdasarkan struktur kimia senyawa tersebut maka terdapat bagian benzena aromatis dan sisi alkil yang bersifat relatif non polar. Efek perlindungan sinar UV dari senyawa diakibatkan bagian cincin benzena, sedangkan bagian sisi alkil digunakan untuk kontribusi sifat non polar senyawa yang berakibat senyawa tak larut dalam air (Tahir, dkk, 2000).

Tujuan penelitian ini adalah memprediksi aktivitas senyawa-senyawa turunan 3,4-dimetoksi heksil sinamat dengan variasi bentuk isomer heksil menggunakan pendekatan

kimia komputasi dan dilanjutkan dengan sintesis salah satu senyawa tersebut untuk mengetahui komparasi antara hasil prediksi dan hasil eksperimen.

METODE PENELITIAN

1. Perhitungan struktur elektronik senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat

Untuk setiap senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian, dibuat struktur secara 2D dengan paket program HyperChem. Selanjutnya dilengkapi dengan atom hydrogen pada setiap atom untuk melengkapi struktur sebenarnya dan kemudian dibentuk menjadi struktur 3D. Proses dilanjutkan dengan optimasi geometri struktur berupa minimalisasi energi struktur untuk memperoleh konformasi struktur molekul terstabil. Metode yang digunakan adalah metoda semi empirik AM1 (Austin Model 1) dan batas konvergensi ditentukan setelah mencapai batas gradien 0,001 kkal/A. Setelah diperoleh struktur terstabil dilakukan perhitungan *single point energy* untuk pencatatan data perhitungan. Output data dapat dilihat dalam file rekaman (file.log). Untuk penelitian QSAR, data yang digunakan berupa nilai-nilai muatan bersih atom dari atom-atom penyusun kerangka utama senyawa alkil sinamat.

2. Kajian QSAR

Setelah diperoleh data muatan bersih atom, kemudian dimasukkan pada persamaan QSAR terbaik sehingga aktivitas teoritik (C) dapat diperoleh. Dwiono (2002) dengan menggunakan analisis regresi multilinier memberikan model persamaan QSAR terbaik, yaitu :

$$\log C = -3,31 + 48,74q_1 + 5,49q_2 - 9,21q_3 + 9,55q_4 - 17,02q_5 - 52,15q_6$$

3. Sintesis Senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat

Ke dalam labu alas bulat 250 mL yang dilengkapi dengan pendingin refluk pendek dan pengaduk magnetik, dimasukkan 4 mL ksilena dan 2,3 gr Na bersih yang dipotong kecil-kecil, suhu 50-60°C. Labu dimasukkan dalam penangas minyak dan dipanaskan sampai natrium meleleh. Selanjutnya xilena didekantir dan ke dalam natrium ditambahkan 0,11 mol heksil asetat. Kemudian ditambahkan 3,4- dimetoksi benzaldehida secara perlahan

dari corong tetes sambil campuran tetap diaduk. Suhu kemudian dinaikkan menjadi 70-90°C. Reaksi dimulai segera setelah benzaldehida dimasukkan dan hal ini ditandai oleh produk yang berwarna kemerahan pada partikel natrium. Reaksi berlangsung selama 8 jam. Jalannya reaksi dimonitor dengan menggunakan KLT. Pelarut yang digunakan adalah diklorometana. Setelah itu ditambahkan 10 ml. etanol secara hati-hati. Residu dilarutkan ke dalam 60 ml. diklorometana kemudian dicuci dengan menggunakan akuades sebanyak 2 x 40 ml. Lapisan organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dievaporasi. Residu kemudian didestilasi pengurangan tekanan. Senyawa hasil dianalisis dengan R, $^1\text{H-NMR}$, dan GC-MS. Selanjutnya pemurnian hasil dilakukan dengan metode kromatografi kolom dengan eluen diklorometana dan petroleum eter dengan perbandingan 1:1.

4. Uji senyawa secara *in vitro*

Senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat hasil sintesis dilarutkan dalam etanol dengan konsentrasi 2 $\mu\text{g/ml}$ hingga 50 $\mu\text{g/ml}$ kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya dihitung nilai log SPF yang merupakan nilai absorbansi (serapan) senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tipe Aktivitas Senyawa 3,4-Dimetoksi Heksil Sinamat

Dalam melakukan prediksi tipe aktivitas senyawa parameter yang digunakan adalah nilai panjang gelombang (λ). Dari besarnya λ dapat diketahui wilayah serapan senyawa.



Gambar 2 spektra elektronik senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat hasil prediksi dengan metoda ZINDO/s

Dengan memperhatikan spektra di atas senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat digolongkan pada jenis senyawa tabir surya UV-B karena memiliki serapan pada 291,5 nm dan 308,6 nm. Harga-harga spektra elektronik di atas disajikan dalam tabel 1 dengan pembacaan spektra mulai dari kanan.

Tabel 1 Harga spektra transisi elektronik senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat hasil perhitungan.

No	λ (nm)	Intensitas	No	λ (nm)	Intensitas
1	408,2	0,0000	10	207,8	0,5525
2	338,7	0,0000	11	205,7	0,1096
3	308,6	0,0000	12	195,1	0,0000
4	291,5	0,0000	13	185,7	0,8598
5	273,6	0,3072	14	182,9	0,4495
6	260,9	0,1002	15	179,1	0,0000
7	257,7	0,0000	16	169,1	0,0458
8	226,3	0,1717	17	161,9	0,0000
9	216,0	0,0000	18	158,2	0,0279

Pengukuran λ_{maks} terhadap senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat hasil eksperimen pada konsentrasi 1 $\mu\text{g/mL}$, adalah 323 nm dengan intensitas 2,587. Selain harga tersebut juga terdapat puncak serapan di 296 nm dengan intensitas 2,113. Dengan demikian senyawa ini juga memiliki aktivitas serapan pada daerah UVA seperti yang ditunjukkan oleh gambar 3.



Gambar 3 Spektra senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat pada konsentrasi 1 $\mu\text{g/mL}$. Perhitungan Aktivitas Teoritik

Optimasi geometri terhadap senyawa-senyawa 3,4-dimetoksi isoheksil sinamat konformasi *cis* menggunakan metoda semi empiris AM1 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Åmol menghasilkan data muatan bersih atom. Dwiono (2002) melakukan analisis regresi multivariat dan telah menghasilkan korelasi yang bagus antara muatan bersih atom sebagai variabel bebas dan harga log C sebagai variabel tak bebas menghasilkan persamaan QSAR $\log C = -3,31 + 48,74q_1 + 5,49q_2 - 9,21q_3 + 9,55q_4 - 17,02q_5 - 52,15q_6$ (persamaan 1)

Tabel 2 Daftar senyawa-senyawa yang diprediksi aktivitasnya

No.	Nama senyawa	Aktivitas prediksi
1	3,4-dimetoksi heksil sinamat	0,8641
2	3,4-dimetoksi 2-metil al sinamat	0,8639
3	3,4-dimetoksi 3-amil sinamat	13,041
4	3,4-dimetoksi isoheksil sinamat	12,744
5	3,4-dimetoksi 2,2-dimetil butil sinamat	0,9114
6	3,4-dimetoksi 3,3-dimetil butil sinamat	0,9366
7	3,4-dimetoksi 2-etil butil sinamat	12,972
8	3,4-dimetoksi 2,3-dimetil butil sinamat	10,155

Muatan-muatan bersih atom-atom C aromatis yang diperoleh kemudian dimasukkan dalam persamaan 1 sehingga harga log C dan C prediksi dapat diketahui. Dari perhitungan di atas diketahui senyawa dengan rantai lurus (3,4-dimetoksi heksil sinamat) memiliki harga C teoritik terbaik. Dengan demikian dipilih 3,4-dimetoksi heksil sinamat untuk disintesis di laboratorium.

Kondensasi Claisen terhadap 3,4-dimetoksi benzaldehida dengan heksil asetat

Reaksi antara heksil asetat dengan 3,4-dimetoksi benzaldehida diindikasikan dengan terbentuk warna kemerahan pada pertikel Na. Selama reaksi dilakukan monitoring reaksi dengan KLT. Karakterisasi fisik produk : warna coklat gelap, bentuk cairan kental, bau harum, berat : 4,16 gram dan rendemen 59,36% (w/w). Dari kromatogram pada gambar 4 puncak tertinggi (puncak kedubelas) dengan waktu retensi 23,95 dan kadar 37,98% diperkirakan adalah puncak dari 3,4-dimetoksi heksil sinamat. Pemurnian dilakukan dengan

kromatografi kolom. Karakterisasi produk setelah kromatografi kolom ditunjukkan pada gambar 5 sampai gambar 7 dengan karakterisasi fisik produk : Warna kuning bening, bentuk cairan kental, bau harum, berat 0,29 gram, rendemen 20,71% (terhadap sampel yang digunakan)



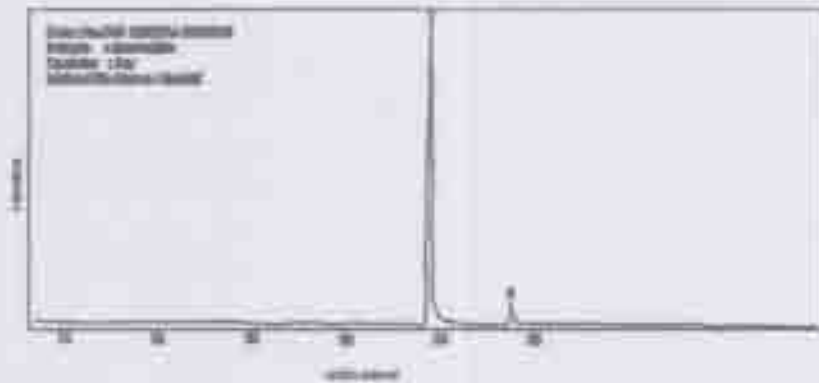
Gambar 4 kromatogram hasil kondensasi 3,4-dimetoksi benzaldehida dan heksil asetat



Gambar 5 Spektra IR hasil kondensasi 3,4-dimetoksi benzaldehida dan heksil asetat

Dari interpretasi spektra IR tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa yang dianalisis mempunyai gugus aromatik, gugus $-C=O$ aldehyd, gugus $-C=O$ ester, gugus metilen ($-CH_2-$), gugus metil ($-CH_3$), dan gugus $-C-O-$ ester.

Hasil karakterisasi dengan GC-MS ternyata pemurnian senyawa dapat memisahkan 13 pengotor yang terdeteksi (gambar 4)



Gambar 6 kromatogram senyawa setelah di kolom kromatografi

Puncak pertama dengan waktu retensi 23,8 dan luasan 94,93% mengacu pada senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat karena dari spektra massa dengan waktu retensi 23,8 (gambar 7) terdapat fragmen dengan m/z 292 sesuai berat molekul 3,4-dimetoksi heksil sinamat.



Gambar 7 spektra massa senyawa setelah di kolom kromatografi

Analisis aktivitas senyawa penyerap sinar UV 3,4-dimetoksi heksil sinamat secara *in vitro*

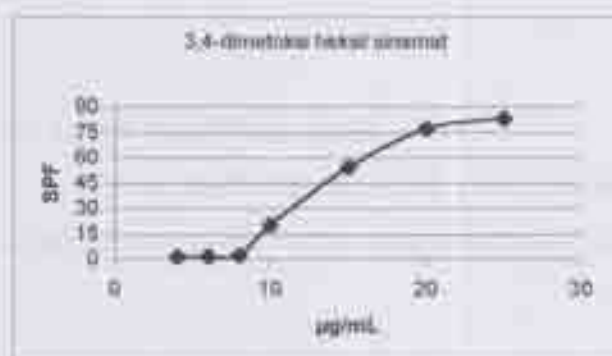
Penentuan absorbansi (A) terhadap deret konsentrasi senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat untuk mengetahui nilai SPF dilakukan pada λ 323 nm sebagai puncak tertinggi yang merupakan daerah transisi antara UV-B (λ 290-320 nm) dan UV-A (λ 320-400 nm). Akan tetapi dilihat dari luasan kurva, serapan 3,4-dimetoksi heksil sinamat cenderung ke arah UV-B. Nilai SPF senyawa disajikan dalam tabel berikut ini. Perhitungan SPF menurut Walters, dkk (1997) adalah

$$SPF = 10^A$$

Proteksi maksimal diberikan pada kisaran konsentrasi 8-10 $\mu\text{g/mL}$. Setelah dilakukan interpretasi dengan grafik diketahui konsentrasi optimaum adalah 9,555 $\mu\text{g/mL}$. Berarti senyawa ini cukup baik digunakan sebagai tabir surya karena mampu memberikan proteksi yang baik pada konsentrasi kecil. Untuk melihat hubungan konsentrasi dengan SPF dibuat grafik SPF versus konsentrasi (C) (gambar 8).

Tabel 4 Nilai SPF senyawa 3,4-dimetoksi heksil sinamat pada berbagai konsentrasi

C ($\mu\text{g/mL}$)	A	SPF	jenis proteksi
2	0,104	1,271	minimum
4	0,188	1,542	minimum
6	0,302	2,004	minimum
8	0,419	2,642	minimum
10	1,307	20,279	ultra
15	1,735	54,325	ultra
20	1,889	77,446	ultra
25	1,920	83,176	ultra
35	2,203	159,588	ultra
50	2,647	443,609	ultra



Gambar 8 Grafik nilai SPF vs C

Komparasi hasil pemodelan dan sintesis ditunjukkan oleh tabel 5.

DAFTAR PUSTAKA

American Cancer Society, 2001, Skin Cancer Fact Sheet, <http://www.aad.org/skincancernews/Whatisskincancer/scancerfacts.html>

Dwiono, A., 2002, *Pemodelan dan Sintesis Senyawa Tabir Surya 2,4-Dimetoksi Heksil Sinamat Berdasarkan Pendekatan Kimia Komputasi*, Skripsi, FMIPA-UGM, Yogyakarta

Perwitasari, I., Etnawati, K., Suyoto, 1999, *Peran Berbagai Faktor Tabir Surya Ultraviolet A dalam Mencegah Pigmentasi Kulit Akibat Paparan Sinar Ultraviolet A Penelitian Pada Kulit Konstitutif*, Kumpulan Naskah Ilmiah Kongres Nasional IX PPERDOSKI, Jilid 2, Airlangga University Press, 291-294

Satiadarma, H. dan Suyoto, 1986, *Kesehatan Kulit dan Kosmetika*, Andy Offset, Yogyakarta

Tahir, I., Raharjo, T.J. dan Wahyuningsih, T.D. 2000, *Sintesis Senyawa Tabir Surya p-Metoksi Isoamil Sinamat dari Komponen Minyak Fusel dan Minyak Adas*, Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XVII, Puslthang Kimia Terapan Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, Bandung, 346

Walters, C., Keeney, A., Wigal, C.T., Johnston dan Cornelius, R., 1997, *The Spectrophotometric Analysis and Modelling of Sun screens*, journal of Chemical Education, 74, 1, Department of Chemistry, Lebanon Valley College, Annville, 99-101