

Sintesis dan Uji Aktivitas Senyawa C-4-benziloksifenilkaliks[4]pirogalaril Dodekasinamat sebagai Bahan Aktif Tabir Surya

Synthesis and Preliminary Evaluation of C-4-benzyloxyphenylcalix[4]pyrogallaryl Dodekacinnamate as Sunscreen Active Compound

Harizal^{1*}, Jumina², dan Tutik Dwi Wahyuningsih²

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jalan Arjuna Utara No. 9, Kebon Jeruk, Jakarta 11510, Indonesia

² Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta 55281, Indonesia

Kata kunci: tabir surya, kaliks[4]pirogalarena, fotostabilitas, spektrofotometer UV, makrosiklik

Keyword: *sunscreen:* sunscreen, calix[4]pyrogallarene, photostability, UV spectrophotometer, macrocyclic

Korespondensi:

Harizal

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul

harizal@esaunggul.ac.id

ABSTRAK

Sintesis dan uji senyawa C-4-benziloksikaliks[4]pirogalaril dodekasinamat (**CBP-SD**) sebagai senyawa aktif tabir surya telah berhasil dilakukan. Sintesis dilakukan dengan menggunakan bahan dasar C-4-benziloksikaliks[4]pirogalarena (**CBP**). Pengujian senyawa tabir surya yang dilakukan berupa penentuan profil serapan elektronik senyawa hasil sintesis, λ_{maks} , ϵ , dan fotostabilitas. Senyawa **CBP-SD** menunjukkan profil serapan elektronik pada daerah UVB/UVC dengan λ_{maks} 279 nm dan ϵ 186.768 M⁻¹.cm⁻¹. Uji fotostabilitas **CBP-SD** menunjukkan stabilitas yang relative rendah dimana terjadi penurunan serapan UV hingga 41% setelah penyinaran selama 30 menit menggunakan radiasi UVB. Berdasarkan hasil pengujian, penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa **CBP-SD** memiliki potensi untuk digunakan sebagai bahan aktif tabir surya.

ABSTRACT

Synthesis & evaluation of C-4-benzyloxyphenylcalix[4]pyrogallolaryl dodekacinnamate (**CBP-SD**) have been successfully conducted. Synthesis of target compounds was performed using C-4-benzyloxyphenylcalix[4]pyrogallarene (**CBP**) as raw material. Evaluation of sunscreen active compound candidates conducted were determination of electronic absorbance profile, λ_{max} , ϵ , and photostability test of target compound. Absorbance profile of **CBP-SD** showed absorbance curve in UVC/UVB region with λ_{max} 279 nm, and $\log \epsilon$ 186.768 M⁻¹.cm⁻¹. Photostability test of **CBP-SD** showed relatively low stability in which the absorbance decrease up to 41% after 30 minutes irradiation using UVB. Based on the result of sunscreen compound evaluation, this research showed that **CBP-SD** have high potency as sunscreen active compound.

PENDAHULUAN

Radiasi ultraviolet (UV) merupakan jenis gelombang elektromagnetik yang memiliki panjang gelombang (λ) pada rentang 200-400 nm. Secara umum, radiasi UV merupakan karsinogen yang dapat mengakibatkan berbagai dampak negatif terhadap kesehatan kulit baik secara akut (eritema, penggelapan kulit, epidermal hiperplasia, kerusakan DNA, pembentukan radikal bebas, dan induksi p53) maupun kronis (kanker kulit, imunosupresi, dan penuaan kulit) (Mancebo & Wang, 2014).

Penggunaan tabir surya secara topikal merupakan salah satu bentuk perlindungan kulit terhadap radiasi UV yang efektif dan populer di antara pengguna (Koch et al., 2017; Young et al., 2017). Tabir surya diketahui dapat melindungi kulit dan mencegah kanker kulit dan penuaan kulit (Young et al., 2017). Meskipun demikian, beberapa bahan aktif tabir surya yang digunakan saat ini masih memiliki beberapa kekurangan seperti serapan UV yang rendah, fotostabilitas yang rendah, dan dermatotoksitas yang relatif tinggi (Kockler et al., 2012; Wilson et al., 2012). Oleh karenanya, perlu dilakukan pengembangan lebih lanjut untuk mendapatkan bahan aktif tabir surya dengan karakteristik yang lebih baik.

Kaliks[4]pirogalarena merupakan salah satu golongan makrosiklik berbasis pirogalol. Golongan senyawa ini memiliki stabilitas yang relatif tinggi (Jumina et al., 2022),

sitotoksitas yang rendah (Bowley, 2008), dan dapat difungsionalisasi dengan berbagai kromofor untuk mendapatkan serapan yang diinginkan (Jumina et al., 2019). Beberapa turunan senyawa kaliks[4]pirogalarena telah disintesis dan difungsionalisasi dengan kromofor benzoat dan sinamat menghasilkan senyawa dengan serapan pada daerah UVC dan UVB, serta serapan molar yang tinggi (Harizal et al., 2018; Jumina et al., 2019).

Pada penelitian ini, senyawa C-4-benziloksikaliks[4]pirogalarena diderivatisasi dengan menggunakan sinamoil klorida. Produk yang dihasilkan dikarakterisasi dan diuji sifat spektroskopi dan fotostabilitasnya untuk mengetahui potensinya sebagai bahan aktif tabir surya.

METODE PENELITIAN

Alat

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini meliputi alat gelas dasar laboratorium, neraca analitik (Libror EB-330 Shimadzu), plat KLT, alat penentu titik leleh (Elektrotermal 9100), spektrometer inframerah (FTIR, Shimadzu Prestige 21), spektrometer resonansi magnet inti proton (NMR, JEOL JNM-ECS400 (^1H -400 MHz)), spektrofotometer UV-Vis (Milon Roy Spectronic 3000 Array), dan lampu UVB.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Merck dengan

kualitas *pro-analyst* meliputi piridina, diklorometana (DCM), dan kloroform dengan kualitas *pro analisis* (p.a). Sinamoil klorida diperoleh dari Sigma-Aldrich, dan aseton serta dietil eter diperoleh dari Mallinckrodt. Senyawa intermediet, C-4-benziloksikaliks[4] pirogalarena (**CBP**) diperoleh dari penelitian sebelumnya (Harizal et al., 2018).

Sintesis senyawa C-4-benziloksikaliks[4] Pirogalaryl Dodekasinamat (CBP-DS)

Sintesis senyawa **CBP-DS** dilakukan sesuai dengan metode yang telah dikembangkan pada penelitian sebelumnya (Harizal dkk., 2018). Padatan **CBP** (0,64 g; 0,5 mmol) dicampurkan dengan piridina (18 mL), didinginkan pada penangas es, dan diaduk hingga homogen. Sinamoil klorida (2,00 g; 12 mmol) dimasukkan secara perlahan ke dalam campuran dan dipanaskan selama 6 jam pada temperature 80°C. Akuades es dimasukkan ke dalam campuran reaksi, dibiarkan semalaman untuk menggumpalkan endapan, dan disaring dengan penyaring vakum. Padatan yang diperoleh ditriturasi dengan metanol, disaring, dan dikeringkan secukupnya. Padatan kering kembali dilarutkan dengan DCM dan disaring dengan penyaring vakum. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh padatan coklat muda. Rendemen 46%, titik leleh 164-167°C. IR (pellet KBr) dengan bilangan gelombang dalam cm^{-1} : 2826-2924 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1743 (C=O), 1442-1627 (C=C), dan 1195 (C-O); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ dalam ppm: 4,86-4,96

(ds, $-\text{CH}_2-$), 5,59-5,68 (ds, C-H), 6,17-6,23 dan 7,38-7,44 (dd, $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 6,29-6,55 (s, C_{Ar} pirogalol-H), 7,02-7,17 (m, C_{Ar} benzil-H), dan 7,19-7,80 (C_{Ar} sinamoil-H).

Uji spektroskopi UV

Sebanyak 1 mg senyawa **CBP-DS** dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dilarutkan dengan kloroform untuk mendapatkan larutan induk 100 $\mu\text{g/mL}$. Larutan induk kemudian diencerkan hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 8, 10, 15, 20, dan 50 $\mu\text{g/mL}$. Serapan larutan **CBP-DS** lalu diukur absorbansinya pada rentang λ 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan kuvet quartz 1 cm (l). Harga ϵ kemudian dihitung menggunakan persamaan regresi linier dari larutan dengan konsentrasi 8, 10, dan 15 $\mu\text{g/mL}$.

Uji fotostabilitas

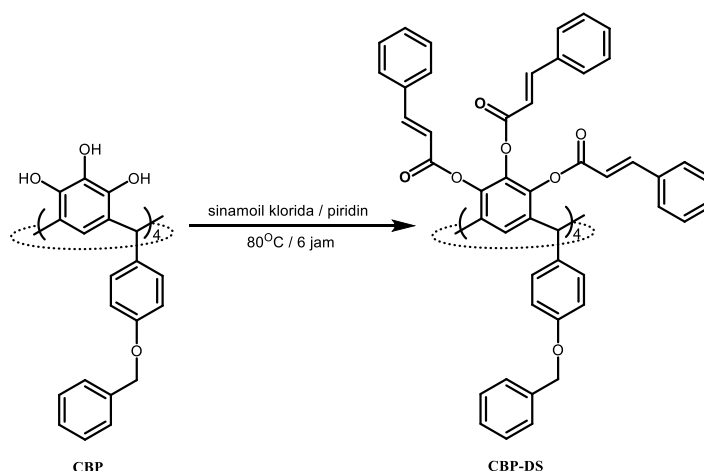
Uji fotostabilitas yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada metode yang digunakan pada penelitian sebelumnya (Chawla et al., 2011; Ngurah et al., 2014). Larutan uji dengan konsentrasi 8 $\mu\text{g/mL}$ dimasukkan ke dalam enam botol vial 10 mL masing-masing sebanyak 4 mL dan disinari dengan sinar UVB berkekuatan 0,389 mW/cm^2 selama 0, 5, 10, 15, 30, dan 60 menit. Setelah penyinaran, larutan **CBP-DS** diukur serapannya pada λ 200-500 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Spektrum setiap larutan uji pada rentang waktu penyinaran dibandingkan sehingga diketahui perubahan

spektrum. Senyawa yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai tabir surya adalah turunan senyawa yang absorbansinya tidak menurun secara signifikan setelah disinari dengan lampu UVB.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa CBP-DS

Sintesis senyawa **CBP-DS** dilakukan



Gambar 1. Reaksi sintesis CBP-DS

Spektra IR senyawa **CBP-DS** (Gambar 2) menunjukkan adanya serapan tajam gugus karbonil ester pada 1743 cm^{-1} dan hilangnya serapan kuat dan melebar dari gugus hidroksi pada 3448 cm^{-1} mengindikasikan telah bereaksinya gugus hidroksi pada senyawa **CBP** menjadi gugus ester sinamat. gugus-gugus lain yang teramati merupakan gugus khas yang terdapat pada kerangka senyawa **CBP** meliputi gugus C=C pada $1442\text{-}1627\text{ cm}^{-1}$, gugus $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ pada $2826\text{-}2924\text{ cm}^{-1}$, serta gugus C-O pada 1195 cm^{-1} . Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada gugus fungsi yang berubah kecuali gugus hidroksi yang

melalui reaksi substitusi nukleofilik dengan menggunakan sinamoil klorida sebagai agen asilasi dan piridina sebagai katalis nukleofil (Gambar 1). Padatan yang dihasilkan memiliki warna coklat muda dengan rendemen 46% dan titik leleh sebesar $164\text{-}167^\circ\text{C}$. Padatan kemudian dikarakterisasi dengan IR, dan $^1\text{H-NMR}$.

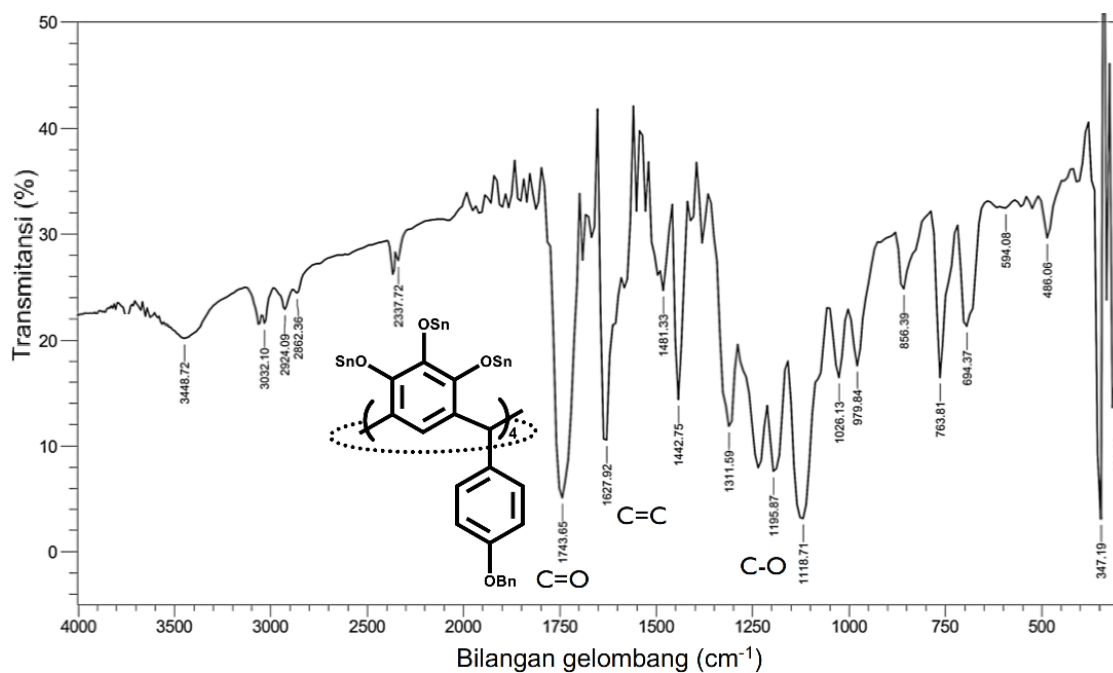
telah mengalami esterifikasi.

Spektra $^1\text{H-NMR}$ senyawa **CBP-DS** (Gambar 3) menunjukkan spektra yang bertumpang tindih dan tidak terpisah dengan baik pada daerah $\delta\ 6,0\text{-}8,0\text{ ppm}$ yang merupakan daerah pergeseran kimia proton aromatik dan ikatan karbon rangkap dua. Dua pasang singlet pada $\delta\ 4,86\text{-}4,96$ dan $5,59\text{-}5,68\text{ ppm}$ yang berurutan merupakan puncak dari proton gugus metilen dan jembatan *methanetriyl* menunjukkan bahwa produk yang dihasilkan memiliki dua konformasi yang berbeda. Jenis konformasi yang dihasilkan kemungkinan besar masih mempertahankan

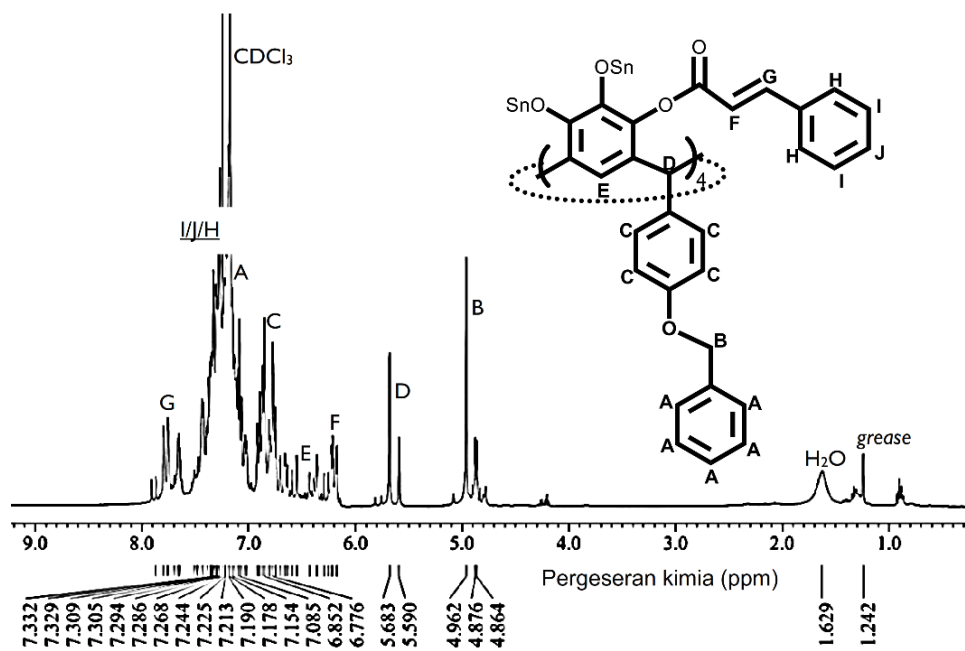
konformasi senyawa awal **CBP** yaitu konformasi kursi dan mahkota.

Puncak-puncak proton gugus aril dan C=C rangkap dua relatif sulit teridentifikasi pada spektra $^1\text{H-NMR}$ senyawa **CBP-DS** karena tingginya kompleksitas senyawa dan adanya beberapa konformasi senyawa yang terbentuk. Proton F gugus sinamat yang membentuk pola pembelahan doublet of doublet terdapat pada δ 6,17-6,23 ppm, sedangkan proton G dengan pola pembelahan yang sama berada pada δ 7,38-7,44 ppm. Pola pembelahan *doublet of doublet* ini berasal dari

kopling J^4 dan J^5 dari proton fenil pada gugus sinamat. Proton pirogalol teridentifikasi berada pada δ 6,29-6,45 ppm (konformasi kursi) dengan pola pembelahan dua singlet dan 6,55 ppm (konformasi mahkota) dengan pola singlet. Selain itu, proton aril gugus benzil membentuk pola pembelahan multiplet pada δ 7,02-7,17 ppm dan proton aril gugus benzoil berada pada δ 7,19-7,80 ppm dengan pola pembelahan multiplet. Analisis lebih lanjut senyawa **CPB-DB** menggunakan $^{13}\text{C-NMR}$ tidak dilakukan karena kelarutan senyawa yang rendah dalam pelarut kloroform.



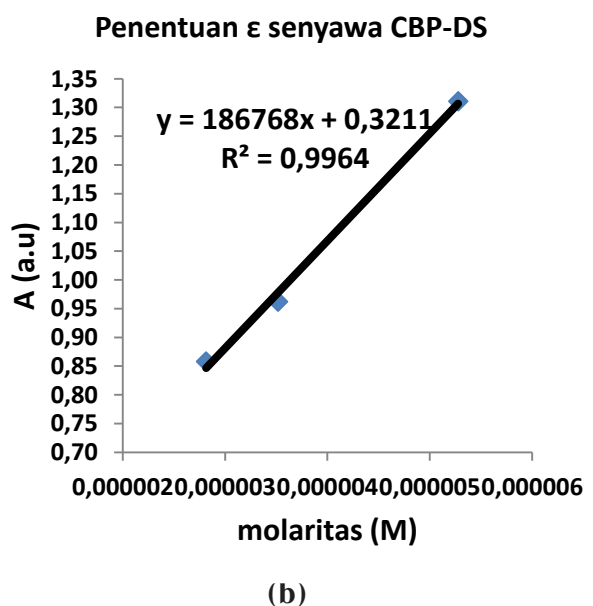
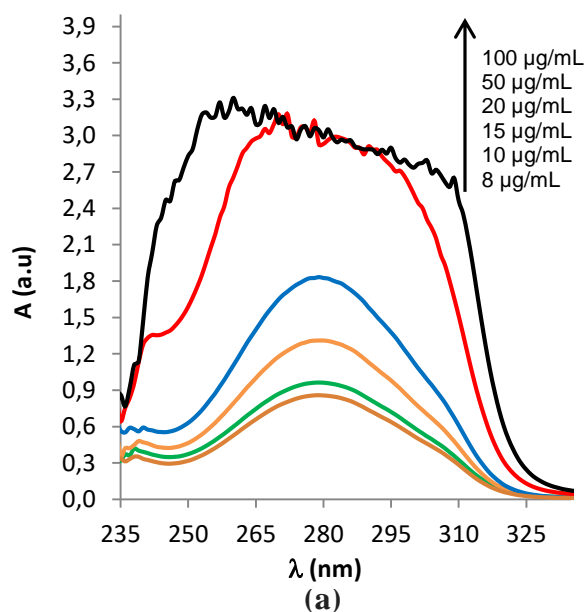
Gambar 2. Spektra IR senyawa CBP-DS

Gambar 3. Spektra $^1\text{H-NMR}$ senyawa CBP-DS

Pengujian Serapan Elektronik CBP-DS

Dalam penelitian ini, pengukuran serapan elektronik senyawa target dilakukan dengan memvariasikan konsentrasi senyawa dalam larutan untuk mendapatkan data profil serapan elektronik dalam berbagai konsentrasi, λ_{maks} , dan ϵ . Penentuan nilai λ_{maks} dilakukan

dengan mengamati panjang gelombang dengan serapan tertinggi yang relatif konstan pada rentang konsentrasi tertentu (Gambar 4a), sedangkan nilai ϵ diperoleh melalui persamaan regresi linier dari data absorbansi tiga larutan dengan konsentrasi 8, 10, dan 15 $\mu\text{g/mL}$ (Gambar 4b).

Gambar 4. Kurva penentuan (a) panjang gelombang maksimum (λ_{maks}), dan (b) koefisien serapan molar (ϵ)

Senyawa **CBP-DS** menunjukkan profil serapan elektronik pada daerah UVC-UVB dengan harga λ_{maks} yang diperoleh sebesar 279 nm. Harga λ_{maks} ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan λ_{maks} senyawa etil sinamat (284 nm) (Purwaningsih et al., 2020). Rendahnya λ_{maks} senyawa **CBP-DS** terhadap etil sinamat kemungkinan besar disebabkan oleh perbedaan kepolaran pelarut yang digunakan. Berdasarkan hasil perhitungan, senyawa **CBP-DS** memiliki harga ϵ sebesar $186.768 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Tingginya harga ϵ ini dikarenakan banyaknya kromofor yang ada pada molekul **CBP-DS** (12 kromofor sinamat).

Uji fotostabilitas

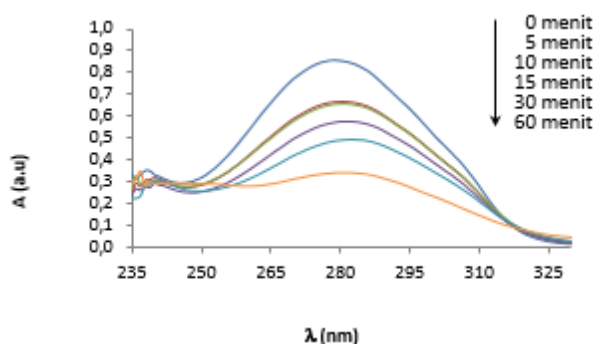
Uji fotostabilitas dilakukan dengan mengamati perubahan serapan larutan senyawa **CBP-DS** setelah diradiasi dengan sinar UVB berkekuatan $0,389 \text{ mW/cm}^2$ selama 0, 5, 10, 15, 30, dan 60 menit. Secara umum, interaksi suatu molekul dengan radiasi UV akan menghasilkan molekul tereksitasi. Molekul tereksitasi lebih lanjut dapat kembali ke keadaan dasar dengan serapan elektronik yang terjaga (stabil) atau bereaksi dengan spesi lain menghasilkan serapan elektronik yang naik, turun, atau tetap (tidak stabil). Dalam hal ini, semakin cepat suatu molekul berada dalam keadaan tereksitasi, semakin stabil molekul tersebut karena dalam waktu yang terlalu singkat, molekul tidak sempat bereaksi menjadi spesi lain (Osterwalder & Herzog, 2009). Senyawa tabir surya organik sendiri

merupakan molekul yang relatif kurang stabil terhadap radiasi UV. Oleh karena itu, pengujian fotostabilitas penting dilakukan untuk mengetahui ketahanan dan lama perlindungan suatu senyawa tabir surya organik terhadap radiasi UV.

Senyawa **CBP-DS** memiliki fotostabilitas yang relative rendah. Senyawa ini mengalami penurunan serapan sebesar 41% untuk setelah diberi radiasi UVB selama 30 menit (Tabel 1 dan Gambar 5). Menurut Jumina, dkk. (2019), instabilitas senyawa tabir surya turunan sinamat terjadi akibat bereaksinya senyawa tersebut menjadi spesi lain melalui reaksi isomerisasi cis-trans, sikloadisi [2+2], dan oksidasi terinduksi radiasi UV menghasilkan delapan produk dengan cis-ester sinamat sebagai produk utama (Jumina et al., 2019). Oleh karena itu, penurunan serapan elektronik senyawa kaliks[4]pirogalolarena sinamat kemungkinan besar terjadi melalui mekanisme yang sama. Degradasi **CBP-DS** secara sederhana disajikan pada Gambar 6.

Tabel 1. Perubahan λ_{maks} dan ϵ senyawa **CBP-DS** selama uji fotostabilitas

t (min)	λ_{maks} (nm)	A (a.u)
0	279	0,858
5	280	0,670
10	280	0,660
15	281	0,577
30	282	0,490
60	284	0,338



Gambar 5. Uji fotostabilitas senyawa CBP-D

KESIMPULAN

Pengujian senyawa **CBP-SD** menunjukkan profil serapan elektronik pada daerah UVB/UVC dengan λ_{maks} 279 nm dan ϵ 186.768 $M^{-1}.cm^{-1}$. Uji fotostabilitas **CBP-SD** menunjukkan stabilitas yang relatif rendah dimana terjadi penurunan serapan UV hingga 41% setelah penyinaran selama 30 menit menggunakan radiasi UVB. Berdasarkan hasil pengujian, penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa **CBP-SD** memiliki potensi untuk digunakan sebagai bahan aktif tabir surya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia atas beasiswa dan pendanaan penelitian yang telah diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

Bowley, N. (2008). *Synthetic and Structural Studies of Calix[4]pyrogallolarenes Towards Biological Applications* (Issue September). Nottingham Trent University.

- Chawla, H. M., Pant, N., Kumar, S., Mrig, S., Srivastava, B., Kumar, N., & Black, D. S. (2011). Synthesis and evaluation of novel tetrapropoxycalix[4]arene enones and cinnamates for protection from ultraviolet radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 105(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.06.007>
- Harizal, Jumina, & Wahyuningsih, T. D. (2018). Sintesis, serapan elektronik, dan fotostabilitas senyawa C-4-benziloksifenilkaliks[4]pirogalarena dodekabenzoat. *Forum Ilmiah*, 15(3), 405–415.
- Jumina, Kurniawan, Y. S., Sari, R., Purba, S. N. H. B., Radean, H., Priatmoko, Pranowo, D., Purwono, B., Julianus, J., Zulkarnain, A. K., & Sholikhah, E. N. (2022). Synthesis and high antioxidant activity of C-alkyl calix[4]resorcinarene and C-alkyl calix[4]pyrogallolarene derivatives. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32. <https://doi.org/10.22146/ijp.2199>
- Jumina, Siswanta, D., Zulkarnain, A. K., Triono, S., Priatmoko, Yuanita, E., Imawan, A. C., Fatmasari, N., & Nursalim, I. (2019). Development of C-arylcalix[4]resorcinarenes and C-arylcalix[4]pyrogallolarenes as antioxidant and UV-B protector. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(2), 273–284.

- <https://doi.org/10.22146/ijc.26868>
- Koch, S., Pettigrew, S., Strickland, M., Slevin, T., & Minto, C. (2017). Sunscreen increasingly overshadows alternative sun-protection strategies. *Journal of Cancer Education*, 32(3), 528–531. <https://doi.org/10.1007/s13187-016-0986-5>
- Kockler, J., Oelgemöller, M., Robertson, S., & Glass, B. D. (2012). Photostability of sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 13(1), 91–110. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2011.12.001>
- Mancebo, S. E., & Wang, S. Q. (2014). Skin cancer: Role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Reviews on Environmental Health*, 29(3), 265–273. <https://doi.org/10.1515/reveh-2014-0041>
- Ngurah, B. I. G. M., Jumina, Anwar, C., Mustofa, & Sahadewa. (2014). Synthesis of benzoyl C-phenylcalix[4]resorcinyryl octaacetate and cinnamoyl C-phenylcalix[4]arene for UV absorbers. *Indonesian Journal of Chemistry*, 14(2), 160–167. <https://doi.org/10.22146/ijc.21253>
- Osterwalder, U., & Herzog, B. (2009). Chemistry and properties of organic and inorganic UV filters. In H. W. Lim & Z. D. Draelos (Eds.), *Clinical guide to sunscreens and photoprotection* (1st ed., pp. 11–38). Informa Healthcare USA, Inc. <https://doi.org/10.1586/edm.11.59>
- Purwaningsih, Y., Syukur, M., & Purwanto, U. R. E. (2020). Sonochemical synthesis of ethyl cinnamate. *JKPK (Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia)*, 5(1), 1–7. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v5i1.35525>
- Wilson, B. D., Moon, S., & Armstrong, F. (2012). Comprehensive review of ultraviolet radiation and the current status on sunscreens. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 5(9), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.038>
- Young, A. R., Claveau, J., & Rossi, A. B. (2017). Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), S100–S109. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.038>