

SINTESIS SENYAWA ANTIMALARIA BARU TURUNAN FENANTROLIN N-(2- NITROBENZIL)-1,10-FENANTROLINIUM IODIDA DAN (1) N-(4-NITROBENZIL)- 1,10-FENANTROLINIUM IODIDA

By Dwi Utami

SINTESIS SENYAWA ANTIMALARIA BARU TURUNAN FENANTROLIN N-(2-NITROBENZIL)-1,10-FENANTROLINIUM IODIDA DAN (1) N-(4-NITROBENZIL)-1,10-FENANTROLINIUM IODIDA

SYNTHESIS OF NOVEL PHENANTROLINE DERIVATES AS ANTIMALARIA AGENT N-(2-NITROBENZYL)-1,10-PHENANTHROLINIUM IODIDE AND (1) N-(4-NITROBENZYL)-1,10-PHENANTHROLINIUM IODIDE

Dwi Utami*¹⁾, Iin Narwanti¹⁾, Jumina²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

²⁾Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

*email: utamipurwantoro@yahoo.com

ABSTRACT

Malaria is a global health problem, especially in the tropics. Efforts to decrease the incidence of malaria plagued the plasmodium resistance to existing antimalarial drugs. Benzyl Phenanthrolium Iodide derivatives have been proved has antimalarial activity. The aim of this study is synthesis the nitro benzyl phenanthrolium.

The research that has been done was the synthesis of (1)-N-(2-nitrobenzyl) phenanthrolium iodide and (1)-N-(4-nitrobenzyl)-1,10-phenanthrolium iodide. Synthesis of (1)-N-(2-nitrobenzyl)-1,10-phenanthrolium iodide through a two-steps reaction SN-2 is the reaction of (1)-N-(2-nitrobenzyl) chloride and potassium iodide followed by reaction phenanthroline 1:10 monohydrate, whether the second product was 4-nitrobenzyl bromide as starting material. The reaction were started by refluxing the nitro substituted benzyl halide with potassium iodide for 1 hour, yielded nitro substituted benzyl iodide. Then followed by refluxing nitro substituted benzyl iodide with 1,10-phenanthroline for 11 hours. The final product isolated and purified by suitable solvent. The melting point was conducted by melting point apparatus. The structures of product was characterized by IR and UV-Vis spectroscopy.

Results obtained in the form of thick liquid light yellow with a melting point of 54.2-63.5°C. While the compound (1)-N-(4-nitrobenzyl)-1,10-phenanthrolium iodide is synthesized from 4-nitrobenzylbromide and potassium iodide followed by reaction phenanthroline 1:10 monohydrate. Synthesis results in the form of pale yellow crystals with a melting point of 221-225°C. The resulting yield of 32.87%. The interpretation of UV-Vis and Infra red spectra indicated that nitro benzyl iodide have been condensed with 1,10 phenanthroline as the end of the product.

Keywords : Phenanthroline, Antimalaria, *Plasmodium falciparum*

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyebab dari 21 juta kasus klinik dengan 655.000 kematian, terutama pada anak-anak dan wanita hamil (Anonim, 2011). Banyak faktor yang menjadi kendala dalam usaha pemberantasan

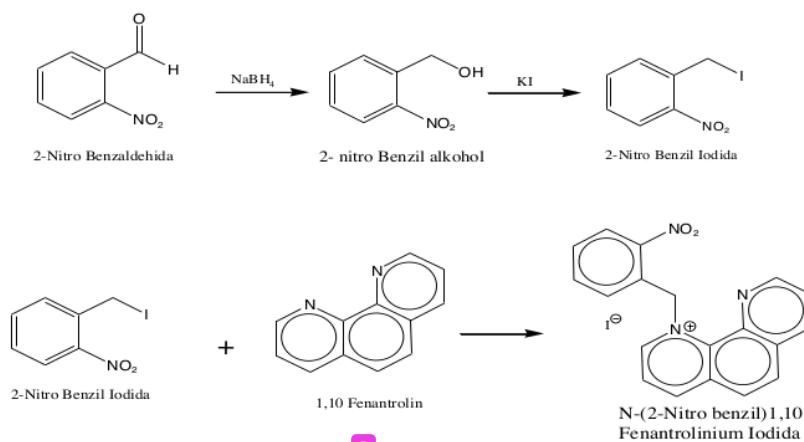
malaria. Di antara faktor utama tersebut adalah timbulnya faktor malaria yang resisten terhadap insektisida dan parasit yang resisten terhadap antimalaria yang tersedia (Wongsrichanalai *et al.*, 2002). Faktor lain yang mempersulit kemoterapi malaria modern adalah galur *Plasmodium falciparum*

yang resisten terhadap antimalaria. Telah dilaporkan di beberapa negara berkembang dan negara maju misalnya *P. falciparum*, *P. vivax*, dan *P. falciparum* resisten terhadap antimalaria klorokuin (Wellems and Plowe, 2001). Masalah resistensi ini telah menjadi masalah yang serius dan mengawatirkan karena mengakibatkan terjadinya banyak kegagalan dalam pengobatan bahkan sampai menyebabkan kematian (Hombhanje *et al.*, 2009).

Usaha untuk menemukan antimalaria baru antara lain dapat dilakukan melalui isolasi senyawa aktif dari bahan obat alami yang secara tradisional digunakan untuk mengobati penyakit malaria (Li *et al.*, 2008). Usaha lain yang dilakukan adalah melalui sintesis golongan senyawa yang telah dikenal mempunyai aktivitas antimalaria misalnya golongan quinolin, 4-aminoquinolin, 8-aminoquinolin, dan golongan fenantren. Telah berhasil dikembangkan antimalaria baru yaitu halofantrin dengan aktivitas yang lebih baik dari klorokuin (Nosten *et al.*). Namun demikian halofantrin terbukti mempunyai kekurangan yaitu

ketersediaan hayati yang bervariasi, efek samping pada jantung yang membahayakan (Holm *et al.*, 2002). Di samping itu beberapa penelitian di lapangan telah menunjukkan terjadinya resistensi *Plasmodium* terhadap halofantrin (Magill, 2006).

Senyawa 1,10 fenantrolin mampu berperan sebagai khelatant agent pada hemozoin pada atom pusat Fe (Harris *et al.*, 2003). Hemozoin merupakan produk hasil degradasi haemoglobin oleh parasit yang akan menyebabkan gangguan fungsi tubuh pada manusia (Prato *et al.*, 2005). Penelitian mengenai hubungan struktur dan aktivitas senyawa 1,10 Fenantrolin menunjukkan bahwa aktivitas penghambatannya akan menguntungkan jika terdapat pengurangan negatif muatan atom bersih pada atom N₁; C₁₀ dan C₇ (Mustofa *et al.*, 2002). Berdasarkan analisis terhadap senyawa turunan (1)-N-benzil 1,10 fenantrolin iodida yang telah ada tersebut, perlu dilakukan modifikasi struktur terhadap senyawa (1)-N-benzil 1,10 fenantrolin iodida untuk meningkatkan stabilitas dan aktivitas antiplasmodialnya.



Gambar 1. Rute sintesis senyawa turunan (1) N-(2-nitro benzil)1,10-Fenantrolinium Iodida

²
Senyawa turunan (1) N-benzil-1,10-fenantrolinium halida dapat dilakukan dengan menggunakan reaksi benzilasi terhadap senyawa 1,10-fenantrolin monohidrat melalui 3 tahap reaksi. Tahap pertama adalah reduksi senyawa turunan benzil aldehid menggunakan senyawa NaBH₄ menghasilkan senyawa turunan benzil alkohol. Senyawa benzil alkohol dihalogenasi menggunakan reagen tionil klorida (SOCl₂) menghasilkan reagen pembenzilasi turunan benzil halide (Hadanu *et al*, 2006).

Mengacu pada tahapan sintesis tersebut maka senyawa baru (1) N-(2-nitrobenzil)-1, 10-fenantrolinium Iodida dan (1) N-(4-nitrobenzil)-1,10-fenantrolinium Iodidapada dapat dibuat dengan 3 tahap reaksi. Secara lengkap tahapan reaksi sintesis disajikan pada Gambar 1.

METODE PENELITIAN

Bahan

1.10 fenantrolin monohidrat, 1-N-(2-nitrobenzil) klorida (Sigma), 1-N-(4-nitrobenzil) Bromida (sigma), Aquadest, Asam sulfat pekat, Aseton, Diklorometana, Dietil eter, Es batu, Kalium iodida

Alat

Peralatan untuk sintesis adalah batang pengaduk, Corong Buchner, Hairdryer, Kertas pH, Kertas saring, Kompor listrik, Labu alas bulat, Labu alas bulat leher tiga, Labu hisap, Melting point apparatus, Pengaduk stirrer, Pipa kapiler. Peralatan untuk uji senyawa hasil sintesis yaitu untuk uji jarak lebur yaitu pipa kapiler jarak lebur dan *Stuart scientific melting point apparatus-SMP₃*. Peralatan untuk uji spektroskopi adalah spektrometer IR (Shimadzu FTIR-8201 PC) dan spektrometer UV-Visibel.

Prosedur Penelitian

Sintesis senyawa 2-nitrobenzil iodida

Dimasukkan 0,03 mmol (6.4809 g) 1-N-(2-nitrobenzil) klorida, Ditambahkan 1.25 ml aquadest dan kemudian 2.717 ml asam sulfat pekat, Diaduk lalu didinginkan. Ke dalam campuran tadi ditambahkan 0,03 mmol (4.98 g) kalium iodida pada suhu 10 C, Hasil sintesis dikeringkan pada suhu kamar. Kristal hasil sintesis dicuci dengan aquadest dingin. Disaring menggunakan corong Buchner (sampai pH aquadest hasil pencucian sama dengan pH awal aquadest)

Sintesis 1-N-(2-nitrobenzil)-1,10-fenantrolinium iodida.

Dimasukkan 1 mmol (0.185 g) 1.10 fenantrolin monohidrat kedalam LAB leher tiga, Dimasukkan 5 mmol (1.3005 g) 2-nitrobenzil iodida kedalam LAB leher tiga yang sama, Ditambahkan 7.5 ml aseton. Campuran ini direfluks selama 11 jam pada suhu 55 °C, Kristal hasil sintesis dicuci dengan aseton. Pemurnian dilakukan dengan cara rekristalisasi dengan pelarut diklorometana dan dietil eter (1:1). Senyawa hasil sintesis dianalisis menggunakan spektrofotometer IR(Shimadzu FTIR-8201 PC)dan UV-Visible.

Sintesis senyawa 4-nitrobenzil iodida

Dimasukkan 0,03 mmol (6.4809 g) 1-N-(4-nitrobenzil) Bromida, Ditambahkan 1.25 ml aquadest dan kemudian 2.717 ml asam sulfat pekat, Diaduk lalu didinginkan. Ke dalam campuran tadi ditambahkan 0,03 mmol (4.98 g) kalium iodida. Tambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk (suhu dijaga ≤ 10°C selama pengadukan), Hasil sintesis dikeringkan pada suhu kamar.

Sintesis senyawa 1-N-(4-nitrobenzil)-1,10-fenantrolinium iodida

Dimasukkan 1 mmol (0.1796 g) 1,10 fenantrolin monohidrat kedalam LAB leher tiga, Dimasukkan 5 mmol (1.2991 g) 4-nitrobenzil iodida kedalam LAB leher tiga yang sama, Ditambahkan 7.5 ml aseton. Campuran ini direfluks selama 11 jam pada suhu 55 C. Kristal hasil sintesis dicuci dengan aseton. Pemurnian dilakukan dengan cara rekristalisasi dengan pelarut diklorometana dan dietil eter (1:1). Senyawa hasil sintesis dianalisis menggunakan spektrofotometer IR(Shimadzu FTIR-8201 PC) dan UV-Visible.

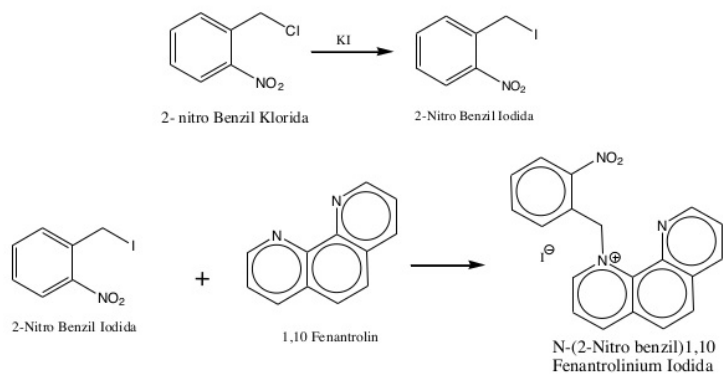
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa 2-nitro benzyl iodida dan 4-nitro benzyl iodide

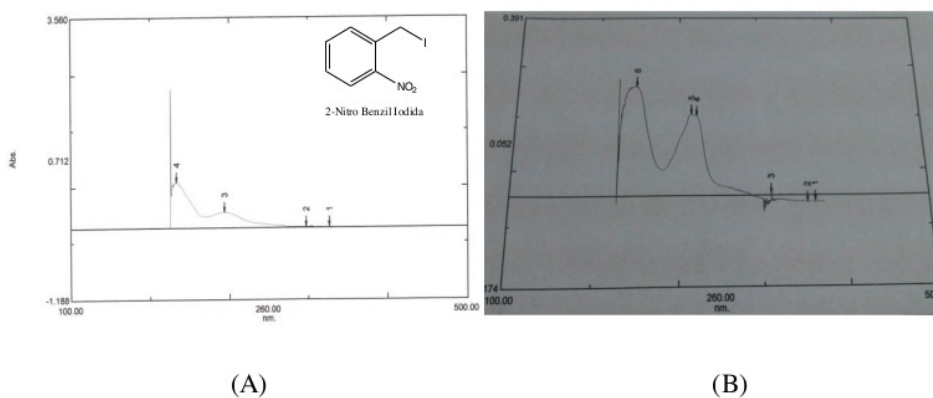
Sintesis senyawa (1) N-(2-Nitrobenzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida dilakukan melalui dua tahap reaksi yaitu reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler ((SN-2) dari 2-nitro benzyl klorida dengan garam Kalium Iodida membentuk 2-nitro benzyl iodida. Reaksi dilakukan dengan bantuan katalis asam sulfat pekat pada suhu 10^o C selama lebih kurang 2 jam. Hasil sintesis membentuk massa seperti bubuk berwarna kuning pucat dari *starting material* berwarna putih dengan rendemen 87.05 %, titik lebur 54.2-63.5^oC. Bukti telah terbentuknya 2-nitro benzyl iodida adalah warna dari produk yang sudah berbeda dengan *starting material*, serta uji dengan perak nitrat

menunjukkan warna kuning dari endapan AgI. Hal ini menunjukkan ion Iodida telah menggantikan ion klorida. Hasil sintesis tahap pertama tidak dilakukan isolasi, tetapi langsung direaksikan dengan 1,10 fenantrolin. Senyawa 2-Nitro benzyl Iodida kemudian direaksikan dengan 1,10 fenantrolin melalui reaksi adisi nukleofilik dari 1,10 fenantrolin. Reaksi berlangsung selama 11 jam pada suhu 55^o C dengan refluks dalam pelarut aseton. Produk hasil sintesis berupa massa berwarna kuning coklat dengan rendemen dan titik lebur. Berdasarkan perbedaan organoleptis dari senyawa *starting material* dan produk dapat diperkirakan bahwa telah terbentuk produk.

Berdasarkan uji dengan spektrofotometri UV vis, terlihat adanya puncak dengan intensitas yang tinggi pada panjang gelombang 274 nm menunjukkan adanya gugus aromatic benzyl yang sudah tergabung dengan fenantrolin serta 343,60 nm dengan intensitas rendah merupakan serapan dari heteroatom fenantrolin. Terjadi pergeseran panjang gelombang ke arah bathokromok (pergeseran ke panjang gelombang yang lebih besar) dari *starting material* 2-nitro benzyl iodida yang memiliki serapan pada panjang gelombang 265 nm. Hal ini mengindikasikan telah berhasilnya reaksi adisi 4-nitrobenzil iodida terhadap 1,10 fenantrolin. Spektra Uv-Visible 2-nitrobenzil iodida dan N-(2-Nitrobenzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida seperti terlihat pada **Gambar 3**.

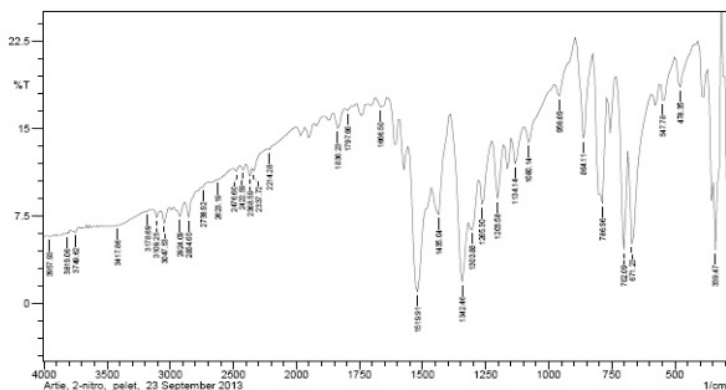


Gambar 2. Rute reaksi sintesis senyawa (1) N-(2-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida



Gambar 3. Spektra UV-Vis 2-Nitro benzyl Iodida (A) dan N-(2-Nitro benzil)-1,10-Fenantrolinium Iodida (B).

Lab. Kimia Organik FMIPA - UGM



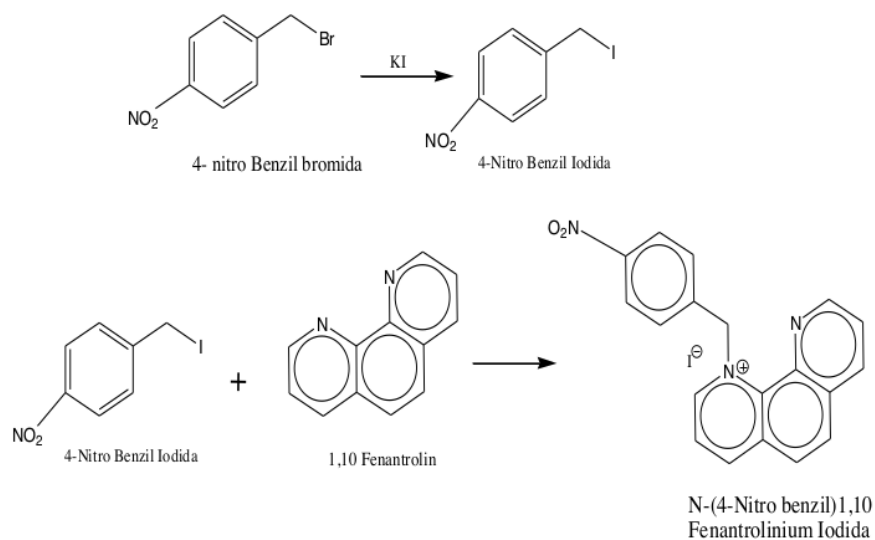
Gambar 4. Spektra infra merah N-(2-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida

Spektra Infra merah dari produk N-(2-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolin Iodida, terlihat adanya serapan pada bilangan gelombang 2854 cm^{-1} dan 1519 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $-\text{CH}_2-$ metilen. Serapan kuat pada 1519 cm^{-1} disebabkan gugus $-\text{CH}_2-$ mengalami bending oleh adanya ikatan dengan cincin heteroatom 1,10 fenantrolin. Adanya para disubstitusi muncul pada bilangan gelombang 864 cm^{-1} . Serapan pada 702 cm^{-1} menunjukkan 1,10 fenantrolin mengalami monosubstitusi oleh 2-nitro benzil iodida, sebagai salah satu indikasi telah terbentuknya produk. Spektra infra merah N-(2-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolin Iodida seperti terlihat pada **Gambar 4**.

Sintesis senyawa baru (1) N-(4-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolin Iodida

Sintesis senyawa (1) N-(4 Nitro benzil)-1,10- Fenantrolin Iodida

dilakukan melalui dua tahap reaksi yaitu reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler (SN-2) dari 4-nitro benzil bromida dengan garam Kalium Iodida membentuk 4-nitro benzil iodida. Reaksi dilakukan dengan bantuan katalis asam sulfat pekat pada suhu 10^o C selama lebih kurang 2 jam. Hasil sintesis membentuk padatan berwarna kuning kecoklatan dari *starting material* berwarna kristal putih dengan rendemen sebesar 59.50 %, titik lebur 103-109^oC. Bukti telah terbentuknya 4-nitro benzil iodida adalah warna dari produk yang sudah berbeda dengan *starting material*, serta uji dengan perak nitrat menunjukkan warna kuning dari endapan AgI. Hal ini menunjukkan ion Iodida telah menggantikan ion klorida. Hasil sintesis tahap pertama tidak dilakukan isolasi, tetapi langsung direaksikan dengan 1,10 fenantrolin.



Gambar 5. Rute reaksi sintesis senyawa (1) N-(4-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolin Iodida

Senyawa 2-Nitro benzyl Iodida kemudian direaksikan dengan 1,10 fenantrolin melalui reaksi adisi nukleofilik dari 1,10 fenantrolin. Reaksi berlangsung selama 11 jam pada suhu 55°C dengan refluks dalam pelarut aseton. Produk hasil sintesis berupa massa berwarna kuning coklat dengan rendemen 3,28 % dan titik lebur $221-225^{\circ}\text{C}$.

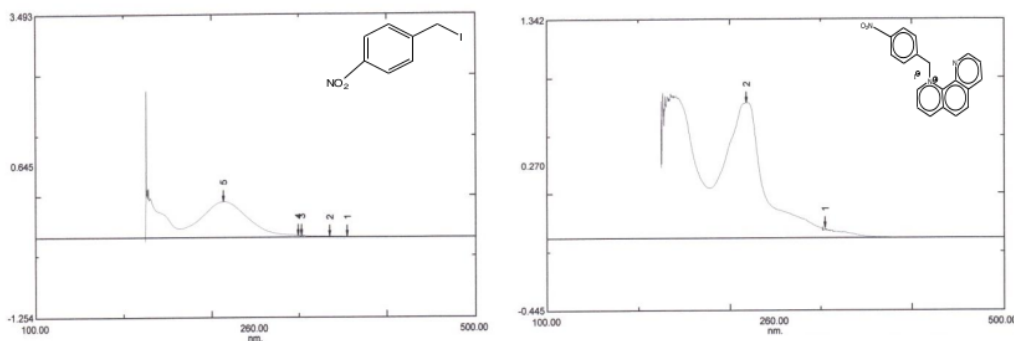
Adanya pergeseran bathokromik dari starting material 4-nitrobenzil iodida 270 nm ke panjang gelombang 275 nm pada N-(4-Nitro benzil)-1,10-Fenantrolinium Iodida menunjukkan

gugus benzyl telah teradisi pada 1,10 fenantrolin (produk sintesis).

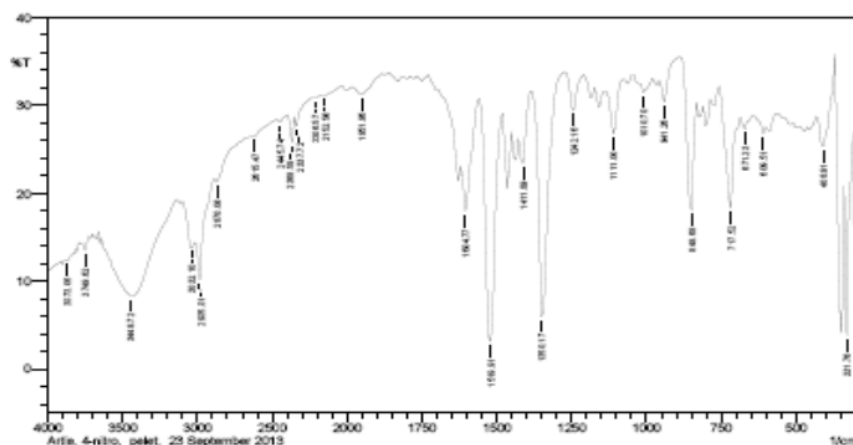
Sedangkan berdasarkan uji dengan spektrofotometri UV vis, terlihat adanya puncak dengan intensitas yang tinggi pada panjang gelombang 274 nm menunjukkan adanya gugus aromatic benzyl yang sudah tergabung dengan fenantrolin serta 343,60 nm dengan intensitas rendah merupakan serapan dari heteroatom fenantrolin. Terjadi pergeseran panjang gelombang ke arah

bathokromok (pergeseran ke panjang gelombang yang lebih besar) dari starting material 4-nitro benzyl iodida yang memiliki serapan pada panjang gelombang 270 nm. Hal ini mengindikasikan telah berhasilnya reaksi adisi 4-nitrobenzil iodida terhadap 1,10 fenantrolin. Spektra Uv-Visible 4-nitrobenzil iodida dan N-(4-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida seperti terlihat pada Gambar 6.

Spektra Infra merah dari produk N-(4-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida, terlihat adanya serapan pada bilangan gelombang 2935 cm^{-1} dan 1519 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $-\text{CH}_2-$ metilen. Serapan kuat pada 1519 cm^{-1} disebabkan gugus $-\text{CH}_2-$ mengalami bending oleh adanya ikatan dengan cincin heteroatom 1,10 fenantrolin. Adanya para disubstitusi muncul pada bilangan gelombang 848 cm^{-1} . Serapan pada 717 cm^{-1} menunjukkan 1,10 fenantrolin mengalami monosubstitusi oleh 4-nitro benzyl iodida, sebagai salah satu indikasi telah terbentuknya produk. Spektra infra merah N-(4-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida seperti terlihat pada Gambar 7.



Gambar 6. Spektra UV-Vis 2-Nitro benzyl Iodida (A) dan N-(4-Nitro benzil)-1,10 Fenantrolinium Iodida (B).



Gambar 7. Spektra infra merah N-(4-Nitro benzil)-1,10- Fenantrolinium Iodida

Berdasarkan perbedaan organoleptis dari senyawa starting material dan produk dapat serta interpretasi spectra UV-visible dan Infra merah dapat dikatakan bahwa telah terbentuk produk sesuai dengan struktur molekul yang diinginkan.

KESIMPULAN

1. Sintesis senyawa baru turunan fenantrolin N-(2-Nitro -benzyl)-1,10- Fenantrolinium Iodida melalui dua tahap reaksi substitusi iodida pada 2-nitro benzyl klorida dan adisi dengan 1,10 Fenantrolin menghasilkan kristal berwarna kuning muda.
2. Sintesis senyawa baru turunan fenantrolin N-(4-Nitro -benzyl)-1,10- Fenantrolinium Iodida melalui dua tahap reaksi substitusi iodida pada 4-nitro benzyl bromida dan adisi dengan 1,10 Fenantrolin menghasilkan kristal berwarna kuning muda dengan rendemen 3,28 %, titik lebur 221 – 225° C.
3. Hasil interpretasi terhadap spektra UV – visibel dan Infra merah menunjukkan bahwa nitro benzil

iodida telah terikat pada 1,10 fenantrolin sebagai produk sintesis.

DAFTAR PUSTAKA

- 13 Anonim, 2011, *World Malaria Report 2011*, Available online :http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/
- Hadanu, R., Anwar, C., Jumina, Tahir, I., 2004, Sintesis Senyawa Antimalaria 3-(2-Hidroksietil)-2-Metil-1,10-Fenantrolin-4-Ol dari 8-Aminoquinolon. *Indonesian Journal of Chemistry*, 4(2). 82-87
- 11 Holm, R., Porter, C., Müllertz, A., Kristensen, H., and Charman, W., 2002, Structured Triglyceride Vehicles for Oral Delivery of Halofantrine: Examination of Intestinal Lymphatic Transport and Bioavailability in Conscious Rats, *Pharmaceutical Research*, 19, (9), 1354-1361
- 10 Hombhanje, F., Linge, D., Saweri, A., Kuanch, C., Jones, R., Toraso, S., Geita, J., Masta, A., Kevau, I., Hiawalyer, G., and Sapuri, M., 2009, Artemisinin-naphthoquine combination (ARCO™) therapy for

- uncomplicated falciparum malaria in adults of Papua New Guinea: A preliminary report on safety and efficacy, *Malaria Journal*, 8, (1), 1-9
- 5 Li, S., Han, Q., Qiao, C., Song, J., Lung Cheng, C., and Xu, H., 2008, Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview, *Chinese Medicine*, 3, (1), 1-16
- 12 Magill, A., 2006, Malaria: Diagnosis and treatment of falciparum malaria in travelers during and after travel, *Current Infectious Disease Reports*, 8, (1), 35-42
- Nosten, F., Phillips-Howard, P. A., Kuile, F. O., Staines, H. M., and Krishna, S. Other 4-Methanolquinolines, Amyl Alcohols and Phentathrenes: Mefloquine, Lumefantrine and Halofantrine Treatment and Prevention of Malaria, Springer Basel, 95-111.
- Prato, M., and Giribaldi, G., 2011, Matrix metalloproteinase-9 and haemozoin: wedding rings for human host and Plasmodium falciparum parasite in complicated malaria, *Journal of Tropical Medicine*.

SINTESIS SENYAWA ANTIMALARIA BARU TURUNAN FENANTROLIN N-(2- NITROBENZIL)-1,10-FENANTROLINIUM IODIDA DAN (1) N-(4-NITROBENZIL)-1,10-FENANTROLINIUM IODIDA

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	jurnal.unej.ac.id Internet	14 words — 1%
2	ishabullah.wordpress.com Internet	14 words — 1%
3	repository.usd.ac.id Internet	12 words — < 1%
4	ava.cineca.it Internet	8 words — < 1%
5	journals.athmsi.org Internet	8 words — < 1%
6	pt.scribd.com Internet	8 words — < 1%
7	www.cheric.org Internet	8 words — < 1%
8	hellenicus.lib.aegean.gr Internet	8 words — < 1%
9	jurnal.akfar-alfatah.ac.id Internet	8 words — < 1%
10	dora.dmu.ac.uk Internet	8 words — < 1%

6 words — < 1%

11 Boyd, M.. "A stepwise surgical procedure to investigate the lymphatic transport of lipid-based oral drug formulations: Cannulation of the mesenteric and thoracic lymph ducts within the rat", Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 200403/04 6 words — < 1%
Crossref

12 springerplus.springeropen.com 4 words — < 1%
Internet

13 core.ac.uk 4 words — < 1%
Internet

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON