

# MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

(Airlangga Journal of Pharmacy)

ISSN 0852-1050

VOL.8 No.2, OKTOBER 2010



PENERBIT  
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

Editorial  
(Volume 8 No.2 Oktober 2010)

Pada edisi kali ini Majalah Farmasi Airlangga menyuguhkan sejumlah artikel yang sangat berguna untuk menambah pengetahuan dan pustaka bagi kita semua dalam mengembangkan keilmuan yang ditekuni. Redaksi meminta maaf kepada para kontributor dan pembaca karena keterlambatan penerbitan. Hambatan penerbitan semacam ini akan dapat diatasi jika partisipasi kita semua dalam menulis dan membina majalah kita ini ditingkatkan. Oleh karena itu Redaksi mengharapkan sumbangan artikel dari berbagai bidang kajian dalam lingkup ilmu kefarmasian, agar majalah ini bisa kita manfaatkan bersama.

Nomor ini memuat artikel-artikel publikasi hasil penelitian dari para sejawat. Yang ingin kami kedepankan adalah artikel mengenai **metode baru pembuatan metil 4-iodobutirat**, suatu senyawa yang tidak stabil dan mengalami peruraian meskipun disimpan pada suhu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  di bawah atmosfer argon. Oleh karena itu, meskipun dapat diperoleh di perdagangan, harga senyawa ini sangat mahal, sehingga membuat sendiri pereaksi ini sesaat sebelum digunakan merupakan pilihan. Kami berharap semoga artikel ini menjadi sangat bermanfaat bagi para peneliti. Selain itu ada kajian tentang jamur *Lentinum edodes* dimana dilaporkan pengaruh medium terhadap pertumbuhan serta kandungan asam aminonya. Selanjutnya kami kemukakan artikel tentang sintesis asam o-metoksisinamat dari material awal o-metoksibenzaldehida dan uji aktivitas analgesiknya. Selain itu kami ketengahkan juga laporan hasil penelitian bahan alam yaitu penelitian Kandungan kimia dan aktivitas antimikroba ekstrak *Garcinia Celebica* l. Terhadap *Staphylococcus Aureus*, *Shigella Dysenteriae* dan *Candida Albicans*, di samping artikel-artikel menarik lainnya yang kami yakin akan sangat bermanfaat.

Akhirnya redaksi mengucapkan banyak terima kasih kepada para penyumbang artikel dan masih sangat mengharap kiriman artikel dari berbagai kajian ilmu dalam ilmu Farmasi.

Surabaya, Oktober 2010

Redaksi

# MAJALAH FARMASI AIRLANGGA

---

**Penanggung jawab:** Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt., MS  
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

## **Dewan Redaksi**

**Ketua:** Prof. Dr. Tutuk Budiati, Apt., MS.

**Wakil Ketua:** Prof. Dr. rer.nat. H. Moh. Yuwono, Apt., MS.

**Anggota:** Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt., MS.  
Prof. Dr. Amirudin Prawita, Apt.  
Prof. Dr. Purwanto, Apt.  
Prof. Dr. Hj. Widji Soeratri, Apt. DEA  
Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS.  
Prof. Dr. Wahono Sumaryono, Apt., APU  
Prof. Dr. Sukardiman, Apt., MS.  
Dr. rer.nat. Mulja Hadi Santosa, Apt.  
Dr. Hj. Umi Athijah, Apt. MS.  
Dr. Hj. Isnaeni, Apt., MS  
Dr. Suharjo, Apt., MS.  
Dr. Djoko Agus Purwanto, Apt., MSi.  
Dr. Bambang Prajogo, Apt., MS.  
Dra. Esti Hendradi, MS., Ph.D.  
Dra. Liza Pristianty, MSi., MM  
Dr. Budi Suprpti, Apt., MS.

## **Redaksi Pelaksana:**

**Ketua**

**Sekretaris:**

**Anggota**

Drs. Abdul Rahman, Apt., MSi  
Drs. Achmad Toto Poernomo, Apt., MSi  
Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si., Apt., M.Clin. Pharm.  
Azza Faturrohmah, S.Si, Apt., MSi.  
Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si., Apt, MSi.  
Rr. Retno Widyowati, S.Si., Apt., MSc.

## **Alamat Redaksi:**

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga  
Jl. Dharmawangsa Dalam, Telp. (031)5033710 Fax. (031)5020514  
Surabaya-60286  
e-mail: achmad.toto.p@gmail.com, farmasi@unair.ac.id

**MAJALAH FARMASI AIRLANGGA**  
**Volume 8 Nomor 2 2010**

**DAFTAR ISI**

	<b>Hal</b>
Editorial .....	i
Daftar Isi Majalah Farmasi Airlangga Vol.8 No.2 April 2010 .....	ii
Pengaruh Kalsium dalam Media terhadap Pertumbuhan Miselium dan Kandungan Asam Amino Jamur <i>Lentinum edodes</i> <b>Noor Erma Sugijanto N., Nuning S., A.Toto Purnomo, Lucas Budi Pramana</b> .....	1
HPLC Separation on Cosmetics Preservatives Using Silica-Based Monolithic Column <b>Febri Annuryanti, Riesta Primaharinastiti, Moch. Yuwono</b> .....	5
Kinetika Degradasi Turunan Asam Benzoilsalisilat dalam Suasana Basa <b>Nuzul Wahyuning Diyah, Rully Susilowati, Suko Hardjono</b> .....	8
Sintesis Asam <i>o</i> -Metoksisinamat dari Material Awal <i>o</i> -metoksi Benzaldehida dan Uji Aktivitas Analgesiknya <b>Juni Ekowati, Sukardiman, Shigeru Sasaki, Kimio Higashiyama, Siswandono, Tutuk Budiati</b> .....	12
Metode Baru Pembuatan Metil 4-Iodobutirat <b>Marcellino Rudyanto</b> .....	18
Kandungan Kimia dan Aktifitas Antimikroba Ekstrak <i>Garcinia celebica</i> terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> dan <i>Candida albicans</i> <b>Retno Widyowati, Abdul Rahman</b> .....	21
Pengaruh pH Larutan Tripolifosfat terhadap Karakteristik Fisik serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilina-Chitosan <b>Muh. Agus Syamsur Rijal, Aga Mikail, Retno Sari</b> .....	26

**Gambar sampul:** Skema amobilisasi molekul enzim didalam pendukung nanoporous. *Credit: Eric Ackerman, PNNL.* Gambar didownload dari : <http://nanotechweb.org/>

## Pengaruh Katalis pada Sintesis Asam O-Metoksisinamat dengan Material Awal O-Metoksi Benzaldehida dan Uji Aktivitas Analgesiknya

Juni Ekowati, Nuzul W.D., G.N. Astika, Tutuk Budiati

Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi  
Universitas Airlangga

*Influence of catalyst on synthesis of o-methoxyninnamic acid from o-methoxybenzaldehyde and its analgesic activity has been studied. Method used in this reaction was Knoevenagel reaction and catalysts used were pyridine, piperine and mixture of pyridine: piperine (2:1). Aims of this study was to obtain the influence of each catalyst upon percent-result of reaction and the analgetic activity of the resulting compound. Identification was carried out by uv, ir and 1H-NMR spectroscopic methods. Results showed that mixture of pyridine: piperine (2:1) as catalyst gave the biggest percent-result and o-methoxyninnamic acid showed stronger analgetic activity compared to acetyl salicylic acid.*

**Keywords :** asam o-metoksisinamat, katalis, reaksi Knoevenagel, o-metoksisbenzaldehida, analgesik

### PENDAHULUAN

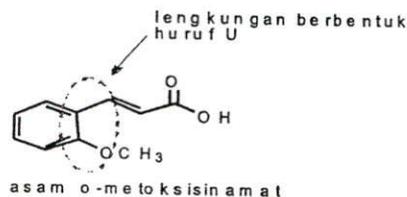
Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan dan berhubungan dengan potensi kerusakan jaringan (Di Piro, 2008). Berdasarkan survei yang dilakukan oleh Boulanger *et al* (2004) di Kanada, diketahui bahwa prevalensi terjadinya nyeri pada saat ini semakin meningkat. Di Inggris juga dilaporkan prevalensi penderita nyeri neuropati sebesar 25% dari jumlah seluruh pasien yang datang ke pusat pelayanan kesehatan (Tunks *et al*, 2008). Sensasi nyeri yang ditimbulkan memberikan rasa tidak menyenangkan dan mengakibatkan pembatasan fungsi tubuh serta menurunkan kualitas hidup dari penderita (Page *et al*, 2002), sehingga nyeri perlu mendapatkan penanganan segera.

Mekanisme terjadinya nyeri berhubungan dengan aktivitas enzim *cyclooxygenase* (COX) yang memetabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin (PG), diantaranya PGE<sub>2</sub>. Senyawa-senyawa yang dapat menghambat aktivitas COX dengan efek samping yang relatif ringan terus dieksplorasi oleh beberapa peneliti, diantaranya turunan sinamat (Athicumkulchai *et al.*, 2005, Sulaiman *et al*, 2007).

Asam sinamat dan turunannya diketahui mempunyai banyak aktivitas biologis, diantaranya dapat bersaing secara kompetitif untuk berikatan dengan tirosinase. Ikatan asam sinamat dan turunannya dengan tirosinase menyebabkan penghambatan terbentuknya melanin, sehingga senyawa-senyawa tersebut dapat digunakan sebagai bahan aktif sediaan tabir surya dan pemutih (Hardmann & Rose, 2006; Athicumkulchai *et al.*, 2005). Selain itu struktur asam sinamat dan turunannya memenuhi syarat untuk dikembangkan sebagai senyawa analgesik-antiinflamasi. Turunan sinamat yang diketahui sebagai bentuk aktif senyawa yang berfungsi analgesik-antiinflamasi adalah asam *p*-metoksisinamat (Ekowati *et al.*, 2009). Salah satu bentuk isomernya adalah asam *o*-

metoksisinamat (AOMS).

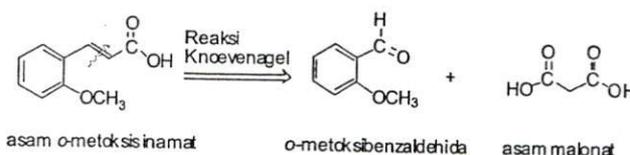
AOMS merupakan senyawa yang menarik, berdasarkan rumus strukturnya pada Gambar 1, tampak adanya cincin aromatis, gugus metoksi, ikatan rangkap vinilik dan gugus karboksilat.



Gambar 1. Struktur asam o-metoksisinamat

Pada gambar 1, tampak bahwa substituen metoksi pada cincin benzena dengan substituen ikatan rangkap vinilik membentuk lengkungan menyerupai huruf U. Hal ini mirip dengan asam arakhidonat, substrat enzim COX (Little *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelusuran pustaka yang telah dilakukan, AOMS bukan merupakan metabolit sekunder tanaman, oleh karena itu untuk memperolehnya perlu dilakukan reaksi sintesis. Pada reaksi sintesis, pemilihan metode berdasarkan tahapan reaksi yang paling pendek, mudah dilakukan, bahan awal yang mudah diperoleh, biaya relatif murah dan berdasarkan pengalaman peneliti (Willis & Willis, 2004). Berdasarkan hal tersebut, untuk mengetahui tahapan reaksi sintesis, dilakukan analisis retro-sintesis seperti pada gambar 2.



Gambar 2. Analisis retrosintesis asam o-metoksisinamat



tetapi katalis yang digunakan adalah piperidin.

**3. Sintesis asam o-metoksisinamat dengan katalis piridin-piperidin.** Cara kerja yang dilakukan identik dengan 1, tetapi katalis yang digunakan adalah piridin-piperidin (2-1).

**4. Identifikasi senyawa hasil sintesis.** Setelah kristal hasil rekristalisasi ditimbang untuk mengetahui persentase hasil reaksi, dilakukan uji kemurnian dengan penentuan titik lebur dan uji kromatografi lapis tipis. Harga Rf ditentukan dengan kromatografi lapis tipis, menggunakan 3 komposisi eluen yaitu *n*-heksana : etil asetat (4:2), *n*-heksana : kloroform : asam asetat (10:8:2), kloroform : aseton : asam asetat (10:5:0,5). Identifikasi struktur kimia senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometer UV, FTIR, <sup>1</sup>H-RMI dan dibandingkan dengan material awal.

### 5. Uji aktivitas analgesik

#### 5.1. Pembuatan Larutan Asam Asetat 0,6%

Diambil sejumlah 1,5 ml larutan asam asetat glasial dengan pipet ukur diencerkan dengan air suling *pro injection* hingga diperoleh volume 250,0 mL.

#### 5.2. Pembuatan Sediaan Uji

Sediaan uji yang dibuat meliputi suspensi asam o-metoksisinamat dan asam asetilsalisilat. Suspensi senyawa uji dibuat segera sebelum uji aktivitas dilakukan dan tidak dapat disimpan untuk digunakan di waktu yang lain. Dosis senyawa uji yang diberikan adalah 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB. Untuk masing-masing senyawa uji ditimbang CMC-Na 50 mg sebagai pembawa yang kemudian di dispersikan di air panas sebanyak 3 ml sampai mengembang kemudian digerus hingga membentuk musilago. Senyawa uji yang telah digerus kemudian dicampur dengan musilago CMC-Na, dan selanjutnya dipindahkan ke labu ukur dan ditambah aqua *pro injection* sampai tanda.

#### 5.3. Persiapan Hewan Coba

a. Mencit dipuaskan semalam, tetapi tetap diberi minum *ad libitum*

b. Ditimbang berat badan masing-masing mencit kemudian dibagi dalam tiga kelompok yaitu kelompok dosis (50, 100, 200 mg/kg BB), kelompok kontrol negatif (plasebo) dan kelompok kontrol positif (asam asetilsalisilat) yang masing-masing terdiri dari 10 ekor.

#### 5.4. Pelaksanaan Uji Aktivitas

a. Mencit pada tiap kelompok dosis diberikan larutan uji sesuai bobot badan kelompok kontrol hanya diberi larutan CMC Na 0,5% (plasebo), dan kelompok kontrol positif diberi larutan asam asetil salisilat dosis 50mg/kg, 100 mg/kg dan 200 mg/kg. Sediaan diberikan secara intraperitoneal.

b. Beberapa saat setelah pemberian obat atau plasebo, mencit disuntik dengan larutan asam asetat 0,6% sebanyak 10 mg/kg BB secara intraperitoneal. Saat penyuntikan asam asetat ditentukan berdasarkan hasil

orientasi.

c. Lima menit setelah penyuntikan dengan larutan asam asetat 0,6% (induksi nyeri) mulai diamati respon nyeri selama 30 menit. Respon yang diamati adalah frekuensi geliat kelompok dosis dan kelompok kontrol.

### 5.5 Analisis Data

#### 5.5.1 Penentuan % Proteksi

Data frekuensi geliat mencit pada kelompok dosis dan kontrol digunakan untuk menghitung % proteksi nyeri. Persen proteksi dapat dihitung dengan menggunakan rumus: (Mamidipalli *et al.*, 2008)

$$\% \text{ proteksi nyeri} = \frac{\text{frekuensi geliat kel. Control} - \text{frekuensi geliat kel. dosis}}{\text{frekuensi geliat kel. Control}} \times 100$$

#### 5.5.2 Penentuan ED<sub>50</sub> Senyawa

Aktivitas analgesik untuk tiap senyawa dinyatakan dalam ED<sub>50</sub>. ED<sub>50</sub> aktivitas analgesik adalah dosis yang menghasilkan hambatan nyeri sebesar 50% pada kurva hubungan antara dosis dengan % proteksi. Kurva tersebut diperoleh dari data log dosis sebagai sumbu x yang merupakan variabel bebas dan % proteksi sebagai sumbu y yang merupakan variabel tergantung. Untuk menghitung ED<sub>50</sub> tersebut digunakan cara interpolasi pada kurva log dosis terhadap % proteksi.

$$Y = mx + b$$

Keterangan:

Y = % proteksi nyeri

x = dosis senyawa uji (mg).

Nilai ED<sub>50</sub> dapat dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$ED_{50} = \frac{\text{anti log}(Y - b)}{M}$$

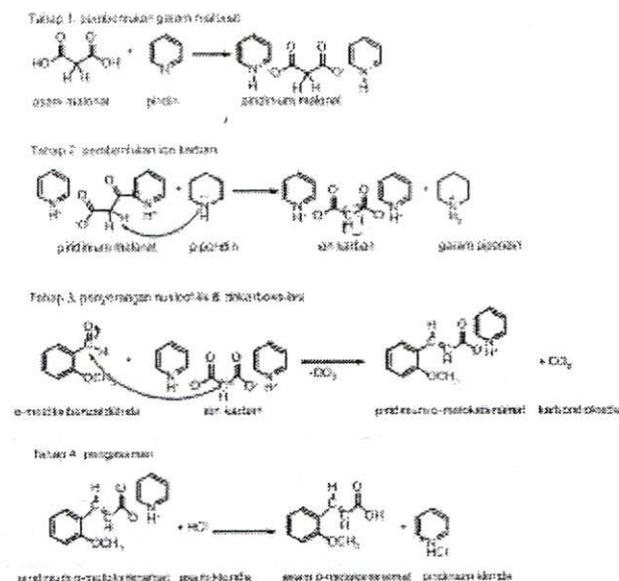
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Sintesis asam o-metoksisinamat

Pada sintesis asam o-metoksisinamat dengan reaksi Knoevenagel, agar reaksi berjalan sempurna salah satu pereaksi dibuat berlebih. Pereaksi yang berlebih adalah o-metoksibenzaldehida (10 mmol), sedangkan asam malonat sebagai senyawa pengadisi diberikan berlebih (15 mmol). Reaksi Knoevenagel ini merupakan reaksi kondensasi yang diikuti dekarboksilasi. Mekanisme reaksi sintesis asam o-metoksisinamat dari material awal o-metoksibenzaldehida seperti pada Gambar 4.

Sintesis asam o-metoksisinamat dilakukan dengan mereaksikan o-metoksibenzaldehida dan asam malonat dengan katalis basa organik pada penangas air (suhu 80C) dan selama reaksi berlangsung dilakukan pengamatan

selang waktu 2,5 ; 5 dan 7,5 jam untuk mengetahui kesempurnaan reaksi. Pengamatan dilakukan dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana – etil asetat (4:2). Selain itu juga diamati terbentuknya gelembung pada labu reaksi, reaksi dihentikan apabila sudah tidak terbentuk lagi gelembung udara yang mengindikasikan reaksi dekarboksilasi telah selesai dan setelah dilakukan uji KLT diperoleh 1 noda yang berbeda dengan noda pereaksi.



Gambar 4. Reaksi Knoevenagel pada sintesis asam *o*-metoksisinamat

Pada Gambar 4 di atas sebagai nukleofil adalah gugus metilen aktif yang dari asam malonat yang bereaksi dengan katalis senyawa amina. Piridin adalah basa organik dengan pK<sub>b</sub> 8,75; merupakan amina aromatis tersier dengan hibridisasi sp<sub>2</sub>, pasangan elektron bebas nitrogen piridin lebih tertarik ke arah cincin aromatis sehingga sifat kebasaaan dan kenukleofilannya agak rendah. Piperidin adalah basa organik dengan pK<sub>b</sub> 2,88; merupakan amina heterosiklik sekunder dengan hibridisasi sp<sub>3</sub>; pasangan elektron bebas mendapat induksi gugus alkil sehingga meningkatkan kebasaaan dan sifat kenukleofilannya (Fessenden & Fesenden, 1999).

Kereaktifan atom karbon karbonil *o*-metoksibenzaldehida lebih kecil dibandingkan dengan *p*-metoksibenzaldehida karena efek mesomeri pada posisi *orto*- dapat menurunkan muatan positif parsial atom karbon karbonil tersebut. Selain itu pengaruh halangan ruang di sekitar atom karbon karbonil juga dapat mempersulit reaksi adisi tersebut (Ekowati, *et al.*, 2003).

Dari hasil pengamatan diketahui bahwa reaksi sintesis asam *o*-metoksisinamat dengan katalis piperidin dan piridin-piperidin (2:1) selama 5 jam pada suhu 80C telah menghasilkan satu noda yang mempunyai harga R<sub>f</sub> berbeda dengan material awal, sehingga reaksi dihentikan

karena diduga *o*-metoksibenzaldehida telah bereaksi semua. Pada kondisi reaksi dengan katalis piridin, setelah 5 jam reaksi menghasilkan 2 noda dimana salah satu noda tersebut mempunyai harga yang identik dengan pereaksi asam malonat. Oleh karena itu persentase hasil reaksi ditentukan setelah pemanasan dengan penangas air suhu 80C selama 5 jam.

Hasil reaksi ditambah larutan HCl 2N untuk pembentukan kristal dari senyawa hasil sintesis. Proses ini melalui mekanisme *salting out*, yaitu menurunkan kelarutan senyawa hasil reaksi dalam pelarutnya, karena terbentuk garam amina-HCl (piridin-HCl atau piperidin-HCl) yang larut dalam air. Basa amina ini selain berfungsi sebagai pelarut dalam reaksi juga sebagai katalis. Endapan yang terbentuk disaring, sambil dilakukan penjuhan dengan larutan HCl 2N. Penjuhan ini untuk membentuk garam HCl dari katalis sehingga kristal bebas dari sisa-sisa katalis. Selanjutnya dilakukan pencucian dengan air untuk menghilangkan sisa piperidin-HCl atau piridin-HCl dan asam malonat, sedangkan pencucian dengan eter untuk menghilangkan sisa *o*-metoksibenzaldehida. Setelah rekristalisasi dengan pelarut metanol, hasil kristal dikeringkan, ditimbang dan ditentukan persentase hasilnya. Persentase hasil senyawa hasil sintesis yang dilakukan dengan 3 macam katalis yang berbeda dapat dilihat pada Tabel 1.

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa persentase hasil sintesis dari piperidin lebih besar daripada piridin. Hal ini disebabkan karena kemampuan piperidin mengambil H $\alpha$  dari asam malonat lebih besar daripada piridin. Penggunaan katalis piperidin mempunyai kelemahan karena berfungsi sebagai nukleofil dan bereaksi dengan aldehida membentuk enamina sehingga jumlah mol atom karbon dari karbonil yang bereaksi dengan gugus metilen aktif semakin berkurang. Tetapi penambahan piperidin pada kondisi reaksi dengan katalis piridin (2:1) menghasilkan persentase hasil terbesar.

Tabel 1 Persentase hasil reaksi sintesis dengan beberapa macam katalis

Katalis	Persentase hasil sintesis
Piridin	40%
Piridin-piperidin (2:1)	85%
Piperidin	70%

Selanjutnya dilakukan uji kemurnian senyawa hasil sintesis dengan KLT menggunakan 3 macam komposisi eluen, yaitu *n*-heksana-etil asetat (4:2), *n*-heksana-kloroform-asam asetat (10:8:2), kloroform – asam asetat (10:5:0,5). Hasil pengamatan tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji KLT senyawa hasil sintesis (HS) dibandingkan dengan material awal (MA)

Eluen	Harga Rf	
	HS	MA
<i>n</i> -Heksana - etil asetat (4 : 2)	0,25	0,61
<i>n</i> -Heksana - kloroform - asam asetat (10:8:2)	0,57	0,63
Kloroform - aseton - asam asetat (10:5:0,5)	0,34	0,54

Dari data pada Tabel 2 di atas, diketahui bahwa senyawa hasil sintesis mempunyai polaritas lebih besar dari pada material awal yaitu *o*-metoksibenzaldehida. Hal itu didukung data hasil pengamatan titik lebur menunjukkan perbedaan yang sangat jelas antara material awal, yaitu *o*-metoksibenzaldehida dan senyawa hasil sintesis. Titik lebur material awal 34-36C, sedangkan senyawa hasil sintesis 183-184C. Hal ini mengindikasikan terbentuknya ikatan hidrogen antar molekul sehingga titik lebur cukup tinggi. Dari pengamatan ini diduga sudah terjadi perubahan struktur elektronik pada senyawa hasil sintesis.

Hasil analisis dengan spektrofotometri UV-VIS berguna untuk mengetahui maksimal dan nilai ekstingsi molar dari senyawa hasil sintesis yang dibandingkan dengan material awal. Dari pengamatan yang dilakukan diketahui maksimal senyawa hasil sintesis adalah 273,5 nm sedangkan maksimal senyawa *o*-metoksibenzaldehida adalah 253,5 nm. Terjadinya pergeseran batokromik senyawa hasil sintesis dibandingkan dengan material awal diduga disebabkan adanya tambahan gugus fungsi ikatan rangkap yang bersifat kromofor (Fessenden & Fessenden, 1999). Dari penelitian ini diketahui nilai ekstingsi molar ( $\epsilon$ ) senyawa hasil sintesis adalah 17266, sedangkan nilai ekstingsi molar ( $\epsilon$ ) *o*-metoksibenzaldehida adalah 10200.

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis berdasarkan spektra FT-IR serta  $^1\text{H-NMR}$  adalah sebagai berikut : spektrum IR (KBr ;  $\text{cm}^{-1}$  : 3026 (C=C-H ulur); 1680 (C=O ulur); 1628 (C=C ulur); 1284 (C-O), 756 (C-H ulur alkena). Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; TMS; ppm) : 8,10 ppm (dublet, 1H,  $J = 16,15$  Hz); 7,43 ppm (dublet, 1H,  $J = 8,98$  Hz); 7,52 ppm (triplet, 1H,  $J = 8,98$  Hz); 7,32 ppm (dublet, 1H,  $J = 9,98$  Hz); 6,92 ppm (triplet, 1H,  $J = 8,98$  Hz); 6,55 ppm (dublet, 1H,  $J = 16,15$  Hz); 3,84 ppm (singlet, 3H), menunjukkan isomer *trans* (Silverstein *et al.*, 2008).

Dari data-data analisis gugus fungsi, pergeseran kimia, jenis, lokasi, jumlah proton, dan setelah dibandingkan dengan material awal dan literatur, disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah asam *o*-metoksisinamat.

## 2. Uji aktivitas analgesik

Aktivitas analgesik ditentukan dengan cara menilai kemampuan senyawa uji untuk menekan atau

menghilangkan rasa nyeri akibat induksi secara kimia. Kemampuan tersebut teruji dengan cara mengamati respon nyeri (frekuensi geliat yang tunjukkan oleh mencit selama 30 menit setelah dilakukan induksi kimia, seperti pada Tabel 3.

Berdasarkan analisis regresi dari data log dosis dan persentase hambatan nyeri pada Tabel 3, dapat diperoleh persamaan regresi sebagai berikut :

- Asam asetil salisilat :  
 $y = 66,0565x - 76,8983$   
 $r \text{ hitung} = 0,8745$  ( $\square = 0,05$ ; db = 30-1)  
 $r \text{ tabel} = 0,355$
- AOMS :  
 $y = 50,3738x - 44,8058$   
 $r \text{ hitung} = 0,8378$  ( $\square = 0,05$ ; db = 30-1)  
 $r \text{ tabel} = 0,355$

Berdasarkan hasil persamaan regresi pada senyawa AOMS dan asetosal, diperoleh harga  $r \text{ hitung} > r \text{ table}$ . Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang linier antara log dosis dengan % hambatan nyeri senyawa uji.

Perhitungan  $\text{ED}_{50}$  melalui persamaan yang diperoleh dari analisis regresi linier antara log dosis dengan % hambatan adalah sebagai berikut :

- Asetosal ;  
 $Y = 66,0565x - 76,8983$   
 $50 = 66,0565x - 76,8983$   
 $x = 1,9210$   
 $\text{ED}_{50} = \text{anti log } 1,9210$   
 $\text{ED}_{50} = 83,4 \text{ mg/kg BB}$
- AOMS :  
 $y = 50,3738x - 44,8058$   
 $50 = 50,3738x - 44,8058$   
 $x = 1,9174$   
 $\text{ED}_{50} = \text{anti log } 1,9174$   
 $\text{ED}_{50} = 76,2 \text{ mg/kg BB}$

Dari data di atas, diketahui bahwa AOMS memiliki aktivitas analgesik lebih tinggi daripada asam asetil salisilat. Aktivitas biologis suatu senyawa dipengaruhi sifat fisika dan kimia yaitu lipofilik, sterik dan elektronik (Siswandono & Sukardjo, 2000). Dari data log P, diketahui bahwa AOMS (log P=1,81) lebih lipofilik dibandingkan dengan asetosal (log P=1,21) sehingga kemampuan menembus membran sel lebih mudah, aktivitas menghambat COX lebih baik dan aktivitas analgesik juga lebih tinggi. Selain itu, pada AOMS terdapat gugus karboksilat yang dapat berikatan dengan bagian kationik enzim, cincin aromatis yang dapat menempati bagian datar dari *active site* enzim dan lengkungan berbentuk huruf U yang mempermudah memasuki *active site* dari COX. Hal-hal tersebut sejalan dengan laporan penelitian Little *et al.* (2007).

Tabel 3. Frekuensi geliat pada kel. dosis senyawa uji &amp; kontrol

Dosis (mg/kgBB)	Rata-rata jumlah geliat		% hambatan nyeri	
	AOMS	Asam asetil salisilat	AOMS	Asam asetil salisilat
50	71,0	61,3	40,0	32,9
100	54,6	38,1	53,9	58,3
200	34,6	24,6	70,8	73,1
kontrol	118,4	91,4	0	0

Ket. : AOMS = asam o-metoksisinamat

AOMS merupakan senyawa golongan aril propenoat, seperti ibu profen dan ketoprofen yang telah diketahui aktivitas analgesiknya berhubungan dengan aktivitas COX. Berdasarkan *docking study*, Dilber *et al.* (2008) juga melaporkan bahwa senyawa aril propenoat yang lain yaitu asam  $\beta$ -Hidroksi- $\beta$ -arilpropenoat mempunyai aktivitas analgesik antiinflamasi yang berkaitan dengan COX. Oleh karena itu dugaan hubungan antara aktivitas analgesik AOMS sebagai penghambat COX perlu dibuktikan dengan *docking study*.

#### Kesimpulan

Dari penelitian yang dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa sintesis asam o-metoksisinamat dari material awal o-metoksibenzaldehida, dari katalis yang diteliti diperoleh persentase hasil terbesar dengan katalis campuran piridin-piperidin (2:1). Asam o-metoksisinamat mempunyai aktivitas analgesik pada mencit lebih besar dibanding asam asetil salisilat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Athikomkulchai, S., Vaymhasuwan, P., Tunvichien, S., Piyapong, S., Malaipuang, S., Ruangrungs. 2007. The Development of sunscreen Product from *Kaempferia galanga*. J. Health Res. 21(4), hal. 253-256.
- Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E., Kinneary, J.F. 1996. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemical, Drug & Biologicals. 12<sup>th</sup> Ed. Merck & Co Inc. Whitehouse Station NJ, USA, hal. 1085, 5749, 7628.
- Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L., dan Uriarte, E. 2005. Simple Coumarins And Analogues In Medicinal Chemistry : Occurrence, Synthesis and Biological Activity, Curr. Med. Chem., Vol. 12. No. 8, hal. 887-916.
- Dilber, S.P, Silva L. D., Zorica, D., Juranic, B.D., Markovic, S.M., Vladimirov, Ivan O. J. 2008. Docking Studies and Anti-inflammatory Activity of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -arylpropionic Acids. Molecule. 13, hal. 603-615.
- Ekowati, J., Suzana, Budiati, T. 2003. Pengaruh gugus metoksi pada sintesis turunan asam sinamat yang berfungsi insektisida menurut reaksi Knoevenagel, Laporan Penelitian Lemlit Unair, Surabaya.
- Ekowati J., Dyah NW, Poerwono H., Siswandono, Budiati T., Sasaki S., Yamauchi T., Higashiyama K., 2009. Structure Modification of *p*-methoxycinnamic acid Isolated from *Kaempferia galanga* to Improve its antinociceptive activity. Second Collaborative Joint Seminar USM-Unair, Sura-baya, Indonesia.
- Fessenden, RJ & Fessenden, J. (terj. Pudjaatmaka, AH). 1999. Kimia Organik. Ed. 3. Jilid 2. Penerbit Erlangga. Jakarta.
- Little D., Jones S.L., Bliklager A.T. 2007. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and the Intestine. J. Vet. Intern. Med. Rev., 21, hal. 367-377.
- Mc Murry, 2008. Organic Chemistry. 7<sup>th</sup> Ed., Wadsworth Inc., Belmont. California.
- Mamidipalli, W.C., Nimmagadda, V.R., Bobbala R.K., and Gottumukkala, K.M., 2008. Preliminary Student of Analgesic And Anti-inflammatory Properties of *Antigonon leptopus* Hook Et Arn Root In Exp. Models. J. of Health Science, No.3, Vol.54, hal. 281-286.
- Norman, R. & M. Coxon J. 1993. Principle of Organic Synthesis. 3<sup>rd</sup> Ed. Chapman and Hall. USA : hal. 224-226.
- Siswandono & Soekarjo, B., 2000. Kimia Medisinal, Edisi kedua jilid 2 Surabaya : Airlangga University Press p. 295, hal. 306-307.
- Sulaiman, M.R., Zakaria, Z.A., Daud, I.A., Hidayat, M.T. 2008. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the aq. Extract of *Kaempferia galanga* leaves in animal models. Nat. Med. (Tokyo), 62(2), hal. 221-227.
- Silverstein, RM & Webster, FX. 2008. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 6<sup>th</sup> Ed. John Wiley and Sons. New York, hal. 109