

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA SENYAWA (1)-N-BENZIL-1,10-FENANTROLINIUM BROMIDA

Ruslin Hadanu^{1*}, Sabirin Mastjeh², Jumina², Mustafa³, Eti Nurwening Sholikhah³, Mahardika Agus Wijayanti⁴

¹Department of Chemistry, FKIP, Pattimura University, Poka-Ambon

*ruslin_hadanu@yahoo.com; Hp. 085796915252/085228447288.

²Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta.

³Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta

⁴Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta

Diterima 5 April 2011/Disetujui 5 Juni 2011

ABSTRACT

A synthetic methods was employed to prepare (1)-N-benzyl)-1,10-phenanthrolinebromide 4 from 1,10-phenanthroline 3 and benzylchloride 1 through substitution and alkylation reactions. The compound (1)-N-benzyl)-1,10-phenanthrolinebromide 4 was tested through antiplasmodial test. The benzylbromide 2 was synthesized through substitution reaction of benzylchloride 1 and NaBr which has a yield of 74.25%. The (1)-N-benzyl)-1,10-phenanthrolinebromide 4 was synthesized from 1,10-phenanthroline 3 using benzylbromide 2 reagents which refluxed for 8 hours with 84.04% yields. The results of testing in *in vitro* antiplasmodial activity at chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* FCR3 strain to (1)-N-benzyl)-1,10-phenanthrolinebromide 4 has high antimalarial activity (IC₅₀ : 0.10±0.04 µM).

Keywords: 1,10-phenanthroline, substitution, alkylation, antiplasmodial, antimalarial activity

ABSTRAK

Suatu metode sintesis telah digunakan dalam membuat senyawa (1)-N-benzil)-1,10-fenantrolinumbromida 4 dari 1,10-fenantrolin 3 dan benzilklorida 1 melalui reaksi substitusi dan alkilasi. Senyawa (1)-N-benzil)-1,10-fenantrolinumbromida 4 tersebut diuji aktivitasnya melalui uji aktivitas antiplasmodial. Senyawa benzilbromida 2 disintesis melalui reaksi substitusi dari senyawa benzilklorida 1 dan NaBr dengan hasil 74,25%. Senyawa (1)-N-benzil)-1,10-fenantrolinumbromida 4 telah disintesis dari 1,10-fenantrolin 3 menggunakan reagen benzilbromida 2 yang direfluks selama 8 jam dengan hasil 84,04%. Hasil uji *in vitro* aktivitas antiplasmodium terhadap senyawa (1)-N-benzil)-1,10-fenantrolinumbromida 4 pada *Plasmodium falciparum* resistan klorokuin strain FCR3 mempunyai aktivitas antimalaria tinggi (IC₅₀ : 0,10±0,04 µM).

Kata kunci: 1,10-fenantrolin, substitusi, alkilasi, antiplasmodial, aktivitas antimalaria

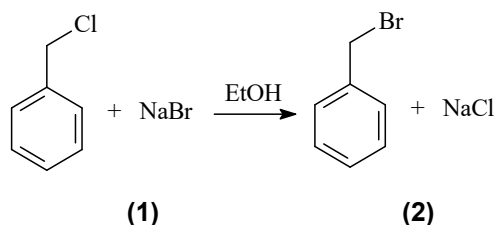
PENDAHULUAN

Mortalitas dan morbiditas akibat malaria masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia khususnya di daerah tropis dan subtropis. Sekitar 105 negara di dunia merupakan daerah endemis malaria, lebih dari 300-500 juta kasus dan lebih dari 1 juta kematian setiap tahun terjadi akibat penyakit ini (Ashley, *et al.*, 2006, Anonim, 1998^a). Di Indonesia, malaria juga masih menjadi masalah kesehatan utama terutama di Indonesia Bagian Timur. Pada tahun 2003 angka kejadian parasitemia (API) : *Annual Parasitemia Incidence*) tercatat ada 175.558 kasus, angka kejadian kasus klinis malaria (AMI : *Annual Malaria Incidence*) lebih dari 2,48 juta dan ada 211 kematian dari 227,5 juta penduduk Indonesia (Zein, 2005; Zarranz, *et al.*, 2006; Anonim, 1998^b).

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium*. Ada 4 spesies *Plasmodium* yang umumnya menginfeksi manusia yaitu *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, dan *P. ovale*, namun penyebab malaria terbanyak pada manusia adalah *P. vivax* dan *P. falciparum*. Di antara ke empat spesies tersebut, *P. falciparum* merupakan penyebab kematian terbanyak.

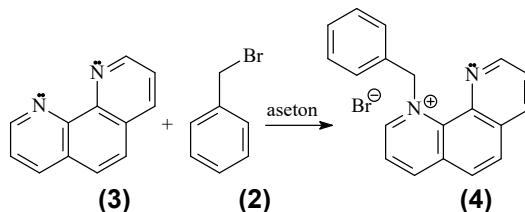
Salah satu faktor utama penyebab terjadinya kegagalan dalam pemberantasan malaria adalah timbulnya vektor malaria (nyamuk *Anopheles*) yang resisten terhadap insektisida dan parasit malaria (*Plasmodium*) yang resisten terhadap antimalaria yang tersedia, utamanya antimalaria pilihan yaitu klorokuin. Terjadinya resistensi parasit malaria, utamanya *Plasmodium falciparum*, pertama kali dilaporkan oleh Mabeti dan Harinasuta sekitar tahun 1960 yang terjadi di Venezuela, diikuti oleh Kamboja dan Thailand (Payne, 1987). Kemudian resistensi ini mulai menyebar dengan cepat di kawasan negara-negara Asia Tenggara, termasuk di Indonesia, Amerika Selatan antara tahun 60-70an (Wernsdorfer & Payne, 1991). Di akhir tahun 70-an resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin juga telah dilaporkan terjadi di kawasan Afrika Tengah dan Barat (Basco dkk., 1994). Saat ini hanya beberapa daerah tertentu di dunia belum pernah dilaporkan terjadi resistensi *P. falciparum* terhadap antimalaria yaitu kawasan Amerika Tengah dan El Faiyum Mesir (WHO, 1997). Masalah resistensi tersebut telah menjadi masalah yang serius karena mengakibatkan banyak kegagalan dalam pengobatan bahkan sampai menyebabkan kematian.

Upaya pemodelan molekul-molekul turunan senyawa 1,10-fenantrolin telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas teoritis senyawa-senyawa turunan 1,10-fenantrolin tersebut. Senyawa-senyawa hasil pemodelan yang mempunyai aktivitas antimalaria yang tinggi secara teoritis (komputasi) menggunakan metode semiempiris PM3 di antaranya senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida (Hadanu, 2007^a). Senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida diprediksi mempunyai aktifitas antiplasmodial sebagai obat antimalaria baru. Sintesis (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida dilakukan melalui dua tahap reaksi. Tahap awal, sintesis senyawa benzilbromida **2** dari senyawa benzilklorida **1** menggunakan reagen NaBr dengan pelarut etanol yang secara lengkap dapat dilihat pada skema reaksi (Gambar 1) berikut.



Gambar 1. Sintesis senyawa benzilbromida

Selanjutnya, sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida dari senyawa 1,10-fenantrolin 3 menggunakan pereaksi benzilbromida 2 yang disajikan secara lengkap pada skema reaksi (Gambar 2) berikut:



Gambar 2. Sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantrolinium bromida

METODE PENELITIAN

Bahan Kimia

Bahan-bahan: 1,10-fenantrolin monohidrat p.a. (Merck), etanol 98%, TLC, aseton p.a. (Merck), NaBr p.a. (Merck), benzil klorida p.a. (Merck), Na₂SO₄ anhidrous (Merck), CH₂Cl₂ p.a. (Merck), etanol p.a. (Merck), NaHCO₃ p.a. (Merck), DMSO-d₆ p.a. (Merck), kertas saring, akuades, (seri larutan NaCl 0,90%; 1,60%; 12,00%), dekstrosa 0,20%; *P. falciparum* strain FCR-3 (resisten terhadap klorokuin) dan D10 (sensitif terhadap klorokuin) dari Laboratorium Eijkman Jakarta, serum manusia dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi serta Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran UGM, medium *Rosswell Park Memorial Institute* (RPMI) 1430, pewarna *Giemsa* dan lain-lain.

Peralatan

Alat-alat: satu set alat refluks, seperangkat alat destilasi, alat-alat gelas laboratoium, lampu UV (CAMAG UV-CABINET II; $\lambda=366-254$ nm) Spektroskopi IR (Shimadzu FTIR-8201 PC), Spektrofotometri H-NMR (JOEL JNM MYGO), inkubator CO₂, Saringan Milipore (*Millex*), water-bath (*Laboratory Equipment Sydney*), *candle jar* (desikator), inkubator (*NUAIRE*), *laminary flow cabinet* (*NUAIRE*), *culture flask* (*Nalge Nunc International*, Denmark), mikroplate dengan 96 sumuran, mikroskop (*Zeiss*), tabung *ependorf*, *blue tip*, *yellow tip*, gelas obyek, dan alat-alat gelas steril.

Prosedur Penelitian

1. Sintesis senyawa antara benzil bromida (2)

Sebanyak 1,26 g (0,01 mol) benzil klorida **1** dan 30 mL etanol dimasukkan ke dalam labu leher tiga dan diaduk sampai homogen. Ke dalam campuran ditambahkan NaBr (1,23 g; 0,02 mol) sambil diaduk pada suhu kamar selama 3 jam. Kesempurnaan reaksi dideteksi dengan menggunakan TLC. Setelah terbentuk endapan garam NaCl dan hasil uji TLC telah menunjukkan adanya produk, reaksi dihentikan. Pelarut etanol dihilangkan dengan cara evaporasi, sedangkan kelebihan garam NaBr yang terbentuk dihilangkan dengan cara penambahan air. Campuran diekstraksi dengan CH₂Cl₂ dan diambil lapisan organik. Selanjutnya lapisan organik dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous, kemudian pelarut dievaporasi dan diperoleh senyawa benzilbromida **2** yang berupa cairan berwarna kuning tua sebanyak 3,81 g (74,25%; kemurnian berdasarkan analisis GC-MS = 80,56%): **IR** (*neat*) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3031,9 (C_{sp2}-H), 2974,0 dan 2862,2 (C_{sp3}-H), 1600,8 dan 1496,7 (C-C aromatik), 1454,2 (CH₂), 740,6; 698,2 dan 605,6 (C-Br); **¹H-NMR** (60 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,3-7,0 (5H, *m*, H Ar), 4,3 (2H, *s*, CH₂), **MS** (*EI*) *m/z*: 170 (M), 91 (M-Br), 65 (91-C₂H₂), 51 (65-CH₂).

2. Sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida (4)

Senyawa 1,10-fenantrolin **3** (0,39 g; 0,002 mol), senyawa benzilbromida **2** (1,71 g, 0,01 mol) dan aseton (20 mL) dimasukkan ke dalam labu leher tiga yang telah dilengkapi seperangkat alat refluks. Campuran dipanaskan sambil diaduk pada suhu refluks selama 8 jam. Setelah campuran direfluks, padatan produk yang masih bercampur dengan pelarut didinginkan untuk menyempurnakan pembentukan padatan. Padatan produk disaring dan dicuci beberapa kali dengan aseton untuk menghasilkan senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** yang berwarna kuning jingga sebanyak 0,59 g (84,04%): t.l. = 187-188°C, IR (KBr) $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3421,5 (O-H ikatan hidrogen antar molekul), 3050,0-3000,0 (C_{sp2}-H), 2970,2 (C_{sp3}-H), 1624,0 dan 1527,5 (C=C aromatik), 1465,8 (CH₂); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, TMS) δ (ppm): 9,84 (1H, *d*, H_A), 9,6 (1H, *d*, H_C), 9,22-9,20 (1H, *d*, H_H), 8,78-8,70 (1H, *t*, H_B), 8,56 (1H, *d*, H_F), 8,41-8,40 (1H, *d*, H_{D&E}), 7,34 (2H, *s*, CH₂), 7,29-7,26 (5H, *m*, H Ph), dan 4,53 (H₂O, *s*, ikatan hidrogen antar molekul); MS (EI) *m/z*: 351 (M), 271 (M-Br), 180 (271-PhCH₂), 154 (180-C₂H₂), 128 (154-C₂H₂), 101 (118-HCN).

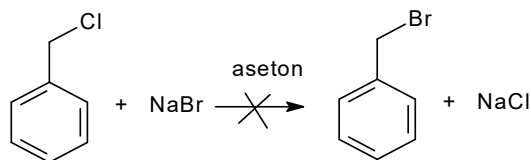
3. Uji aktivitas antiplasmodium secara in vitro

Tahap pertama pembuatan kultur *Plasmodium in vitro*. *P. falciparum strain* yang resisten klorokuin (FCR3) ditumbuhkan dengan metode modifikasi berupa penyimpanan candle jar dalam inkubator CO₂ pada suhu 37°C. Kultur Plasmodium dipelihara secara *in vitro* menggunakan eritrosit golongan O[±] dengan kepadatan/hematokrit 1-5% dalam medium RPMI 1640 yang mengandung 25 mM HEPES, 30 mM NaHCO₃ dan 10% serum manusia (O[±]). Keadaan kultur diamati tiap hari, dan pada saat akan digunakan untuk uji, plasmodium disinkronisasi dengan sorbitol 5%. Tahap ke dua adalah uji aktivitas antiplasmodium *in vitro* dilakukan dengan 2 metode yaitu metode mikroskopis yang dikembangkan oleh Desjardins *et al.* (1979). Ke dalam mikrokultur 96 sumuran yang mengandung kultur *Plasmodium* pada fase trophozoit dengan parasitemia 2% (hematokrit 3%), ditambahkan senyawa uji pada berbagai peringkat kadar. Kultur yang mengandung senyawa uji selanjutnya diinkubasikan selama 72 jam. Nilai parasitemia dihitung dari sediaan apus yang diwarnai dengan Giemsa. Nilai parasitemia ini selanjutnya digunakan untuk menghitung persentase penghambatan pertumbuhan *Plasmodium*. Sebagai kontrol digunakan kultur *Plasmodium* tanpa senyawa uji dan dianggap mempunyai pertumbuhan 100%. Aktivitas antiplasmodium dinyatakan sebagai IC₅₀ (*Inhibitory Concentration 50%*) yaitu kadar yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan parasit hingga 50%.

HASIL PENELITIAN

1. Sintesis senyawa reagen benzilbromida (2)

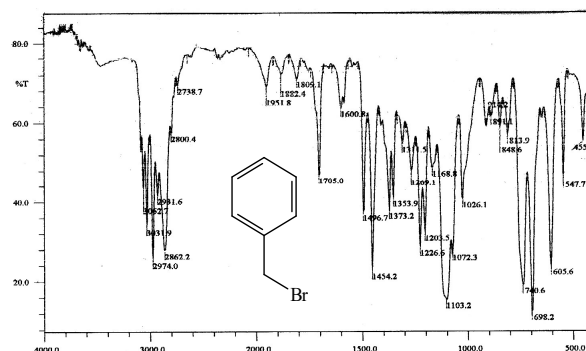
Sintesis senyawa benzilbromida **2** melalui reaksi substitusi antara anion Cl⁻ dari benzilklorida **1** dengan anion Br⁻ dari NaBr. Semula percobaan ini dilakukan dengan pelarut aseton, tetapi tidak berhasil disebabkan oleh NaBr tidak larut sempurna pada pelarut aseton sehingga dalam sistem tersebut tidak efektif untuk terjadinya reaksi (Gambar 3).



Gambar 3. Sintesis senyawa benzilbromida 2 dalam pelarut aseton

Masalah kelarutan NaBr yang kurang sempurna tersebut dapat diatasi dengan mengganti pelarut aseton dengan pelarut etanol, sehingga diperoleh senyawa benzilbromida **2** yang berupa cairan kuning tua dengan rendemen 74,25% (Gambar 1).

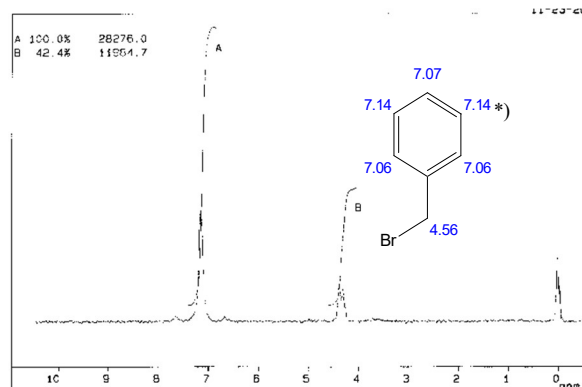
Bukti kebenaran struktur senyawa benzilbromida **2** ditunjukkan oleh hasil analisis spektrum IR senyawa benzilbromida (Gambar 4) dan spektrum $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 5). Serapan terpenting di antara keseluruhan serapan yang tampak pada Gambar 4 adalah terdapat 4 serapan pada $\bar{\nu}$ 740,6 cm^{-1} ; 698,2 cm^{-1} ; 605,6 cm^{-1} dan 547,7 cm^{-1} yang berbeda secara signifikan, jika dibandingkan dengan 4 serapan pada daerah sidik jari yang terdapat pada spektrum IR senyawa produk (Gambar 4) yaitu: ($\bar{\nu}$) 813,9 cm^{-1} ; 763,8 cm^{-1} ; 698,0 cm^{-1} dan 678,9 cm^{-1} . Perbedaan serapan pada daerah sidik jari tersebut merupakan bukti bahwa reaksi substitusi antara anion Cl^- dengan anion Br^- telah terjadi.



Gambar 4. Spektrum IR senyawa benzil bromida 2 (neat)

Bukti lebih jelas dari kebenaran struktur senyawa benzilbromida **2** sebagaimana dapat dilihat pada perbandingan pergeseran proton $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ pada spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa benzilklorida **1** dengan pergeseran proton $-\text{CH}_2-\text{Br}$ pada spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa benzil bromida (Gambar 5). Pergeseran kimia proton $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ pada spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa benzilklorida **1** terdapat pada δ 4,5-4,7 ppm, sedangkan proton $-\text{CH}_2-\text{Br}$ spektrum $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 5) muncul pada δ 4,2-4,4 ppm, bergeser ke arah *up field* jika dibandingkan dengan proton $-\text{CH}_2-\text{Cl}$. Hal ini disebabkan oleh perbedaan sifat daya tarik elektron atom Br dan Cl.

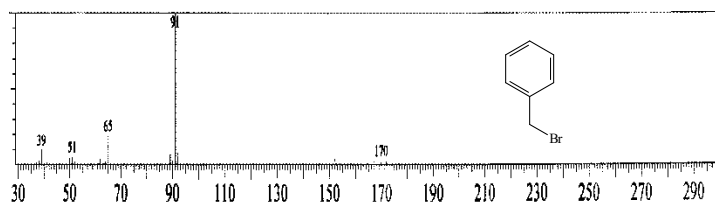
Meningkatnya perlindungan (*shielding*) pada proton $-\text{CH}_2-\text{Br}$ disebabkan oleh faktor induksi atom tetangga Br yang kurang elektronegatif, jika dibandingkan dengan atom klor. Dari beberapa bukti yang telah ditunjukkan di atas dapat disimpulkan bahwa reaksi substitusi antara anion Cl^- dengan anion Br^- pada reaksi sintesis senyawa benzilbromida **2** telah dilakukan dengan baik.



*) dihitung dengan piranti lunak *ChemOffice 6*

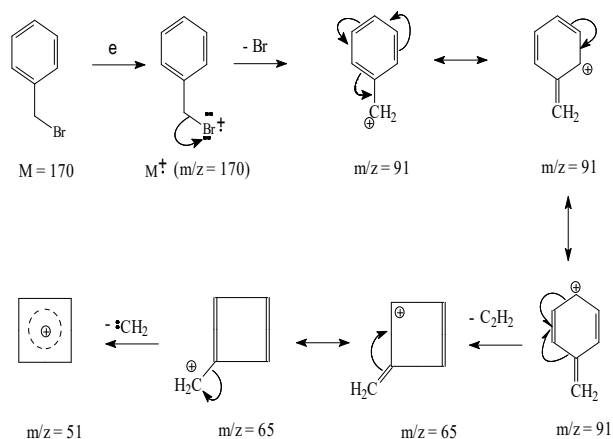
Gambar 5. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa benzil bromida (CDCl_3 , 60 MHz)

Hasil sintesis senyawa benzilbromida **2** mempunyai kemurnian yang tinggi (80,56%), tetapi masih terdapat 5 senyawa pengotor yang mempunyai komposisi relatif kecil. Senyawa pengotor puncak 2 merupakan bahan baku senyawa benzilklorida **1** dengan komposisi relatif 5,71% yang sulit dipisahkan dengan produk senyawa benzilbromida karena mempunyai sifat-sifat mirip. Senyawa pengotor lain adalah senyawa etoksimetilbenzena dengan komposisi relatif 12,05% yang diduga terbentuk dari reaksi benzilklorida dengan etanol.



Gambar 6. Spektrum massa senyawa benzilbromida (EI)

Pada spektrum massa senyawa benzil bromida (Gambar 6) terdapat ion molekuler pada m/z 170 yang diikuti oleh puncak dasar m/z 91 (M^+-Br) dan m/z 65 (m/z 91- C_2H_4). Terdapatnya ion molekuler pada m/z 170 dari senyawa hasil sintesis menunjukkan bahwa anion Cl^- telah tersubstitusi oleh anion Br^- . Hasil uji kemurnian dan analisis struktur senyawa benzilbromida dengan GC-MS diperoleh data kemurnian senyawa benzilbromida **2** sebesar 80,56%. Berdasarkan spektrum massa (Gambar 6) dapat disimpulkan bahwa senyawa benzilbromida **2** telah berhasil disintesis, hal tersebut dibuktikan oleh ion molekuler (M^+) yang tampak pada Gambar 6 sama dengan massa molekul relatif senyawa benzilbromida **2**. Fragmentasi senyawa benzilbromida **2** disajikan pada Gambar 7.

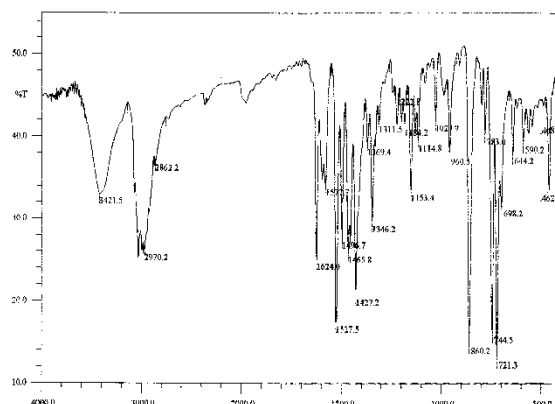


Gambar 7. Fragmentasi massa senyawa benzilbromida 2

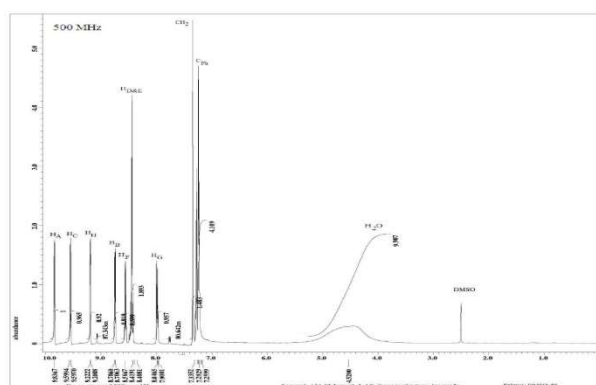
2. Sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida (4)

Sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** dilakukan melalui reaksi *N*-benzilasi terhadap senyawa 1,10-fenantrolin **3** dengan reagen benzil bromida. Reagen benzilbromida **2** tersebut digunakan dalam sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** yang dilakukan melalui reaksi *N*-benzilasi terhadap senyawa 1,10-fenantrolin **3** dalam pelarut aseton pada suhu refluks selama 8 jam (Gambar 9). Percobaan tersebut menghasilkan padatan merah jingga (t.l. = 187-188°C) dan mempunyai rendemen sebesar 84,04%. Pada saat penambahan senyawa benzilbromida **2**, campuran berangsur-angsur keruh membentuk padatan yang berwarna kuning muda, hal tersebut menunjukkan telah terbentuk padatan senyawa hasil reaksi yang tidak larut dalam aseton. Setelah campuran direfluks selama 1,5 jam mulai terbentuk padatan putih kemerahan. Waktu reaksi diperpanjang selama 6,5 jam untuk menyempurnakan terbentuknya produk. Kemudian campuran didinginkan selama semalam untuk menyempurnakan proses pengendapan. Endapan hasil yang terbentuk disaring kemudian dicuci beberapa kali dengan aseton untuk menghilangkan sisa senyawa 1,10-fenantrolin **3** atau senyawa benzilbromida **2** yang larut dalam aseton.

Spektrum IR senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** (Gambar 8) memberikan petunjuk adanya serapan dari -CH₂- yaitu pita yang paling penting sebagai petunjuk bahwa reaksi telah terjadi. Pita gugus -CH₂- tersebut dapat dibuktikan oleh adanya pita rentangan Csp³-H pada $\bar{\nu}$ 2997,2 dan 2920,0 cm⁻¹ yang diperkuat oleh adanya spektrum pada $\bar{\nu}$ 1454,2 cm⁻¹. Petunjuk lain adalah pita Csp²-H pada $\bar{\nu}$ 3028,0 cm⁻¹ yang berasal dari gugus aromatik yang diperkuat oleh adanya pita pada $\bar{\nu}$ 1624,0 dan 1523,7 cm⁻¹. Pita pada $\bar{\nu}$ 856,3 cm⁻¹ dan pita di sekitar $\bar{\nu}$ 700,0 cm⁻¹ menyatakan adanya gugus yang terikat secara monosubstitusi pada senyawa 1,10-fenantrolin.



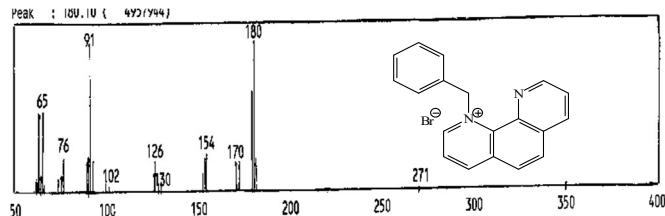
Gambar 8. Spektrum IR senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantrolium bromida (pelet KBr)



Gambar 9. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliumbromida (DMSO, 500 MHz)

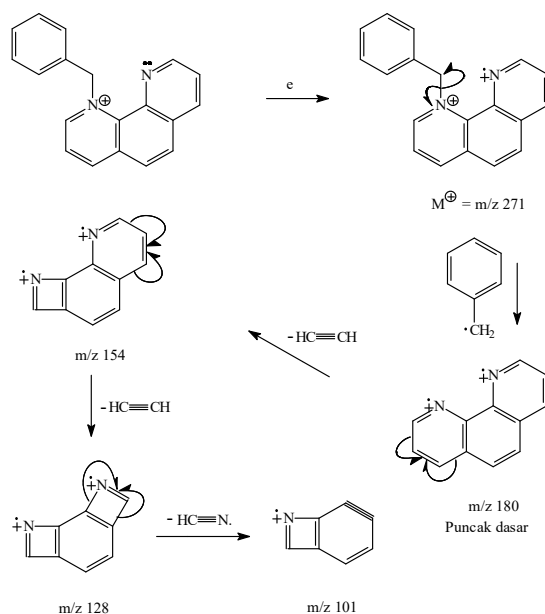
Bukti lain yang dapat menunjukkan kebenaran struktur senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliumbromida adalah spektrum $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 9). Pada spektrum $^1\text{H-NMR}$ terdapat serapan pada δ 9,83 ppm dengan kenampakan *doublet* menunjukkan serapan dari satu proton A (H_A). Proton-proton yang mempunyai kenampakan *doublet* berturut-turut pada δ 9,59; 9,22-9,21; dan 8,56 ppm secara berturut-turut merupakan proton H_C , H_H , dan H_F . Proton H_B dan H_G dengan kenampakan *triplet* terletak pada 8,78-8,70 dan δ 8,00 ppm. Sedangkan proton gugus $-\text{CH}_2-$ *singlet* dan proton fenil *multiplet* berturut-turut terletak pada δ 7,33 dan 7,29-7,25 ppm.

Hasil analisis spektrometer massa senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliumbromida **4** memberikan ion molekuler pada m/z 271 yang sesuai dengan massa molekul relatif senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliumbromida **4** sehingga sangat mendukung kesimpulan di atas. Spektrum massa tersebut disajikan pada Gambar 10.



Gambar 10. Spektrum massa senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliniumbromida (EI)

Fragmentasi massa senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** dapat berasal dari ion molekuler yang terdapat pada atom N yang mengandung pasangan elektron bebas. Senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** sebelum ditembakkan elektron telah memiliki muatan positif pada atom N yang mengikat gugus benzil. Hasil analisis spektrum massa dan fragmentasi massa senyawa produk dapat memperkuat data analisis spektrometer IR (Gambar 8) dan $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 9) yang menyatakan kebenaran struktur senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4**. Fragmentasi massa ion molekuler dari senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** disajikan pada Gambar 11 berikut:



Gambar 11. Fragmentasi massa senyawa (1)-N-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4**

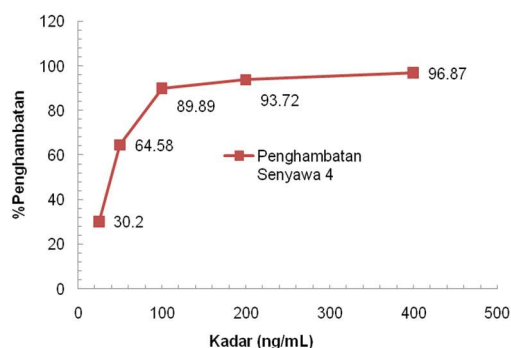
Puncak dasar pada m/z 180 diperoleh melalui pelepasan radikal benzil dari puncak m/z 271 ($M-91$). Puncak dasar tersebut mempunyai limpahan relatif dan kestabilan yang tinggi, jika dibandingkan dengan fragmen-fragmen lain yang disebabkan oleh masih utuhnya tiga inti benzena pada fragmen tersebut. Selanjutnya puncak m/z 154 pecah menjadi fragmen yang lebih kecil dengan m/z 128, diperoleh dengan cara yang identik dengan pemecahan sebelumnya yaitu melalui pelepasan molekul

etuna, dan kemudian puncak dengan m/z 101 diperoleh melalui pelepasan radikal HCN dari fragmen m/z 128.

Tabel 1. Persen penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* strain FCR-3 pada masa inkubasi 72 jam setelah pemberian senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida 4

Kadar (ng/mL)	%Penghambatan (rerata±SD) Senyawa 4
25	30,20±3,38
50	64,48±0,66
100	89,89±2,26
200	93,72±5,78
400	96,87±1,99

Berdasarkan tampilan yang diberikan oleh Gambar grafik hubungan persen penghambatan dengan kadar senyawa obat yang ditambahkan untuk uji antiplasmodium *P. falciparum* strain FCR-3 menunjukkan bahwa senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida 4 mempunyai aktivitas antiplasmodium yang paling baik atau hampir setara, jika dibandingkan dengan aktivitas antiplasmodium dari turunan senyawa yang lain dalam seri senyawa turunan 1,10-fenantrilin 3 (Yapi, *et al.*, 2006), senyawa (1)-*N*-(4-methoxybenzyl)-1,10-phenanthroliniumbromida (Hadanu, *et al.*, 2007^b) dan senyawa (1)-*N*-(4-etoksibenzil)-1,10-fenantroliniumklorida (Hadanu, *et al.*, 2006).



Gambar 12. Grafik hubungan persen penghambatan pertumbuhan strain FCR-3 *P. falciparum* resisten klorokuin dengan kadar senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida 4

Pada tampilan grafik hubungan persen penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* strain FCR-3 dengan kadar senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida 4 mempunyai persen penghambatan yang paling tinggi, karena pada konsentrasi 50 ng/mL telah mampu menghambat pertumbuhan *P. falciparum* strain FCR-3 resisten klorokuin sebesar 64,58%. Pada konsentrasi 400 ng/mL telah mampu pertumbuhan *P. falciparum* strain FCR-3 resisten klorokuin hampir 100% yaitu sebesar 96,87%. Selanjutnya, data persen penghambatan dan kadar senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida 4, dilakukan *probit analysis* melalui SPSS 16 diperoleh aktivitas antimalaria dengan nilai $IC_{50}=0,10\pm 0,04 \mu M$. Nilai aktivitas tersebut lebih tinggi dibandingkan senyawa-senyawa turunan 1,10-fenantrolin yang diteliti sebelumnya, tetapi masih rendah jika dibandingkan dengan aktivitas obat antimalaria klorokuin.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Sintesis senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** dari bahan dasar 1,10 fenantrolin monohidrat melalui 2 tahap reaksi yang mempunyai rendemen 84,04%.
2. Senyawa (1)-*N*-benzil-1,10-fenantroliniumbromida **4** mempunyai nilai $IC_{50} = 0,10 \pm 0,04 \mu M$ terhadap strain FCR-3 dan hampir setara dengan aktivitas antimalaria klorokuin sebagai standar positif sebesar $0,01 \pm 0,006 \mu M$ untuk strain.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1998a. What is Malaria? in *Malaria*. WHO. Regional Office for South-East Asia.
- Anonim. 1998b. Malaria Situation in SEAR Countries : Indonesia in *Malaria*. WHO. Regional Office for South-East Asia.
- Ashley, E., McGready, R., Proux, S., and Nosten, F., 2006, Review, Malaria, *Travel Medicine and Infectious Disease*, 4, 159-173.
- Basco, L.K., Rugeri, C., & Le Bras, J. 1994. *Molecules antipaludique*. Editions Masson, Paris.
- Desjardin, R.E., Canfield, C.J., Haynes, J.D., & Chulay, J.D. 1979, Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semi-automated microdulation technique. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16 : 710-718.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2006, Sintesis senyawa antimalarial (1)-*N*-(4-etoksibenzil)-1,10-fenantrolinium klorida, *Proceeding Seminar Nasional* di LIPI, Jakarta.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2007^a, Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis (QSAR) Of Antimalarial 1,10-Phenanthroline Derivatives Compounds, *Ind. J. of Chem.*, 7 (1), 72-77.
- Hadanu, R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Wijayanti, M.A., and Shoklihah, E.N., 2007^b, Synthesis and Antiplasmodial Activity Testing of (1)-*N*-(4-Methoxybenzyl)-1,10-phenanthroline bromide, *Ind. J. of Chem.*, 7 (2), 197-201.
- Payne, D. 1987. Spread of chloroquine resistance in *P. falciparum*. *Parasitol. Today.*, 3 (8), 241-246.
- WHO. 1997. Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series no. 805, Geneva. WHO. 1997. The situation of malaria in the world in 1994. *J. Epid. Week.* 72: 269-292.
- Wensdorfer, W.H., & Payne, D. 1991. The dynamics of drugs resistance in *P. falciparum*. *Pharmac. Ther.* 50, 95-121.
- Yapi A. D., Mustofa., Valentin, A., Chezal, J.M., Chavignon, O., Chaillot, B., Teulade, J. C., and Blache. Y., 2006, In Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of Derivatives of 1,10-phenanthroline Framework, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 201-206.
- Zarranz, B., Jaso, A., Lima, L.M., Aldana, I., Monge, A., Maurel, S., and Sauvain, M., 2006, Antiplasmodial activity of 3-trifluoromethyl-2-carbonylquinoxaline-di-*N*-oxide derivatives, *Brazilian J. of Pharm. Sci.*, 42 (3), 357-361.
- Zein, U., 2005, Penanganan Terkini Malaria falciparum, *e-USU Repository*, Universitas Sumatera Utara, Medan.