

LAPORAN  
HASIL PENELITIAN  
HIBAH IDB BATCH 2  
TAHUN 2018



JUDUL :  
PENGEMBANGAN REKAYASA BIOMATERIAL  
TURUNAN ASAM KUMARAD BERBASIS PROTEIN ALBUMIN  
IKAN GABUS (*Ophiocephalus striatus*)  
SEBAGAI OBAT KANKER:

Judul Th ke-1

Synthesis novel basketing nanopalladium into calix[4]resorcinarene derivatived  
as an catalyst used for Mizoroki-Heck reaction

Peneliti:  
Dr. Busroni, MSi  
Dr. drg. Ari Tri Wanodyo Handayani, MKes  
Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

Didanai oleh:

DIPA Universitas Jember Tahun Anggaran 2018  
Nomor SP.DIPA-042.01.2.400922/2018 Tanggal 05 Desember 2017

LAPORAN  
HASIL PENELITIAN  
HIBAH IDB BATCH 2  
TAHUN 2018



JUDUL :  
PENGEMBANGAN REKAYASA BIOMATERIAL  
TURUNAN ASAM KUMARAD BERBASIS PROTEIN ALBUMIN  
IKAN GABUS (*Ophiocephalus striatus*)  
SEBAGAI OBAT KANKER:

Judul Th ke-1

Synthesis novel basketing nanopalladium into calix[4]resorcinarene derivatived  
as an catalyst used for Mizoroki-Heck reaction

Peneliti:  
Dr. Busroni, MSi  
Dr. drg. Ari Tri Wanodye Handayani, MKes  
Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

Didanai oleh:

DIPA Universitas Jember Tahun Anggaran 2018  
Nomor SP.DIPA-042.01.2.400922/2018 Tanggal 05 Desember 2017

## HALAMAN PENGESAHAN HIBAH PENDUKUNG IDB

Judul Penelitian/ Pengabdian : Pengembangan Rekayasa Biomaterial Turunan Asam Kumarad Berbasis Protein Albumin Ikan Gabus (Ophiocephalus striatus) Sebagai Obat Kanker

Nama KeRis : Sensor dan Material Maju untuk Aplikasi Energi Terbarukan dan Pertanian

Ketua Peneliti :

a. Nama Lengkap : Dr. Busroni, M.Si.  
b. NIP./NRP. : 195905151991031007  
c. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala  
d. Program Studi : FMIPA/Kimia  
e. Nomor HP : 081803516287  
f. Alamat surel (e-mail) : busroni.fmipa@unej.ac.id

Anggota (1) :

a. Nama Lengkap : Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt.  
b. NIP./NRP. : 197503092001121001  
c. Perguruan Tinggi : Universitas Jember

Anggota (2) :

a. Nama Lengkap : Dr.drg. Ari Tri Wanodyo Handayani M.Kes  
b. NIP./NRP. : 197308182001122001  
c. Perguruan Tinggi : Universitas Jember

Usulan Tahun ke - : 1  
Biaya Keseluruhan : Rp. 53.080.000  
Biaya usulan tahun berjalan :  
- Dana UNEJ : Rp. 53.080.000  
- Dana institusi lain : Rp. 0 / In Kind tuliskan :  
**Biaya Yang Disetujui : Rp. 60.000.000**



Mengetahui,

Dr. Sunito, Ph.D.

NIP. 196102041987111001

Jember, 26-12-2018

Ketua Peneliti,

Dr. Busroni, M.Si.

NIP. 195905151991031007



Mengetahui,

Dr. Achmad Subagio, M.Agr., Ph.D.

NIP. 195905171992011001



**RINGKASAN**

**Sintesis novel basketing nanopalladium turunan kaliks[4]resorcinarene sebagai katalis untuk reaksi Mizoroki-Heck**

**oleh:**

Busroni, Ari Tri Wanodyo Handayani, Eka Dedy Irawan

Telah dilakukan sintesis novel basketing catalyst senyawa C-4-phenil-okta(phenylhidrazine)-kaliks[4]resorcinarene-nanopalladium C4ROPH-PdNPs yang bertujuan jangka panjang untuk membuat sediaan obat antikanker khususnya penyakit leukimia untuk mengurangi jumlah penderita leukimia dengan target khusus yaitu pengembangan dan memproduksi sediaan obat antikanker sel leukimia P238 secara sintetik yang berkualitas menggunakan metode reaksi kopling Mizoroki-Heck. Langkah langkah pada penelitian ini akan disintesis senyawa supramolekul baru, meliputi beberapa sintesis (1) C-4-phenylkaliks[4]resorcinarene (C4R), (2) C-4-phenil-okta(karboksi-metoksi)-kaliks[4]resorcinarene (C4ROA), (3) C-4-phenil-okta(phenylhidrazina)-kaliks[4]resorcinarene (C4ROPH), (4) C-4-phenil-okta(phenylhidrazine)-kaliks[4]resorcinarene-nanopalladium (C4ROPH-PdNPs). Senyawa of C4R, C4ROA, C4ROPH dan C4ROPH-PdNPs dikarakterisasi menggunakan FTIR dan TEM masing untuk mengetahui gugus fungsi ligan dan ukuran partikel ligan sebelum dan sesudah dikomplekskan dengan logam transisi palladium. Hasil analisis partikel menggunakan Transmission Electron Microscopi (TEM) diperoleh masing masing ukuran partikel secara berturut turut C4ROA, C4ROPH dan C4ROPH-PdNPs dengan ukuran partikel 20 nm.

**Kata kunci :** Novel Basketing, Kaliks[4]resorcinarene, Turunan Kaliks[4]resorcinarene, FTIR, TEM, Catalyst



ABSTRACT

Synthesis novel basketing nanopalladium into calix[4]resorcinarene derivated as an catalyst for Mizoroki-Heck reaction

oleh:

Busroni, Ari Tri Wanodyo Handayani, Eka Dedy Irawan

Novel synthesis of basketing catalyst C-4-phenyl-octa-(phenylhydrazine)-calix[4]resorcinarene-nanopalladium (C4ROPH-PdNPs) has been synthesized with the aim of long-term preparation of anticancer drugs, especially leukemia to reduce the number of leukemia sufferers with specific targets, namely development and producing synthetic anti-cancer drug P238 cell preparations. Quality uses the Mizoroki-Heck clutch reaction method, the steps in this study will be synthesized new supramolecular compounds, including several steps syntheses (1) C-4-phenyl-calix[4]resorcinarene (C4R), (2) C-4-phenyl-octa-(carboxy-methoxy)calix[4] resorcinarene (C4ROA), (3) C-4-phenil-octa-(phenylhydrazine)calix[4]resorcinarene (C4ROPH), (4) C-4-phenil-okta-(phenylhydrazine)calix[4]resorcinarene-nanopalladium (C4ROPH-PdNPs)

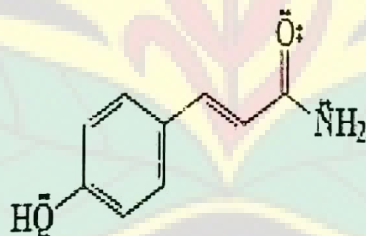
Compounds of **C4ROA**, **C4ROPH** and **C4ROPH-PdNPs** were characterized using FTIR and TEM respectively to determine ligand functional groups and particle size of ligands before and after being complexed with palladium transition metals. The results of particle analysis using Transmission Electron Microscopy (TEM) obtained each particle size respectively C4ROA, C4ROPH and C4ROPH-PdNPs with a particle size of 20 nm.

Keywords: Novel Basketing C4ROPH-PdNPs, New Catalyst, Calix[4]resorcinarene, Calix[4]resorcinarene derivated.

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Leukimia adalah kanker pada jaringan pembentuk darah, dan kanker ini juga menyerang pada masa kanak-kanak yang paling sering ditemukan. Insidensi per tahunnya adalah 3 hingga 4 kasus per 100.000 anak-anak kulit putih yang berusia di bawah 15 tahun. Penyakit ini lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan yang berusia di atas 1 tahun, dan puncaknya terjadi antara usia 2 dan 6 tahun. Leukimia merupakan salah satu bentuk kanker yang memperlihatkan peningkatan angka keberhasilan hidup secara dramatis dan penyakit ini telah menjadi salah satu penyebab kematian utama di Indonesia. Saat ini kanker tidak hanya menyerang orang dewasa, tetapi juga banyak menimpa anak-anak. Menurut Data Rumah Sakit Kanker Darmas (RSKD) tahun 2012, jumlah kasus baru kanker pada anak mencapai lebih dari 11.000 pasien per tahun di seluruh Indonesia. (Ernawati, T dkk, 2017). Untuk mengatasi penderita leukemia salah satu obatnya adalah asam sinamat dan analog alaminya dikenal sebagai pengobatan kanker selama beberapa abad. Banyak senyawa sinamamida baik itu yang diperoleh secara alami maupun sintetik dievaluasi kemampuannya terhadap sel kanker.



Struktur senyawa obat kanker turunan asam p-kumaramida (Firdaus, 2011)

Salah satu senyawa sinamamid yang diisolasi dari fermentasi *Streptomyces griseoluteus*, yaitu senyawa 2-Metil-sinamid memperlihatkan efek antimetastatik yang signifikan. Pretreatment terhadap maglian melanoma sel C8161 dan A375M secara *in vitro* menghasilkan nilai IC50 sebesar 12.5 µg/mL. Sinamik nitrogen mustard senyawa turunan dari distamycin A yang merupakan vinil analog dari talimustine A, memperlihatkan aktivitas antileukemia yang sangat baik dan secara signifikan lebih unggul dari talimustine (De, et al 2011) dan keberadaan gugus amidin karena sifat basa yang kuat, diharapkan dapat benar benar terprotonasi dalam kondisi biologis dan mungkin berpengaruh dalam memainkan kunci baik dalam ikatan DNA dan sel atau jaringan bioavailabilitas. Penggantian gugus amidin dengan

amidin dasar atau yg bukan akan menyebabkan peningkatan sitotoksisitas dalam beberapa kasus, seperti halnya senyawa turunan asam sinamat mustard bisa 20 kali lipat dari senyawa asalnya (Allen et al., 2011; Bahrami et al., 2013; Lanigan et al., 2013). Telah membuat atau mensintesis senyawa Noktil sinnamamid dan evaluasi aktivitas sitotoksisitasnya terhadap penghambatan sel leukemia P-388. Penemuan senyawa baru yang berkhasiat obat biasanya dimulai dari tahap isolasi bahan alam. Pada tahap isolasi jumlah bahan baku tanaman obat yang dibutuhkan cukup besar (satuan kg) dan seringkali jumlah zat aktif yang diperoleh sangat kecil (satuan mg). Di samping itu, beberapa tanaman obat memiliki masa pertumbuhan yang sangat lambat, sehingga ketersediaan bahan baku obat di alam sangat terbatas. Oleh karena itu, pengembangan senyawa hasil isolasi yang memiliki aktivitas biologis adalah sangat penting untuk dijadikan sebagai senyawa rujukan dalam mensintesis senyawa baru yaitu senyawa p-kumaramida yang berpotensi sebagai obat antikanker (Dali, N dan Dali, A. 2017)

Firdaus et.al 2011( dalam Dali, N dan Dali, A) telah berhasil mensintesis dan menguji aktivitas biologis terhadap sel kanker leukimia P-388 dari 3 senyawa turunan p-kumaramida, yaitu N,N-dietil-p-kumaramida ( $IC_{50} = 23,50 \mu\text{g/mL}$ ), N-propil-p-kumaramida ( $IC_{50} = 53.56 \mu\text{g/mL}$ ), dan piperidinil-pkumaramida ( $IC_{50} = 5,34 \mu\text{g/mL}$ ). Rasyid (2014) juga telah berhasil mensintesis dan menguji aktivitas biologis terhadap sel tumor P-388 dari 2 senyawa turunan p-kumaramida, yaitu metal  $\beta$ -(p-hidroksifenil)akrilat ( $IC_{50} = 16,51 \mu\text{g/mL}$ ) dan metal  $\beta$ -(p-metoksifenil)akrilat ( $IC_{50} = 21,18 \mu\text{g/mL}$ ).

## 1.2 Tujuan dan target khusus Penelitian yang diusulkan

Tujuan dan target khusus yang hendak dicapai dari kegiatan penelitian yang diusulkan adalah untuk mendapatkan new katalis berbasis palladium dan mendapatkan biomaterial turunan asam kumarad sebagai obat kanker yang akan diaplikasikan pada bidang kesehatan dan dari tujuan penelitian ini sangat berubungan dengan ketercapaian target lima tahun dalam Renstra 2016-2020 dilakukan dengan menetapkan strategi pengembangan institusi yang dikembangkan ke dalam program yang berorientasi pada penguatan umum keutamaan penelitian ini terletak pada kebaruan/novelty material yang akan disintesis yaitu material kompleks kalikshidrazine-Palladium dan polikaliksamina-Palladium yang berfungsi sebagai katalis pengkopling antara bromo-benzene dengan metil-akrilat.



Dengan tercapainya tujuan khusus pada usulan penelitian ini, diharapkan dapat diwujudkan sasaran khusus dari usulan penelitian ini yaitu mensintesis material nanokatalis yang relative baru dan diperoleh bahan sediaan obat antikanker Leukimia P-388 atau kanker darah yang dapat diaplikasikan didunia kesehatan khususnya sebagai obat antikanker yang murah dan. Dengan Tercapainya sasaran khusus dari usulan penelitian ini pada akhirnya akan memberikan dampak industri farmasi di Indonesia khususnya dalam hal penyediaan obat antikanker

### 1.3 Urgensi Penelitian Yang Diusulkan Dalam Mendukung Renstra Penelitian Universitas Jember 2016-2020

Penyakit kanker merupakan jenis penyakit yang sangat mematikan dan proses untuk penyembuhannya digunakan salah satu obat adalah Methotrexat dan harganya sangat mahal. Dari studi pustaka sebagai obat alternatif digunakan obat dari turunan asam p-kumarat merupakan turunan asam sinamat, senyawa ini diperoleh dengan cara mengisolasi dari kulit akar Paliasa Kleinhovia hospita Linn, salah satu senyawa aktif yang telah berhasil diisolasi adalah p-kumaramida (Gambar 1) mempunyai aktifitas membunuh larva udang dengan nilai  $LC_{50} = 180.53 \mu\text{g/mL}$  (Ilyas, dkk, 2008). Dari studi pustaka ditemukan metode untuk mensintesis asam sinamad sehingga untuk mensintesis beberapa turunan asam sinamad dan dapat mensintesis beberapa serial p-kumaramida yang dapat diaplikasikan untuk obat antikanker yang telah berhasil disintesis adalah senyawa N-oktilsinamamid dan dari hasil Uji sitotoksik senyawa N-Oktilsinamamid terhadap sel leukemia P-388 diperoleh nilai  $IC_{50} = 6.71 \mu\text{g/mL}$ . (Emawati,T., dkk, 2017). Urgensi dalam penelitian ini untuk mengatasi permasalahan ini perlu dilakukan modifikasi gugus fungsi pada senyawa induk (asam kumarat) melalui retrosintetik, adapun metode yang digunakan yaitu menggunakan metode reaksi kopling yang lazim dan telah dikemukakan oleh Frederic R. Heck yang lebih lazim dinamakan reaksi kopling Heck dan untuk memodifikasi gugus fungsi lebih mudah diperoleh varian varian baru dengan aktifitas biologis tinggi untuk membunuh sel kanker. Tujuan penelitian ini adalah menggunakan biomaterial berbasis albumin dari ikan gabus dan diaplikasikan untuk obat kanker sehingga biomaterial yang diperoleh mempunyai sifat biologis untuk membunuh sel kanker (merujuk penelitian sebelumnya) sehingga sediaan obat antikanker ini dapat mendukung kesehatan dalam penelitian ini sesuai dengan renstra universitas Jember 2016 – 2020. Berdasarkan kenyataan diatas, maka penelitian dengan judul “PENGEMBANGAN

REKAYASA BIOMATERIAL TURUNAN ASAM KUMARAD BERBASIS PROTEIN ALBUMIN IKAN GABUS (*Ophiocephalus striatus*) SEBAGAI OBAT KANKER” sangat urgen untuk dilaksanakan karena penelitian sesuai dengan RIP Universitas Jember tahun 2016-2020 dan selaras dengan road map IDB serta dapat menimbulkan dampak positif pada bidang kesehatan khususnya pengobatan untuk penderita penyakit kanker darah atau penyakit leukimia. Disamping itu penelitian yang diusulkan juga mampu mendukung tercapainya ” *Key Performance Indicator* ” (KPI) yang ditargetkan oleh universitas Jember khususnya dalam hal meningkatkan jumlah publikasi internasional terindeks SCOPUS dan jumlah hasil karya intelektual (HaKI) berupa paten sederhana. Hasil penelitian ini juga diharapkan mampu memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan ilmu pengetahuan khususnya pengembangan obat antikanker khususnya pengembangan obat kanker . Sebagian dari obat khususnya sediaan obat kanker merupakan bagian dari Program strategis riset unggulan yang telah dikandangkan bagi peneliti Universitas Jember telah mencapai berbagai kemajuan dalam bidang penelitian dan beberapa skim yang telah dicapai dari skim DRPM. Adapun perkembangan penelitian universitas jember selama 3 tahun terakhir berdasarkan tema penelitian salah satu dari 8 bidang penelitian adalah bidang kesehatan dan obat telah mencapai sebanyak 47 judul pada tahun 2015 dan ke 8 bidang penelitian tersebut adalah (1) Pertanian dan pangan, (2) Energi, (3) Transportasi, (4) Teknologi Informasi dan komunikasi, (5) Pertahanan dan Keamanan, (6) Material Maju, (7) Sosial Humaniora. Bertolak dari fungsi penelitian sebagai pengembangan ilmu pengetahuan teknologi dan seni, penelitian di Universitas Jember diarahkan pada pengembangan pada ilmu ilmu dasar dan terapan. Kegiatan penelitian yang diemban Universitas Jember untuk mendukung fungsi tersebut pada 4 bidang rumpun ilmu, yaitu : (1) Rumpun ilmu pertanian, (2) Rumpun Ilmu sosial dan humaniora, (3) Rumpun ilmu MIPA dan keteknikan, dan (4) Rumpun ilmu Kesehatan. Dengan demikian program penelitian Universitas Jember diarahkan untuk memperkuat program program strategis nasional, yang meliputi bidang (1) Pertanian dan pangan, (2) Energi, (3) Transportasi, (4) Teknologi Informasi dan komunikasi, (5) Pertahanan dan Keamanan, (6) Material Maju, (7) Sosial Humaniora. Secara detail, isu strategis dan topik penelitian (1) riset bidang pertanian dan pangan, (2) riset bidang energi, (3) riset bidang transportasi, (4) riset bidang teknologi informasi dan komunikasi, (5) riset bidang pertahanan dan keamanan, (6) Riset bidang kesehatan dan Obat, (7) Riset bidaang Material Maju, (8) Riset bidang sosial dan humaniora

Sedangkan pada penelitian mendukung program IDB sesuai dengan isu strategis untuk memperkuat program program strategi nasional pada butir (6) yaitu *Riset bidang kesehatan dan obat dengan isu strategis dengan tema 2 : "Pengembangan Teknologi Produksi Bahan Baku Obat "* dengan **Topik Penelitian** yaitu pada butir (5) *Riset Penerapan nanoteknologi untuk bidang farmasi.*

Adapun beberapa temuan dalam penelitian yang ditargetkan dari pelaksanaan kegiatan penelitian yang diusulkan adalah:

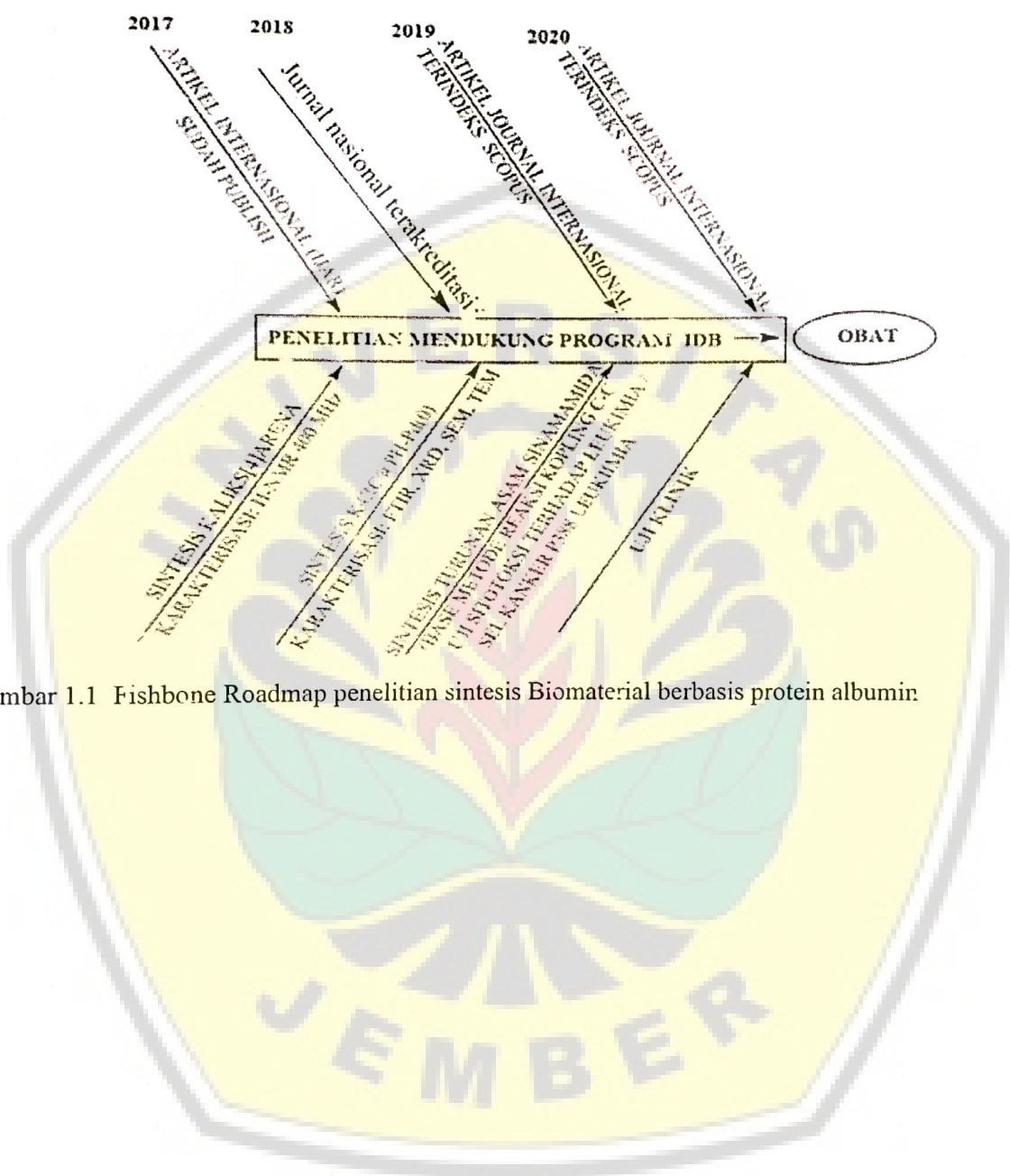
1. Menghasilkan Biomaterial dan dapat diaplikasikan sebagai obat.
2. Menghasilkan metoda untuk pengembangan sediaan obat kanker

Hasil penelitian ini sesuai dengan Rencana Induk Penelitian (RIP) UNEJ yaitu Riset bidang kesehatan dan obat dengan isu strategis pada tema riset pengembangan teknologi produksi bahan baku obat dengan topik penelitian yaitu penerapan nanoteknologi untuk bidaang farmasi, sedangkan pada topik penelitian mendukung program IDB adalah dengan judul "PENGEMBANGAN REKAYASA BIOMATERIAL TURUNAN ASAM KUMARAD BERBASIS PROTEIN ALBUMIN IKAN GABUS (*Ophiocephalus striatus*) SEBAGAI OBAT KANKER. Obat ini diharapkan dapat mengurangi penderita penyakit leukemia di Indonesia.

3. Proses pembuatan obat leukemia melalui proses yang ramah lingkungan. sehingga pengembangannya sesuai dengan Visi Universitas Jember.

Dari hasil temuan temuan diatas, maka luaran penelitian yang dijanjikan dari penelitian yang diusulkan adalah artikel internasional yang dipublikasikan pada journal internasional dan teknologi tepat guna untuk produksi berupa obat antikanker leukemia yang menggunakan bahan baku kimia murni untuk diajukan untuk mendapatkan HaKI berupa paten sederhana. Adapun roadmap untuk penelitian selama 3 tahun seperti pada gambar berikut:



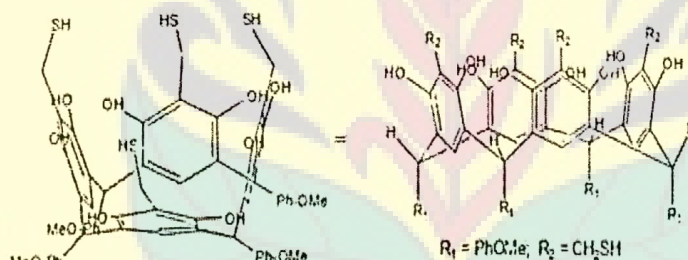


Gambar 1.1 Fishbone Roadmap penelitian sintesis Biomaterial berbasis protein albumin.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kaliks[4]resorcinarena

Kaliksresorcinarena adalah senyawa makrosiklis yang terdiri dari unit-unit fenolik yang dihubungkan oleh jembatan metilen, membentuk rongga hidrofobik yang mampu membentuk kompleks dengan molekul ataupun kation. Kaliksaren berasal dari bahasa Yunani yaitu kaliks berarti pot atau mangkok dan arene menunjukkan jumlah cincin fenolik yang dihubungkan dengan jembatan metilen. Senyawa kaliksarena adalah berbentuk oligomer siklik dari fenol. Senyawa kaliksarena berbentuk oligomer siklik dari fenol dan dapat menerima bermacam-macam bentuk konformasi dan rongga yang bersifat hidrofobik. Kaliksarena dan kaliksresorcinarena adalah senyawa makromolekul dapat ditata ulang atau dimodifikasi dengan mengembangkan gugus fungsi pada cincin aromatik atau pada gugus fenol atau bagian atas "upper rim" dan bagian bawah "lower rim" baik pada kaliksarena atau kaliksresorcinarena seperti pada Gambar 3.1 berikut :

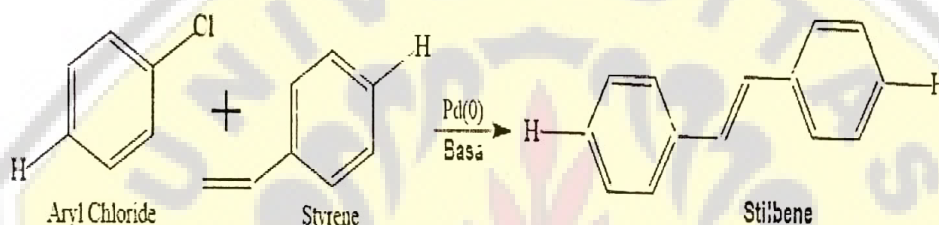


Gambar 2.1 Struktur tetrakis-tiometil-C-4-etoksiphenilkaliks[4]resorcinarena (Utomo, 2012)

Kemutakhiran state of the art yang pertama adalah akan sintesis material baru yaitu suatu senyawa kompleks kalikshidrazine-Palladium yang dapat difungsikan sebagai material katalis untuk reaksi kopling dan diaplikasikan untuk mengkopling karbon-karbon pada reaksi antara senyawa bromo-benzena dan senyawa styren menjadi senyawa steelbeen. Konsep reaksi ini merupakan reaksi kopling yang dikemukakan oleh Frederic R. Heck dan dikenal sebagai reaksi Heck. Sedangkan untuk kemutakhiran yang ke-dua adalah state of the art dalam penelitian ini terletak pada pembuatan turunan asam sinamat menggunakan raw material senyawa bromo-benzena bromo-phenol, dan metil akrilat melalui reaksi kopling karbon-karbon antara bromo-benzene dan metil akrilat yang dikatalisis oleh kompleks ligan kalikshidrazine-Palladium, hasil

kopling akan didapatkan metil sinamat kemudian dihidrolisis akan diperoleh asam sinamat dengan kemurnian tinggi dan dapat diproduksi senyawa sintetik senyawa metil sinamat dari proses ini dapat akan diperoleh sediaan metil sinamat sebagai bahan baku pembuatan obat antikanker sel leukemia dengan melakukan perombakan atau dilanjutkan dengan reaksi amidasi dari uraian diatas merupakan peta jalan peneliti dalam melakukan kegiatan penelitiannya..

Menurut Mohanti, S. et all 2010, dan Zhou, Z. et all, 2012 hasil penelitian tentang reaksi kopling antara senyawa aryl halide dan styrene (alkene) menggunakan katalis palladium dalam kondisi basa diperoleh senyawa stilbene pada reaksi kopling berikut:



Gambar 2.2 reaksi kopling (mizcroki-Heck Reaction )

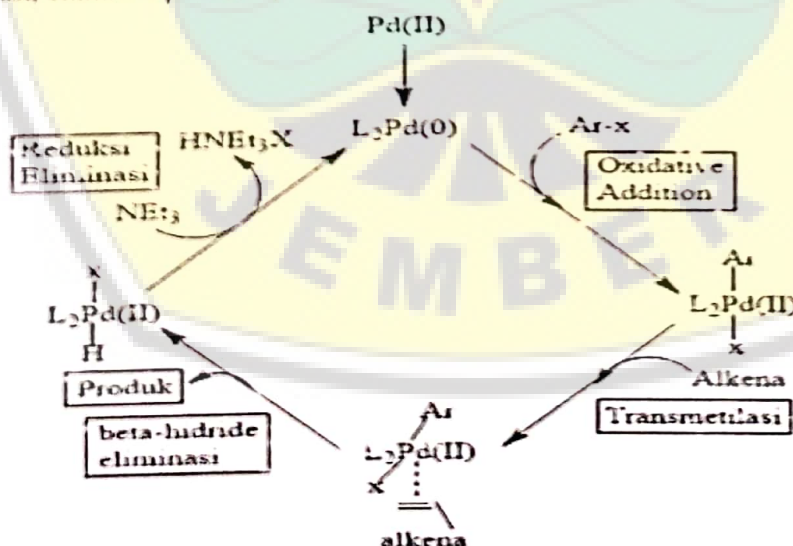
Berdasarkan studi literatur bahwa turunan senyawa asam sinamat dari beberapa tanaman yang memiliki kandungan senyawa metil sinamat adalah *Conocephalum conicum*, *Narcissus jonquilla* L, *Gastrochilus panduratum* Ridl (Bhatia et al., 2007; Muchtaridi et al., 2008). Di Pusat Penelitian Kimia LIPI, senyawa metil sinamat telah berhasil diisolasi secara skala pilot dengan rendemen yang cukup baik sekitar 55% dan kemurnian produk yang tinggi, 99% (Ernawati dan Fairusi, 2013). Oleh karena nya potensi hasil alam yang besar itu dimanfaatkan untuk penelitian dan pengembangan bahan baku obat dengan menggunakan bahan dasar dari alam Indonesia, khususnya dari bahan dasar senyawa metil sinamat (Ernawati et al., 2013). Penelitian di bidang organik sintesis terhadap derivat metil sinamat juga telah berkembang. Asam sinamat merupakan analog dari senyawa metil sinamat. Asam sinamat dan analog alaminya dikenal sebagai pengobatan kanker selama beberapa abad. Banyak senyawa turunan asam sinamat baik itu yang diperoleh secara alami maupun sintetik dievaluasi kemampuannya terhadap sel kanker. Salah satu senyawa sinamamid yang diisolasi dari fermentasi *Streptomyces griseoluteus*, yaitu senyawa 2-Metil sinamid memperlihatkan antiinvasiv atau efek antimetastatik yang signifikan. Pretreatment terhadap maglinan melanoma sel C8161 dan A375M secara in vitro menghasilkan nilai IC50 sebesar 12.5 µg/mL. Sinamik



nitrogen mustard senyawa turunan dari distamycin A yang merupakan vinil analog dari tallimustine A, memperlihatkan aktivitas antileukemia yang sangat baik dan secara signifikan lebih unggul dari tallimustine (De et al., 2011). Keberadaan gugus amidin karena sifat basa yang kuat, diharapkan dapat benar benar terprotonasi dalam kondisi biologis dan mungkin berpengaruh dalam memainkan kunci baik dalam ikatan DNA dan sel atau jaringan bioavailabilitas. Penggantian gugus amidin dengan amidin dasar atau yg bukan akan menyebabkan peningkatan sitotoksitas dalam beberapa kasus, seperti halnya senyawa turunan asam sinamat mustard bisa 20 kali lipat dari senyawa asalnya (Allen et al., 2011; Bahrami et al., 2013; Lanigan et al., 2013). Di sini, kami fokus untuk mensintesis senyawa Noktil sinnamamid dan evaluasi aktivitas sitotoksitasnya terhadap penghambatan sel kanker leukemia P-388

## 2.2 Reaksi Kopling (Mizoroki-Heck Reaction)

Reaksi kopling adalah reaksi kimia yang terkenal ditemukan oleh Heck pada tahun 1972 melalui penelitian independen. Dalam reaksi ini melibatkan reaksi cross-kopling antara suatu organohalida dan alkena, dua spesi ini akan bereaksi dengan adanya katalis Palladium dan basa untuk membentuk senyawa alkena tersubstitusi. Adapun mekanisme reaksi pada reaksi kopling mengikuti pola katalitik siklus palladium meliputi : adisi oksidative, Transmetilasi, eliminasi  $\beta$  hidride, reduksi eliminasi.

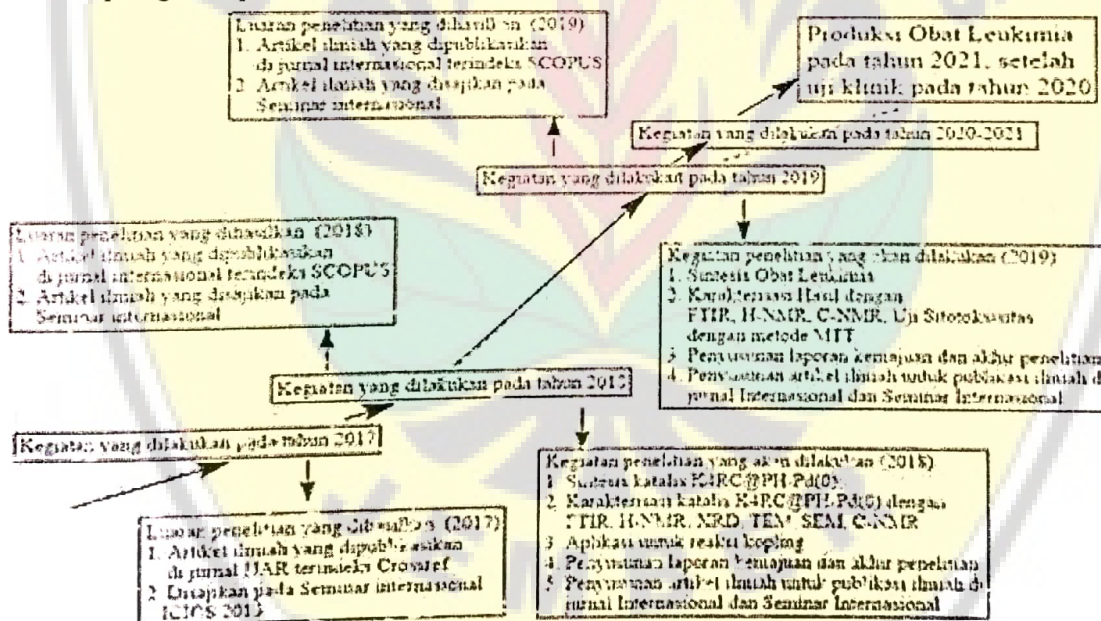


Gambar 2.3 Model reaksi Kopling dengan katalis palladium

## BAB 3. METODE PENELITIAN

Proposal penelitian yang diajukan merupakan penelitian eksperimen berskala laboratorium. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember, Karakterisasi SFM, FTIR dilakukan di Fakultas Farmasi UNEJ. Secara umum kegiatan penelitian yang diusulkan, dilakukan dengan beberapa tahapan (1) Persiapan Bahan Kimia (semua murni for sintesis), (2) Prosedure percobaan melalui modifikasi: (a) Reaksi siklisasi pembentukan Kaliksresorcinaarena, (b) Reaksi eterifikasi, (c) reaksi amidasi, (d) Reaksi pembentukan kompleks kaliksrecorcine-Palladium, (3). Sintesis turunan asam kumarad melalui konsep reaksi kopling dalam kondisi basa, (4) Reaksi Hidrolisis butil-sinamad menjadi asam sinamad, (5) Reaksi amidasi menggunakan protein albumin ikan gabus diperoleh biomaterial turunan asam kumarad (6) Analisa data hasil penelitian, (7) Penusunan Laporan Penelitian Mendukung Program IDB, (8) Penyusunan artikel ilmiah.

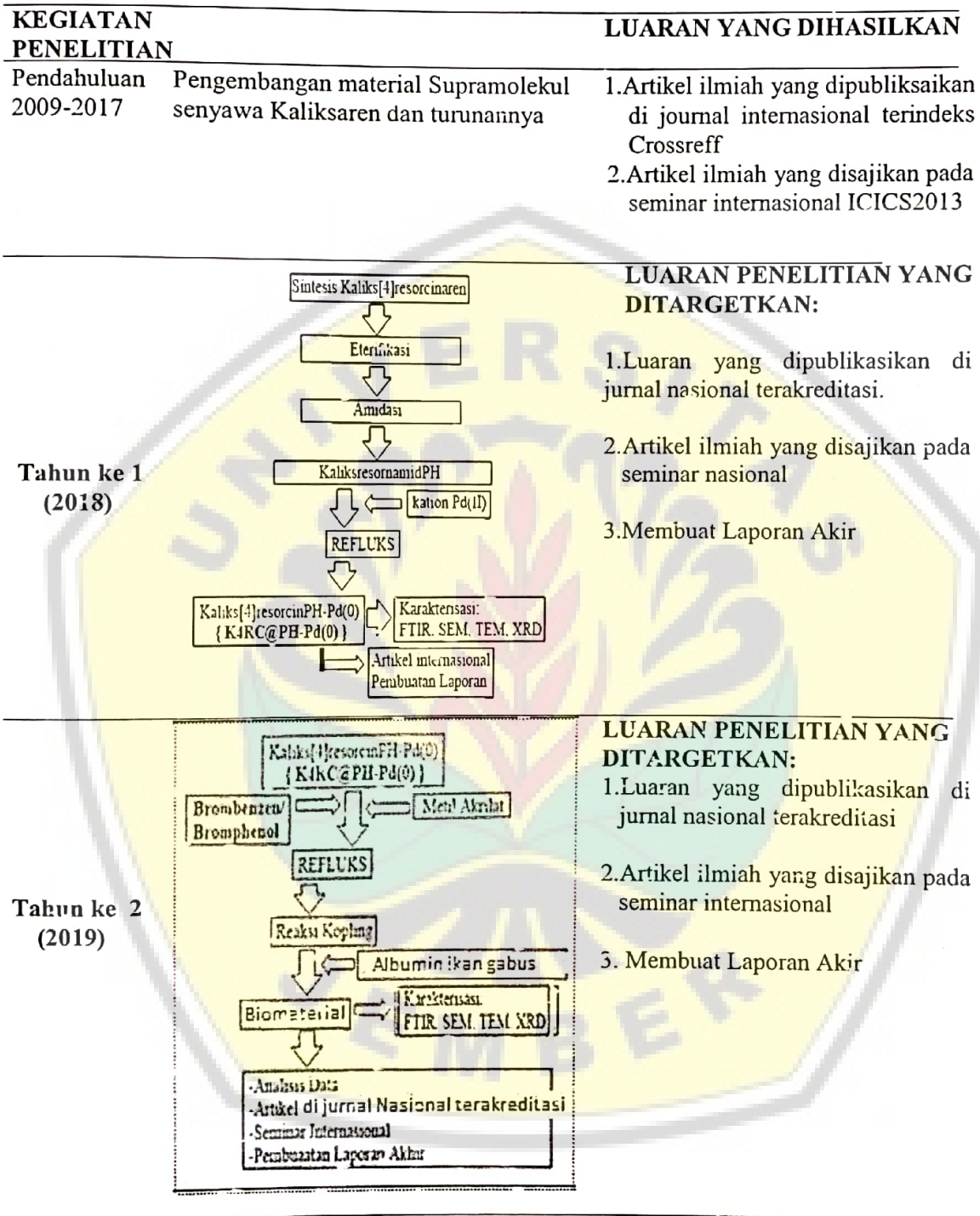
Road map kegiatan penelitian 2018 dan 2021:



Gambar 3.1 Road map penelitian dari ketua tim peneliti yang menggambarkan kegiatan penelitian yang telah dilakukan, kegiatan penelitian tahun 2018-2019 yang diusulkan dan rencana penelitian lanjutan tahun (2020-2021)

### 3.1 BAGAN ALIR PENELITIAN

Bagan alir penelitian yang akan dilakukan untuk mencapai tujuan dan sasaran khusus seperti telah ditetapkan pada Bab I disajikan pada Gambar 3.1



Gambar 3.2 Bagan Alir tahapan penelitian yang akan dilakukan dan luaran penelitian



## 3.2 KEGIATAN PENELITIAN TAHUN ke: I / 2018

Kegiatan penelitian Tahun 2018 merupakan kelanjutan dari penelitian yang telah dilakukan pada tahun-tahun sebelumnya dalam upaya untuk mendapatkan senyawa supramolekul yang mempunyai fungsi lain sebagai katalis, sedangkan banyak peneliti masih melakukan kajian-kajian sebagai adsorben, sedangkan dalam kegiatan penelitian mendukung program IDB ada 5 kegiatan penelitian yaitu (1) Sintesis: C-4-phenylcalix[4]resorcinarena, (2). Sintesis: C-4-pheniltetra(etoksi-karbonil-metoksi)-kaliks[4]resorcinarena. (3) Sintesis: C-4-phenil-tetra(karboksi metoksi)-kaliks[4]resorcinarena, (4) Sintesis: C-4-phenil-tetra(karboksi phenilhidrazine)-kaliks[4]resorcinarena, (5) Sintesis new katalis C-4-phenil-tetra Kaliks[4]resorcinarena-etanaphenilhidrazine-Pd(0) atau K4RC@PH-Pd(0), (6). Uji Aktifitas Katalitik katalis K4RC@PH-Pd(0) pada reaksi kopling antara Bromo-benzena dan styrene. Molekul kompleks K4RC@PH-Pd(0) dapat difungsikan sebagai katalis (khusus pada reaksi kopling yang lazim diaplikasikan sebagai Reaksi kopling Mizoroki-Heck) yaitu dengan mereaksikan brom-benzena dengan styrene dalam suasana basa dan ditambahkan katalis K4RC@PH-Pd(0) serta dengan pemanasan (refluks) akan dihasilkan senyawa asam kumarad. Ke-6 kegiatan pokok penelitian yang akan dilakukan tersebut secara rinci dapat diuraikan secara detail dalam uraian berikut:

1. C-4-phenylkaliks[4]resorcinarena (1) /K4R  
(Utomo, 2007 dan Sarjono, dkk., 1999, Jumina, dkk., 2007)  
Sebanyak 1 mol benzaldehida dan dimasukkan ke dalam labu leher tiga kemudian dimasukkan 1 mol resorcinol sambil dilakukan pengadukan. Larutan campuran dilakukan proses refluks selama 24 jam kemudian didinginkan. Endapan yang terjadi disaring dan dicuci dengan aquadest sampai netral. Endapan kemudian di keringkan dalam oven dengan panas sedang sampai kering. Karakterisasi dilakukan menggunakan FTIR.
2. C-4-phenil-okta(etoksi-karbonil-metoksi)-kaliks[4]resorcinarena (2) /C4ROE (Utomo, 2007 dan Sarjono, dkk., 1999, Jumina, dkk., 2007)

Sebanyak 1 mol senyawa (1) diarturkan dalam kloroform sebanyak 100 mL dan dimasukkan ke dalam labu leher tiga kemudian dimasukkan 0,25 mol ethyl-2-bromoasetat sambil dilakukan pengadukan dan dipanaskan serta ditambahkan 1 gram Kalium Karbonat. Larutan campuran dilakukan proses refluks selama 48 jam kemudian didinginkan. Pelarut

dievaporasi/ diuapkan akan diperoleh endapan dicuci dengan aquadest sampai netral dan dikeringkan sedang sampai kering. Karakterisasi dilakukan menggunakan FTIR, TEM

3. C-4-phenil-okta(karboksi metoksi)-kaliks[4]resorcinarena (3) /C4ROA  
(Utomo, 2007 dan Sarjono, dkk., 1999, Jumina, dkk., 2007)

Sebanyak 1 mol senyawa (2) dilarutkan dalam kloroform sebanyak 100 mL dan dimasukkan kedalam labu leher tiga kemudian dimasukkan 1mL HCL sambil dilakukan pengadukan dan dipanaskan selama 48 jam. kemudian didinginkan. Pelarut dievaporasi/diuapkan akan diperoleh endapan dan dicuci dengan aquadest sampai netral dan dikeringkan sampai kering. Karakterisasi dilakukan menggunakan FTIR, H-NMR 500 MHz, ukuran pori dengan metode TEM

4. C-4-phenil-okta(karboksi phenilhidrazine)kaliks[4]resorcinarena (4) /C4ROPH  
(Utomo, 2007 dan Sarjono, dkk., 1999, Jumina, dkk., 2007)

Sebanyak 1 mol senyawa (3) dilarutkan dalam kloroform sebanyak 100 mL dan dimasukkan kedalam labu leher tiga kemudian dimasukkan 1mL phenilhidrazina sambil dilakukan pengadukan dan dipanaskan selama 48 jam. kemudian didinginkan. Pelarut dievaporasi/diuapkan akan diperoleh endapan dan dicuci dengan aquadest sampai netral dan dikeringkan sampai kering. Karakterisasi dilakukan menggunakan FTIR, H-NMR 500 MHz, XRD, TEM, dan SEM

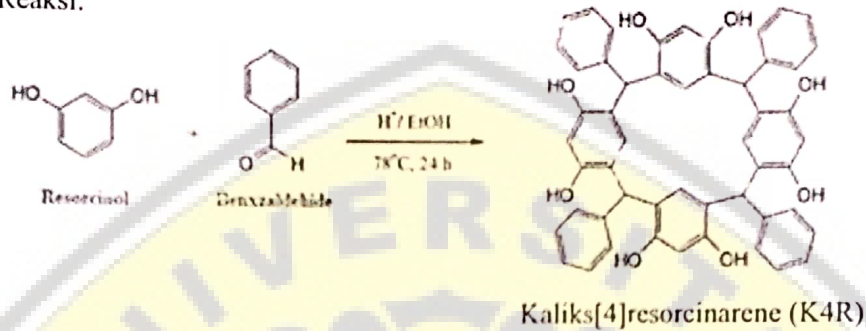
5. C-4-phenil-okta(karboksi-phenilhidrazine-Pd(0))kaliks[4]resorcinarena/C4ROPH-Pd(0)  
(Tajuddin, A., M, et all, 2012)

Panaskan senyawa (4) Sebanyak 0,1 gram dalam air sebagai ligan dilarutkan dalam 100 mL air. dan dimasukkan 0,01 gram Palladium Chloride kedalam 100 mL aquadest labu leher tiga dan dipanaskan selama 3 jam kemudian dimasukkan 1 mL phenilhidrazina sambil dilakukan pengadukan dan dipanaskan selama 48 jam. kemudian didinginkan. Pelarut dievaporasi/diuapkan akan diperoleh endapan dan dicuci dengan aquadest atau dilakukan menggunakan Sentrifus untuk memperoleh endapan hitam

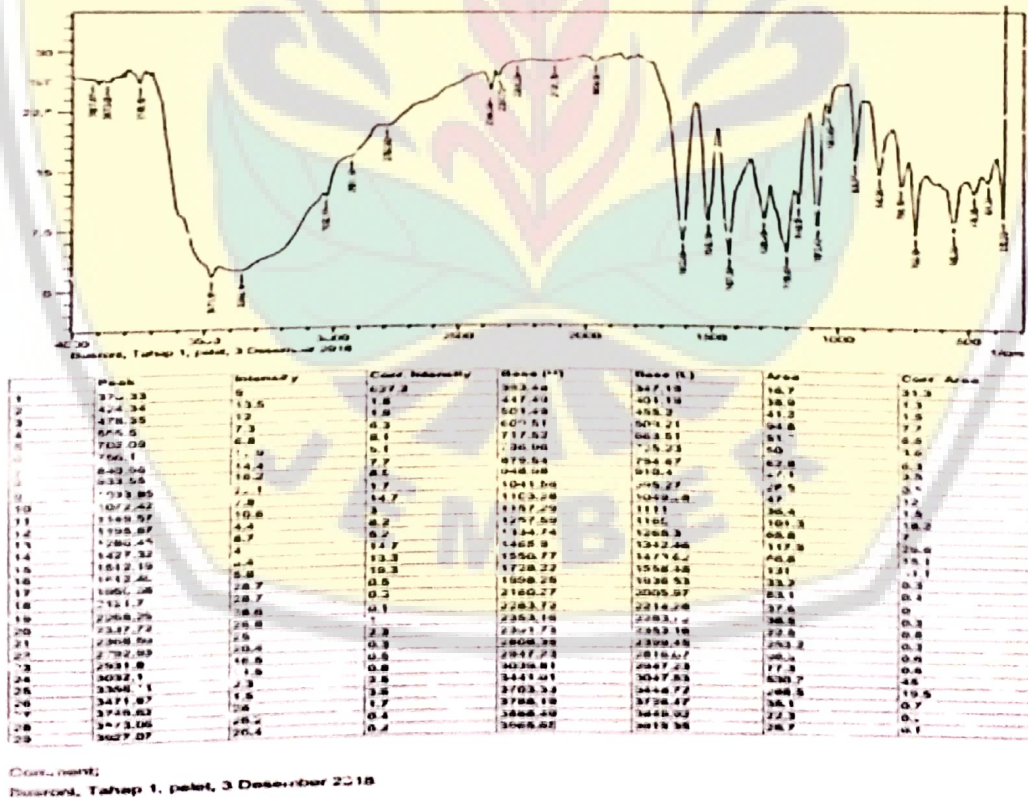
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

IV-1 Sintesis C-4-phenylkalks[4]resorcinarena (1) /K4R  
(Utomo, 2007 dan Sarjono, dkk., 1999, Jumina, dkk., 2007)

Mekanisme Reaksi:



Hasil sintesis diperoleh padatan Kristal berwarna kuning orange, kemudian dikarakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR, data FTIR sebagai berikut.



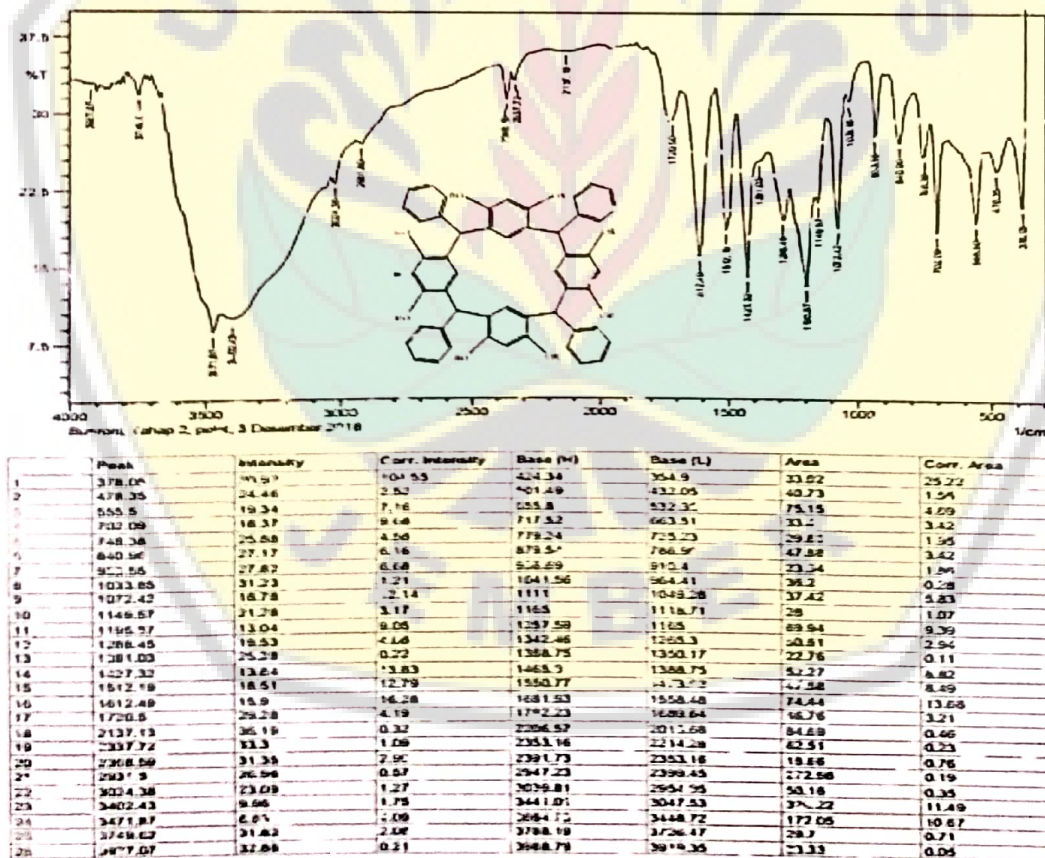
Gambar 4.1 Spektrum FTIR senyawa C-4-phenylkalks[4]resorcinarena (1) /C4R



Pada spektrum FTIR pada gambar 4.1 menjelaskan bahwa senyawa C-4-phenylkalks[4]resorcinarena (K4R) memiliki tanda tanda senyawa yang terbentuk adalah senyawa siklis yaitu terdapat pada daerah serapan pada  $1427,32 \text{ cm}^{-1}$  pada serapan merupakan cirikhas untuk gugus metilen yang tersubsitisi oleh gugus aryl/ phenil dan pada daerah serapan tersebut merupan jembatan metilen dan mencirikan bentuk senyawa siklis. Pada daerah serapan  $3356,14 \text{ cm}^{-1}$  pada daerah ini merupakan daerah serapan untuk gugus hidrosil, pada daerah seapan  $1612,49 \text{ cm}^{-1}$  ini merupakan ciri khas serapan untuk gugus  $\text{C}=\text{C} \text{ sp}_2$  untuk senyawa aryl atau aromatik.

#### IV-2 Sintesis C-4-phenil-okta(etoksi-karbonil-metoksi)-kaliks[4]resorcinarena (2) K4ROA

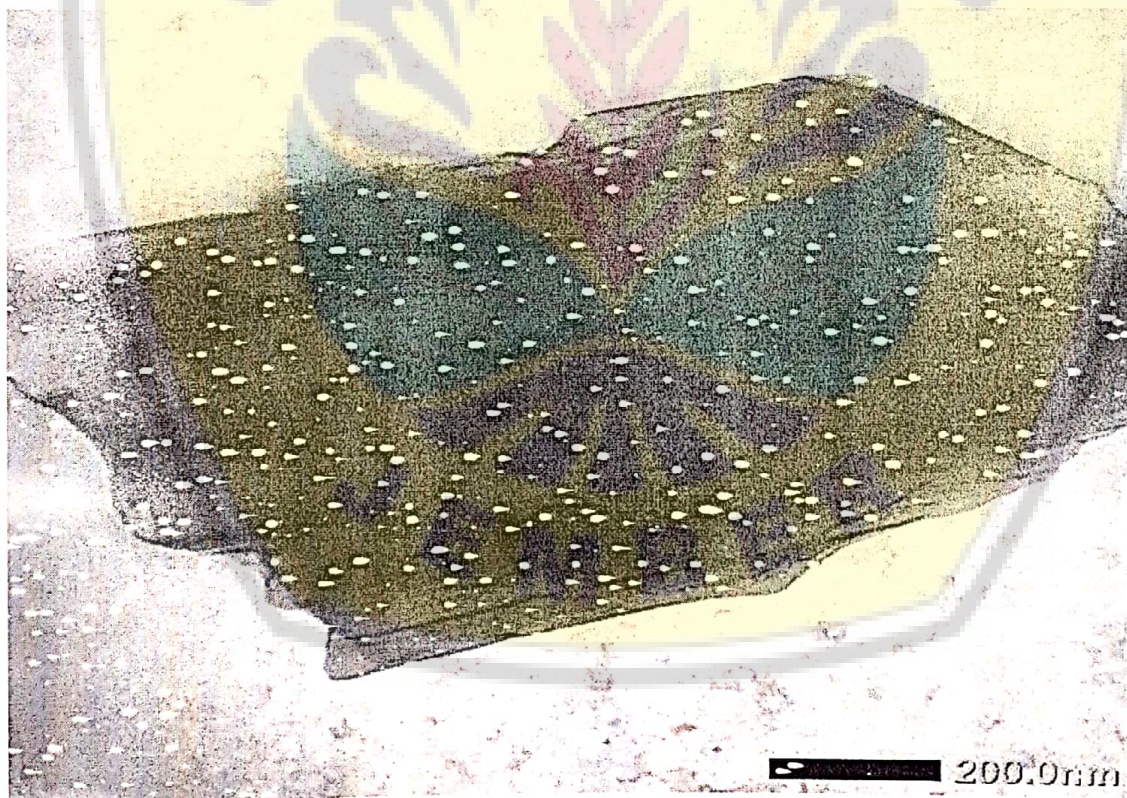
Hasil sintesis diperoleh padatan Kristal berwarna hijau ke abu abuan, kemudian dikarakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR, data FTIR sebagai berikut:



Gambar 4.2 Spektrum FTIR : C-4-phenil-okta(etoksi-karbonil-metoksikaliks[4]resorcinarena (2).....C4ROA

Pada spektrum FTIR pada gambar 4.3 menjelaskan bahwa senyawa C-4-phenil-okta(etoksi-karbonil-metoksikaliks[4]resorcinarena (2) (K4ROA) memiliki tanda tanda senyawa yang terbentuk adalah senyawa siklis yaitu terdapat pada daerah serapan pada  $1427,32\text{ cm}^{-1}$  pada serapan merupakan cirrikhas untuk gugus metilen yang tersubsitusi oleh gugus aryl/ phenil dan pada daerah serapan tersebut merupan jembatan metilen dan mencirikan bentuk senyawa siklis. Pada daerah serapan  $3356,14\text{ cm}^{-1}$  pada daerah ini merupakan daerah serapan untuk gugus hidroksil, pada daerah seapan  $1612,49\text{ cm}^{-1}$  pada daerah tersebut merupakan cirri khas serapan untuk gugus  $\text{C}=\text{C}\text{ sp}_2$  untuk senyawa aryl atau aromatik. dan serapan pada daerah  $1720,5\text{ cm}^{-1}$  merupakan cirri khusus bahwa telah terbentuk reaksi eteifikasi serta telah terjadi reaksi substitusi nukleofilik, pada daerah tersebut merupakan cirri khas serapan untuk gugus ester.

Morfologi senyawa C-4-phenil-okta(etoksi-karbonil-metoksikaliks[4]resorcinarena/K4ROA di lakukan menggunakan TEM akan diperoleh gambaran senyawa dalam ukuran nanometer, hasil analisa menggunakan TEM sebagai berikut :



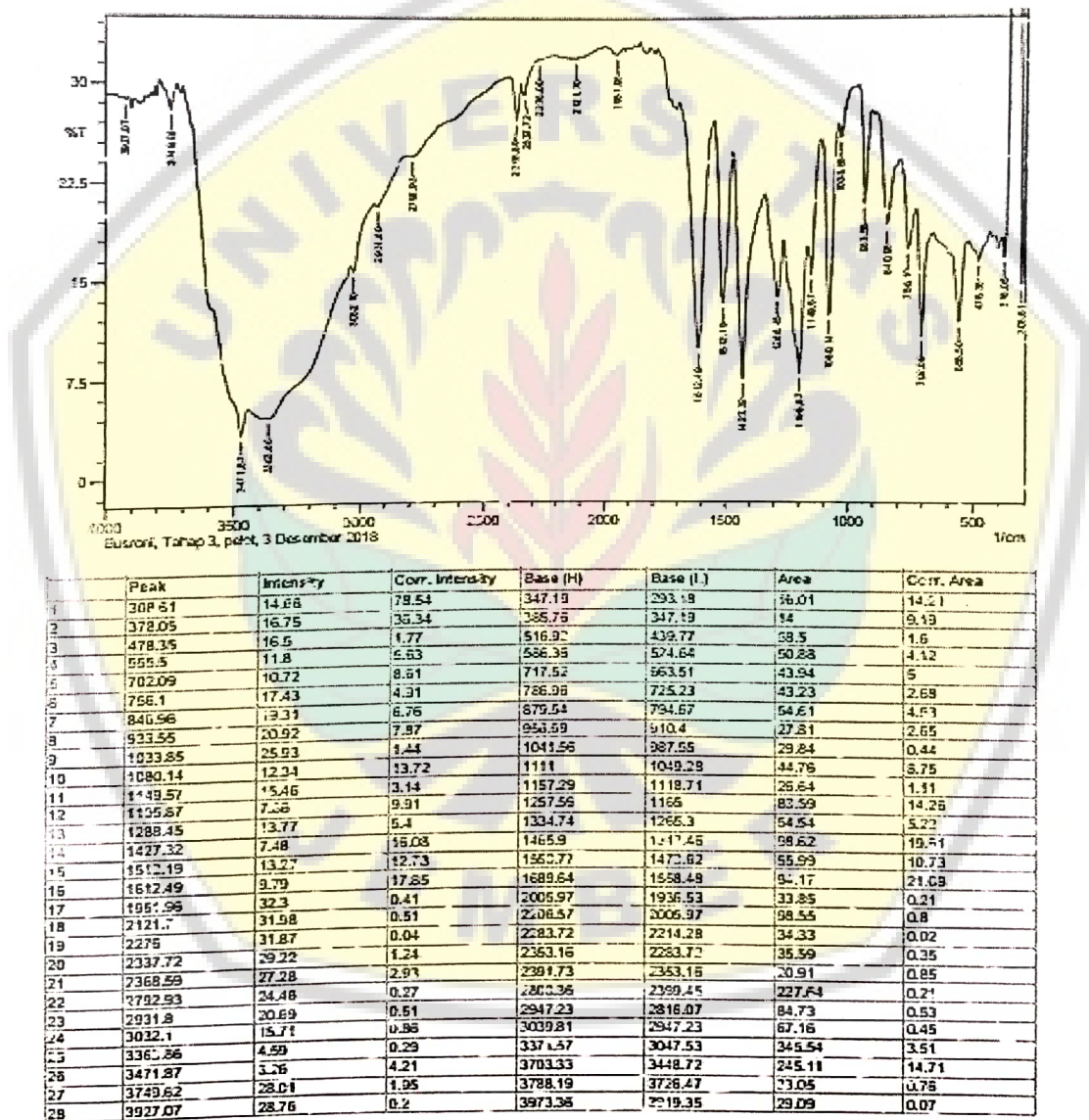
Gambar 4-3 Spektrum TEM senyawa C4ROA



Pada gambar 4-3 terlihat pada ukuran partikel sebesar 200 nm bahwa morfologi senyawa C-4-phenil-okta(etoksi-karbonil-metoksikaliks[4]resorcinarena/ K4ROA dari hasil interpretasi TEM terlihat morfologi senyawa K4ROA mempunyai rongga atau siklis.

**IV-3 Sintesis C-4-phenil-okta(phenilhidrazin)-kaliks[4]resorcinarena (3) C4ROPH**

Hasil sintesis diperoleh padatan kristal berwarna hijau ke abu abuan menjadi kristal coklat muda, kemudian dikarakterissi menggunakan FTIR seperti pada gambar 4.4 berikut:



Gambar 4.4 Spektrum FTIR C-4-phenil-okta(phenilhidrazin)-kaliks[4]resorcinarena (3) (C4ROPH)



Pada spektrum FTIR pada gambar 4.4 menjelaskan bahwa senyawa C-4-phenil-okta(phenilhidrazin)kaliks[4]resorcinarena (3) (C4ROPH) memiliki tanda tanda senyawa yang terbentuk adalah senyawa siklis yaitu terdapat pada daerah serapan pada  $1427,32\text{ cm}^{-1}$  pada serapan merupakan cirikhas untuk gugus metilen yang tersubsitisi oleh gugus aryl/ phenil dan pada daerah serapan tersebut merupan jembatan metilen dan mencirikan bentuk senyawa siklis. Pada daerah serapan  $3356,14\text{ cm}^{-1}$  pada daerah ini merupakan daerah serapan untuk gugus hidroksil, pada daerah seapan  $1612,49\text{ cm}^{-1}$  pada daerah tersebut merupakan cirri khas serapan untuk gugus  $\text{C}=\text{C}\text{ sp}_2$  untuk senyawa aryl atau aromatik. dan serapan pada daerah  $1951,56\text{ cm}^{-1}$  merupakan cirri khusus bahwa telah terbentuk reaksi amidasi serta telah terjadi reaksi substitusi nukleofilik, pada daerah tersebut merupakan cirri khas serapan untuk gugus aamida.

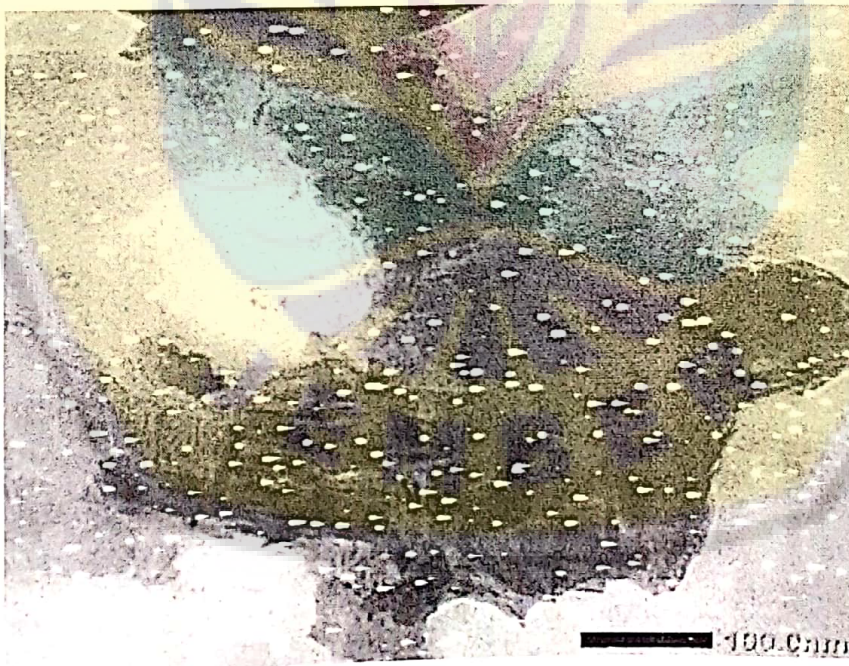
Morfologi senyawa C-4-phenil-okta(phenilhidrazina)kaliks[4]resorcinarena/ C4ROPH di lakukan menggunakan TEM akan diperoleh gambaran senyawa dalam brbagai ukuran partikel sebagai berikut:



Gambar 4-5a Morfologi senyawa C4ROPH dengan ukuran partikel 500 nm



Gambar 4-5b Morfologi senyawa C4ROPH dengan ukuran partikel 200 nm

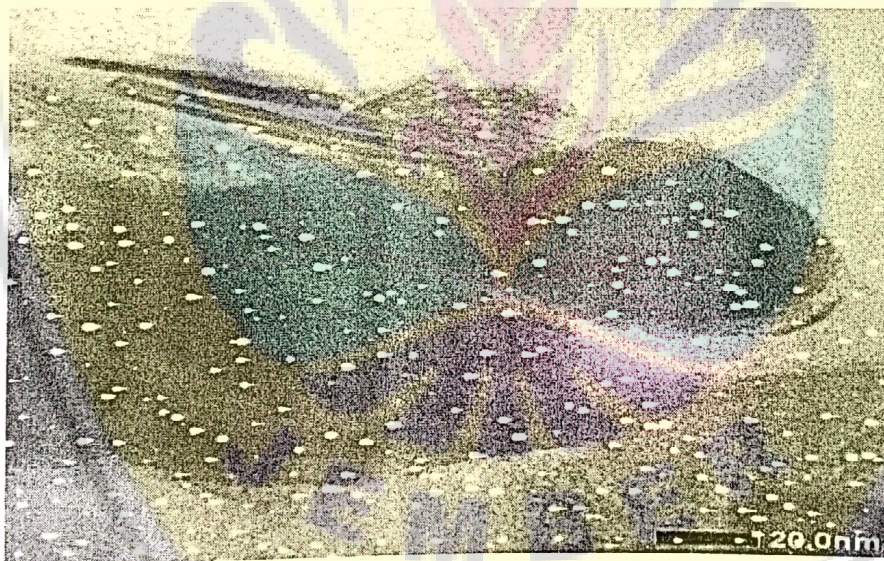


Gambar 4-5b Morfologi senyawa C4ROPH dengan ukuran partikel 100 nm





Gambar 4-5c Morfologi senyawa C4ROPH dengan ukuran partikel 50 nm



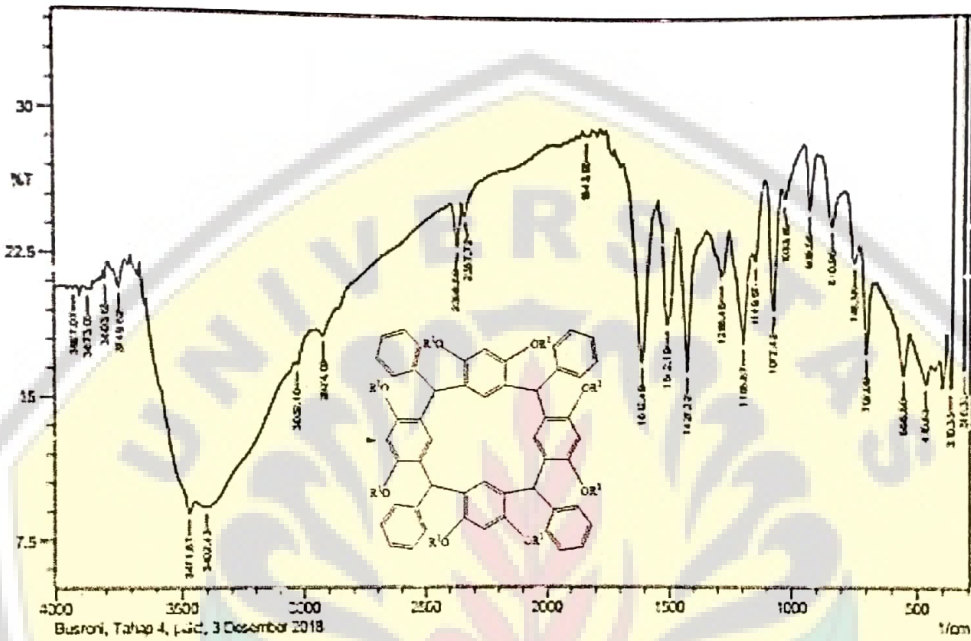
Gambar 4-5d Morfologi senyawa C4ROPH dengan ukuran partikel 20 nm

Pada gambar 4-5a sd 4.5d terlihat pada ukuran partikel sebesar 200 nm, 100 nm, 50 nm dan 20 nm bahwa morfologi senyawa C-4-phenil-okta(phenilhidrazina)kaliks[4]resorcinaarena/ C4ROPH dari hasil interpretasi TEM terlihat morfologi senyawa C4ROPH mempunyai ukuran nanopartikel..



IV-4 Sintesis C-4-phenil-okta(phenilhidrazin)kaliks[4]resorcine-Pd (4) C4ROPH-Pd

Hasil sintesis diperoleh padatan kristal berwarna coklat muda menjadi padatan hitam, kemudian dikarakterisasi menggunakan FTIR dan TEM, (H-NMR 500 MHz masih dalam proses)

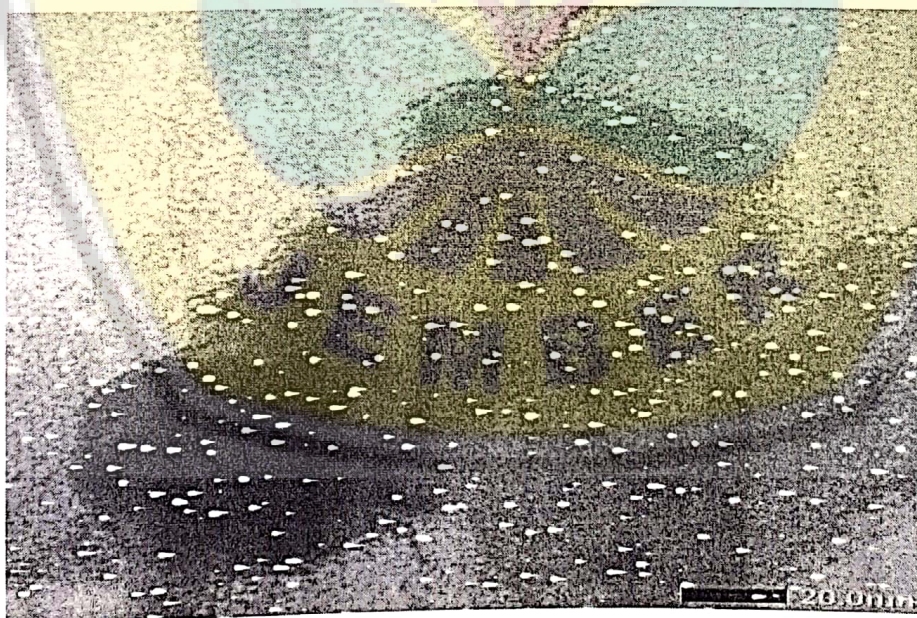


Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	315.33	18.47	40.33	347.19	309.51	14.03
2	370.33	15.52	21.92	378.05	354.9	13.33
3	470.53	15.78	1.39	524.54	447.49	55.93
4	552.5	18.23	2.57	663.51	532.35	54.91
5	702.09	17.39	4.91	725.23	663.51	42.57
6	748.38	22.15	1.71	786.56	732.95	33.95
7	840.95	24.09	2.7	907.59	794.57	63.29
8	833.55	25	3.07	945.98	910.4	22.21
9	1033.85	25.55	0.9	1041.56	956.93	48.95
10	1072.42	19.74	6.52	1111	1049.23	39.23
11	1143.57	22.29	1.58	1165	1118.71	28.53
12	1195.87	18.02	5.09	1257.59	1165	63.94
13	1288.45	21.39	2.38	1350.17	1255.3	54.59
14	1427.32	16.54	7.41	1465.9	1357.89	72.47
15	1512.19	18.99	5.81	1550.77	1471.62	51.22
16	1612.49	17.02	9.09	1629.54	1558.49	85.8
17	1843.95	28.89	0.34	1859.38	1820.8	20.74
18	2337.72	24.71	0.82	2353.15	2005.97	197.27
19	2368.59	23.1	2.24	2391.73	2253.16	23.79
20	2924.09	18.32	0.55	2947.23	2399.45	357.59
21	3032.1	16.9	0.32	3039.91	2354.95	63.19
22	3402.43	9.26	0.95	3441.01	3047.53	360.42
23	3471.87	8.92	1.92	3664.75	3448.72	189.94
24	3749.62	20.59	1.42	3788.19	3726.47	41.23
25	3803.53	21.02	0.79	3834.49	3795.91	25.83
26	3873.08	20.59	0.2	3888.49	3849.52	26.38
27	3927.07	20.91	0.16	3955.65	3919.35	31.67

Gambar 4.6 Spektrum FTIR C-4-phenil-okta(phenilhidrazid)kaliks[4]resorcinaarena-PdNPs .(4) ..... ( C4ROPH-PdNPs )

Pada spektrum FTIR pada gambar 4.6 menjelaskan bahwa senyawa C-4-phenil-okta(phenilhidrazin)kaliks[4]resorcinarena-PdNPs (4) (C4ROPH-PdNPs) memiliki tanda tanda senyawa yang terbentuk adalah senyawa siklis yaitu terdapat pada daerah serapan pada  $1427,32 \text{ cm}^{-1}$  pada serapan merupakan cirikhas untuk gugus metilen yang tersubsitusi oleh gugus aryl/ phenil dan pada daerah serapan tersebut merupan jembatan metilen dan mencirikan bentuk senyawa siklis. Pada daerah serapan  $3356,14 \text{ cm}^{-1}$  pada daerah ini merupakan daerah serapan untuk gugus hidroksildengan konsentrasi berkurang, pada daerah seapan  $1612,49 \text{ cm}^{-1}$  pada daerah tersebut merupakan cirri khas serapan untuk gugus  $\text{C}=\text{C} \text{ sp}_2$  untuk senyawa aryl atau aromatik. dan serapan pada daerah  $1843,96 \text{ cm}^{-1}$  merupakan cirri khusus bahwa telah terbentuk reaksi kompleksasi gugus phenilhidroksil dengan palladium. Indikasi terbentuknya kopleksasi antara ion palladium(II) larutan ini berwarna coklat teh kemudian setelah terjadi kompleksasi akan terbentuk endapan berwarna hitam, artinya telah terjadi reduksi terhadap ion palladium menjadi palladium(0), kemudian dilakukan karakterisasi dengan FTIR seperti pada gambar 4.6

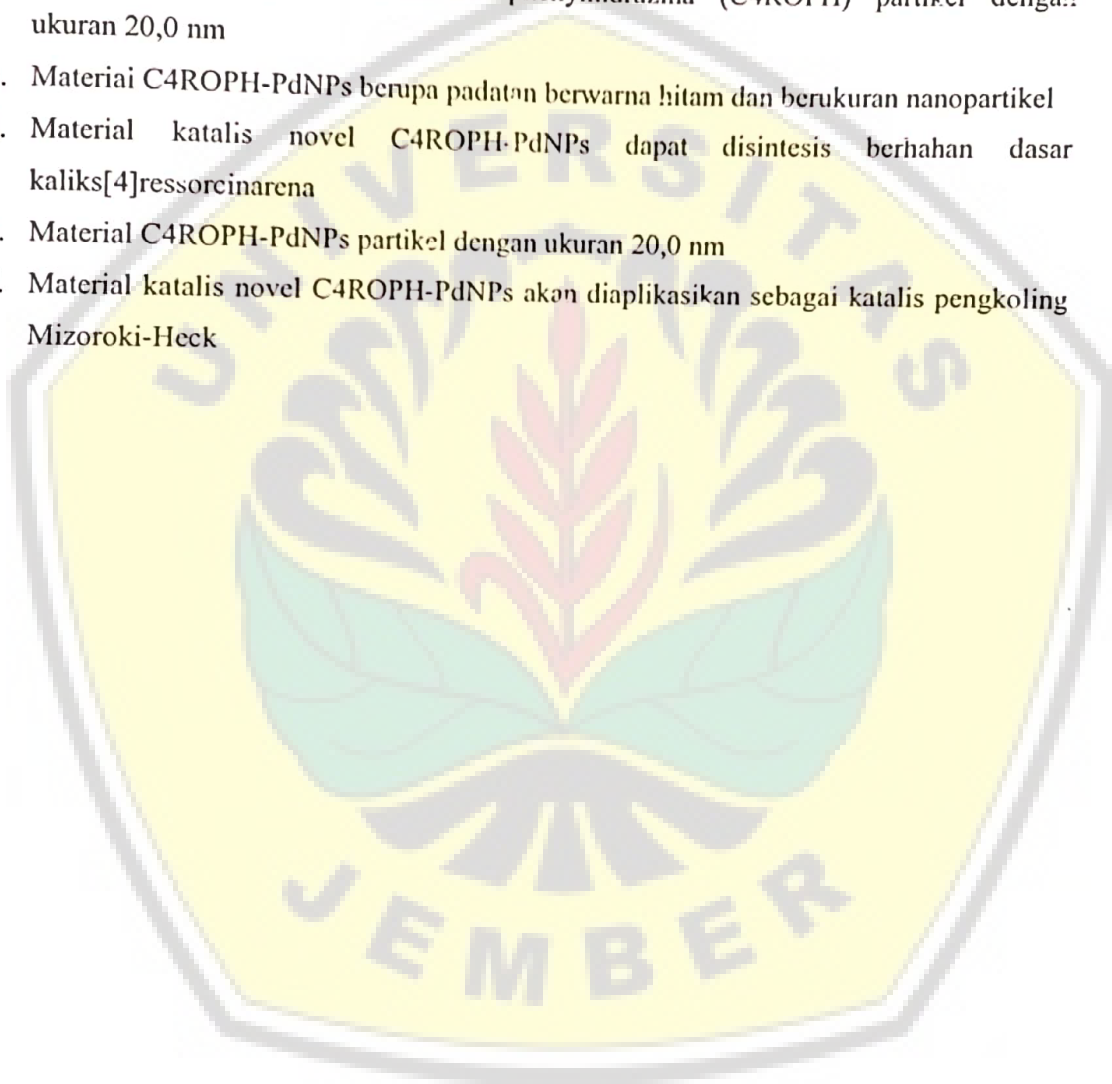
Morfologi senyawa C-4-phenil-okta(phenilhidrazina)kaliks[4]resorcinarena-PdNPs/ C4ROPH-PdNPs di lakukan menggunakan TEM akan diperoleh gambaran senyawa dalam brbagai ukuran partikel sebagai berikut:



Gambar 4.7 Morfologi senyawa C4ROPH-PdNPs dengan ukuran partikel 20 nm

## BAB V Kesimpulan

1. Material katalis C4ROPH-Palladium dapat disintesis berbahan dasar Resorcinol dan benzaldehida
2. Material Kaliks[4]resorcinarena-okta-asetat (C4ROA) partikel dengan ukuran 20,0 nm
3. Material Kaliks[4]resorcinarena-okta-phenylhidrazina (C4ROPH) partikel dengan ukuran 20,0 nm
4. Material C4ROPH-PdNPs berupa padatan berwarna hitam dan berukuran nanopartikel
5. Material katalis novel C4ROPH-PdNPs dapat disintesis berbahan dasar kaliks[4]resorcinarena
6. Material C4ROPH-PdNPs partikel dengan ukuran 20,0 nm
7. Material katalis novel C4ROPH-PdNPs akan diaplikasikan sebagai katalis pengkoling Mizoroki-Heck





PUSTAKA

- Allen CL, Chhatwal AR, Williams JMJ. 2011. Direct amide formation from unactivated carboxylic acids and amines. *R. Soc. Chem.* 5: 666-668.
- Busroni, 2009, Desain of Electrode Ion Selective Base On Azo-calix[4]arene-Membrane: Study Of Develop Potensiometric Sensor (*Desain Elektroda Ion Selektif Berbasis Fungsionalisasi Azo-kaliks[4]arene-Membran: Kajian Pengembangan Sensor Potensiometrik*). *Prosiding Seminar Nasional Penelitian Pendidikan dan Penerapan MIPA-UNY*, Yogyakarta,
- Busroni, Jumina, Sri Juara Santosa, dan Dwi Siswanta, 2013, Synthesis p-tert.butylkaliks[4]arene-Dendrimer G-1 dan Penggunaannya untuk penjerap Kation Logam Berat, *Hibah Doktor*, Universitas Jember
- Busroni, Jumina, Sri Juara Santosa, dan Dwi Siswanta, 2013, Synthesis and Characterization of Mono(carboxy methoxy)-tert butylcalix[4]arenes via In Direct Alkylation *Proceeding International ICICS 2013* *UII-Yogyakarta*, Indonesia.
- Busroni, 2013, Sintesis dan Karakterisasi Monomer-Karboksilat Turunan t.b-Kaliks[4]arene Melalui Reaksi Alkilasi Langsung dan Tidak Langsung, *Seminar Nasional FMIPA-UGM*, Yogyakarta.
- Bahrami K, Khodaei MM, Targhan H, Arabi MS. 2013. Preparation of esters and amides from carboxylic acids and N-formylation of amines promoted by 1,3,5-triazo-2,4,6-triphosphorine-2,2,4,4,6,6-hexachloride (TAPC). *Tetrahedron Lett.* 54(37): 5064– 5068
- Busroni, Dwi Siswanta, Sri Juara Santosa, dan Dwi Siswanta. Jumina, 2017. Study of Pb(II) and Fe(III) Metal Cations Adsorption Into p-Tert.Butyicalix[4]arene As Adsorbent Kinetic Adsorption, *International Journal of Advanced Research (IJAR)*, 5(9). pp 574-580
- Busroni, 2017, Synthesis Turunan Senyawa p-tert.butylkaliks[4]arene dan Penggunaannya Untuk Penjerap kation logam Pb(II) dan Fe(III), *Disertasi*, Program Studi S3 Kimia, Departemen Kimia, FMIPA, UGM, Yogyakarta.
- Bhatia SP, Wellington GA, Cocchiara J, Lalko J, Letizia CS. 2007. Fragrance material review on methyl cinnamate. *Food Chem. Toxicol.* 45: S113–S119.
- Cozzi P, Baraldi PG, Beria I, Caldarelli M, Geroni C, Pennella G, Romagnoli R. 2003. Cinnamoyl distamycin analogous derivatives, process for their preparation and their use as antitumor agents. U.S. Patent 6.596.845 B1, July 22.
- Dali N., dan Dali, A., 2017, Sintesis N-p-Methylbenzil-p-Kumaranida dari Asam p-Kumarat, *Al-Kimia*, vol. 5 Nomor 2

- De P, Baltas M, Bedos-Belval F. 2011. Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents-A Review. *Curr. Med. Chem.* 18: 1672–1703.
- Emawati T, Fairusi D. 2013. Sintesis fenil sinamat dan 4-fenilkroman-2-on dan uji sitotoksitas terhadap sel kanker serviks HeLa. *J. Ilmu Kefarmasian Indones.* 11(2): 202–210.
- Emawati, T., Nurhalimah, N., Minarti, 2017, Sintesis N-Oktilsinamamid dan Aktivitasnya terhadap Sitotoksik Sel Kanker Leukemia P388, *Jurnal Kimia VALENSI: Jurnal Penelitiandan Pengembangan Ilmu Kimia*, 3(2), November 2017, 127-133
- Firdaus, Soekamto, N. H., Umar, U., Dali, S., Makmun dan Agustiningsih, A., 2011, Sintesis derivat senyawa p-kumaramida dan uji bioaktivitas terhadap sel kanker leukimia P388. Laporan Penelitian, FMIPA UNHAS, Makasar.
- Gutsche, C.D., 1989, “*Calixarenes*,” in *Monograph in Supramolecular Chemistry*, J. Stoddart, Ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, Mass, USA
- Istichori, E., 2015, *Kemampuan Zeolit Untuk Menurunkan Konsentrasi Ion Besi dan Mangan Dalam Limbah Cair Tambang*, Departemen Ilmu Tanah Dan Sumberdaya Lahan, Fakultas Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Ilyas, A., 2008, Isolasi dan identifikasi metabolit sekunder dari ekstrak etilsetat kulit akar tumbuhan *Kleinhovia hospital* Linn (paliasa) dan uji toksisitas terhadap *Artemia salina* Leach, Tesis, Program Pascasarjana Unhas, Makasar
- Junina, Sarjono, R.E., Paramitha, B., Hendaryani, I., Siswanta, D., Santosa, S.J., Anwar, C., Sastrohamidjojo, H., Ohto, K., and Oshima, T., 2007, Adsorption Characteristic of Pb(II) and Cr(III) onto C-4-Methoxyphenylcalix[4]resorcinarene in Batch and Fixed Bed Column System, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 54, 1167-1178
- Kongor. A., Panchal, M., Mehta, V., Bhatt, K., Bhagat, D., Tipre, D., and Jain, V. K., 2016, Basketing nanopalladium into calyx[4]pyrrole as an efficient catalyst for Mizoroki-Heck reaction, *Arabian Journal of Chemistry*, King Saud University
- Lanigan RM, Starkov P, Sheppard TD. 2013. Direct synthesis of amides from carboxylic acids and amines using B (OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. *J. Org. Chem.* 78: 4512–4523.
- Muppalla, K., 2007, Functionalization of Resorcinarene and Study of Antimicrobial Activity, *Dissertation*, University of South Florida
- Muchtaridi, Rambia I, Musfiroh I. 2003. Kadar Metil Sinamat dari Batang, Daun dan Rimpang Tumbuhan Laja Gowah (*Alpinia Malaccensis* (Burm f.)) dengan GC/MS. Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.
- Mohanty, S., and Balakrishna, M. S., Suzuki–Miyaura, Mizoroki–Heck carbon–carbon coupling and hydrogenation reactions catalysed by PdII and RhI complexes containing

cyclodiphosphazane cis- $\{t\text{BuNP}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{OMe-o})\}_2$ , *J. Chem. Sci.*, Vol. 122, No. 2, March 2010, pp. 137–142.

Ngama, M., Pandiangan., D., Rumondor, M. J., 2015, UJI POTENSI ANTIKANKER LEUKEMIA EKSTRAK METANOL DAUN *Selaginella delicatula* DAN *Pteris vittata*, *PHARMACON* Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 4 No. 4 NOVEMBER 2015 ISSN 2302 - 2493

Sardjono, R. E., 1999, Sintesis Kaliksarena dari Minyak Adas dan Penggunaannya Sebagai Penjebak Kation Logam Berat, *Tesis*, Program Studi Ilmu Kimia, FMIPA, Program Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Sardjono, R.E., Dwiyantri, G., Aisyah, S., Khoirunnisa, F., 2009, The Synthesis of Calix[4]Resorcinarene From Cassia Oil and Its Application For Solid Phase Extraction of Heavy Metals Hg(II) and Pb(II), *Prosiding Seminar Bersama UKM-ITB VIII*, 23-34

Siswanta, D., 1993, Design and Synthesis of Highly Selective Ammonium Ionophores for an Ion Selective Electrode, *Thesis*, Keio University, Yokohama.

Tajuddin, A. M., Bahron, H., Kasim, K., Ibrahim, W. N. W., 2012, Synthesis and Characterisation of Palladium(II) Schiff Base Complexes and Their Catalytic Activities For Suzuki Coupling Reaction, *The Malaysian Journal of Analytical Science*, vol 16 No.1, pp 79-87

Utomo, S.B., 2007, Sintesis Polipropilkaliks[4]arena dari p-t-Butilfenol Untuk Adsorpsi Pb(II), *Tesis*, Program Studi Ilmu Kimia, FMIPA, Sekolah Pascasarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Zhou, Z., Xie, Y., Du, Z., Hu, Q., and Shi, J., 2012, Highly Regioselective Heck-Mizoroki Reaction Catalyzed by Pd/phosphine ligand in DMSO/[bmim][PF<sub>4</sub>] under microwave irradiation, *ARKIVOC* (vi), pp 164-172



Lampiran lampiran (Foto Kegiatan)

