

SINTESIS SENYAWA KOORDINASI ASTAXANTHIN DENGAN BANTUAN GELOMBANG ULTRASONIK

Rokiy Alfanaar dan Dion Notario

Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Ma Chung, Villa Puncak Tidar N-01
Malang Jawa Timur 65151
E-mail: rokiy.alfanaar@machung.ac.id

Received : 23 September 2017; revised : 29 September 2017; accepted : 2 Oktober 2019

ABSTRAK

SINTESIS SENYAWA KOORDINASI ASTAXANTHIN DENGAN BANTUAN GELOMBANG ULTRASONIK.

Astaxanthin merupakan senyawa turunan karotenoid xantofil yang sangat potensial dalam pengobatan kanker. Salah satu upaya meningkatkan aktivitas anti kanker dari *astaxanthin* adalah dengan menggabungkan senyawa *astaxanthin* dengan ion logam. Upaya sintesis senyawa koordinasi *astaxanthin* dengan ion logam Fe^{3+} , Mn^{2+} , dan Zn^{2+} telah dilakukan dengan bantuan gelombang ultrasonik. Panjang gelombang maksimal senyawa kompleks Mn(II)-Astaxanthin adalah 473 nm, Fe(III)-Astaxanthin adalah 355 nm, dan Zn(II)-Astaxanthin adalah 473 nm. Hasil FTIR menunjukkan munculnya gugus fungsi khas *astaxanthin* pada semua kompleks dan munculnya serapan pada 535 cm^{-1} , untuk kompleks Mn(II)-Astaxanthin, 397 cm^{-1} untuk Fe(III)-Astaxanthin, dan 535 cm^{-1} untuk Zn(II)-Astaxanthin yang mengindikasikan adanya ikatan logam dengan atom donor dari *Astaxanthin*.

Kata Kunci : *Astaxanthin*, senyawa koordinasi, ultrasonik

ABSTRACT

ULTRASONIC ASSISTED SYNTHESIS OF ASTAXANTHIN COORDINATION COMPOUNDS. *Astaxanthin is a derivative compound carotenoids xantofil a very potential in the treatment of cancer. One of the efforts to increase the anticancer activity of Astaxanthin is by combining astaxanthin compounds with metal ions. The effort of ultrasonic assisted synthesis of coordination compounds with Fe^{3+} , Mn^{2+} , and Zn^{2+} metal ions astaxanthin has been done. The maximum wavelengths of Mn (II)-Astaxanthin is 473 nm, Fe (III)-Astaxanthin is 355 nm, and Zn (II)-Astaxanthin is 473 nm. FTIR results show the emergence of typical functional groups astaxanthin on all complex and the emergence of absorption at 535 cm^{-1} , for a complex of Mn (II)-Astaxanthin, 397 cm^{-1} for Fe (III)-Astaxanthin, and 535 cm^{-1} for Zn (II)-Astaxanthin that indicates a metallic bond donor atom of Astaxanthin.*

Keywords : *Astaxanthin*, coordination compound, ultrasonic

PENDAHULUAN

Astaxanthin merupakan senyawa turunan karotenoid xantofil yang sangat potensial dalam pengobatan kanker. Saat ini telah diketahui bahwa molekul *astaxanthin* mampu menurunkan ekspresi Rad51 dengan cara menginaktivasi AKT kinase dan lebih jauh lagi meningkatkan aktivitas sitotoksik mitomisin-C terhadap sel NSCLC atau *non-small cell lung cancer cells* (Ko et al. 2016). Selain itu, *astaxanthin* dapat menghambat aktivasi NF B dan COX-2 yang mengakibatkan apoptosis pada sel kanker (Nagendraprabhu and Sudhandiran 2011). Meskipun memiliki aktivitas antikanker yang cukup menjanjikan, namun masih dapat

dilakukan upaya peningkatan aktivitas antikanker *astaxanthin* dengan melakukan rekayasa.

Aktivitas antikanker dapat ditingkatkan salah satunya dengan melakukan kompleksasi dengan logam. Sebagai contoh, kompleksasi antara Mn^{2+} dan emodin terbukti meningkatkan aktivitas emodin bahkan lebih besar daripada cisplatin (Yang et al. 2014). Selain itu, pada penelitian yang lain dilaporkan bahwa kompleks antara tembaga dengan 2-hidroksi-3-(hidroksimino)-4-oxopentan-2-ilidena)benzohidrazida mempunyai aktivitas yang lebih besar daripada masing-masing senyawa sebelum dikompleks dan lebih

berpotensi dari pada sorafenib yang telah digunakan secara klinis (El-Tabl et al. 2015). Hal ini diakibatkan adanya efek sinergi antara obat yang mempunyai mekanisme aksi spesifik dan logam mampu berfungsi sebagai katalisator atau koenzim dalam reaksi-reaksi biokimia yang menjaga keseimbangan cairan sel ((Frezza et al. 2010; Jungwirth et al. 2011). Gabungan dua mekanisme aksi antara obat dengan logam mampu menghasilkan efek sinergis dan selanjutnya menghasilkan senyawa kimia dengan aktivitas obat yang lebih baik. Oleh karena itu, dengan menggabungkan *astaxanthin* dengan logam menjadi senyawa kompleks diharapkan terbentuk suatu kombinasi dengan aktivitas antikanker lebih tinggi.

Langkah awal untuk menghasilkan senyawa antikanker dengan bahan *astaxanthin* adalah dengan melakukan studi sintesis. Salah satu alternatif studi sintesis adalah dengan menggunakan bantuan gelombang ultrasonik. Gelombang ultrasonik telah berhasil membantu proses sintesis beberapa senyawa koordinasi antara lain $[Zn_3(Oba)_4][Me_2NH_2]_2 \cdot 6DMF \cdot 3H_2O$ (Masoomi et al. 2017). Gelombang suara dapat meningkatkan rasio tumbukan antar spesies kimia sehingga dapat mempengaruhi keberhasilan suatu sintesis kimia.

Bahan dan Metode

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi sediaan obat yang mengandung *astaxanthin* yaitu Astina® dan Astin Force® yang tersedia secara komersial, Etanol 96%, Metanol, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ dan $Zn(Ac)_2$. Peralatan yang digunakan spektrofotometer BlueStar series, FTIR Jasco 6800, ultra-sonikator dan alat-alat gelas.

Metode

Ekstraksi Astaxanthin

Ekstraksi *astaxanthin* dilakukan terhadap serbuk Astina dan Astin Force. Sejumlah serbuk yang setara dengan 4 mg *astaxanthin* dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL kemudian ditambahkan dengan etanol sampai tanda kalibrasi. Campuran ini disonikasi dengan kekuatan 21 KHz. Pada interval waktu 5 menit – 40 menit dilakukan pengukuran absorbansi dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 475 nm.

Preparasi Senyawa Kompleks Astaxanthin dengan Ion Logam

Senyawa kompleks *astaxanthin* disiapkan dengan ion logam Fe^{3+} , Mn^{2+} , dan Zn^{2+} dari logam $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, dan Zn-asetat. *Astaxanthin* dilarutkan dalam etanol kemudian direaksikan dengan masing-masing logam pada perbandingan mol 1:1. Reaksi dilakukan dengan bantuan gelombang suara (ultrasonikasi) pada kekuatan 50% selama 20 menit pada suhu kamar.

Analisa senyawa kompleks astaxanthin dengan spektroskopi uv-vis

Senyawa kompleks *astaxanthin-Fe*, *astaxanthin-Zn* dan *astaxanthin-Mn* yang telah disiapkan diukur serapannya pada panjang gelombang 300 nm - 600 nm untuk mendapatkan pola spektrum dan panjang gelombang maksimum.

Analisis gugus fungsi senyawa kompleks astaxanthin dengan FTIR

Astaxanthin dan kompleks *astaxanthin* diukur menggunakan FTIR dengan metode ATR. Pengukuran dilakukan pada bilangan gelombang 350 cm^{-1} - 4000 cm^{-1} .

Hasil dan Pembahasan

Astaxanthin merupakan senyawa organik yang terdiri dari dua buah sistem cincin terminal yang terhubung melalui gugus poliena (Gambar 1). Struktur molekul yang banyak mengandung atom karbon ini mengakibatkan *astaxanthin* bersifat sangat non-polar ($\log K_{ow} = 13,27$). Ikatan rangkap terkonjugasi pada molekul *astaxanthin* memberikan kemampuan menyerap sinar tampak pada panjang gelombang maksimal pada sekitar 476 nm dalam pelarut etanol dan berwarna merah ((Buchwald and Jencks 1968; Information, n.d.).

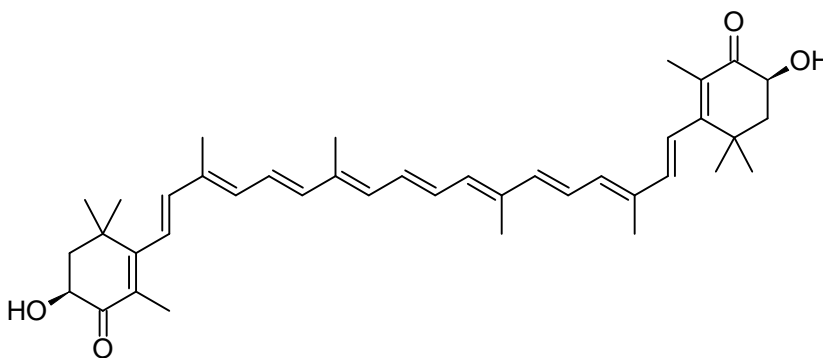
Astaxanthin dapat diekstraksi dengan pelarut etanol dari dalam serbuk farmasetis dengan bantuan gelombang suara. Pada kondisi percobaan ini, diperlukan waktu sekitar 20 menit untuk mengekstraksi *astaxanthin* secara optimal dari dalam serbuk. Selain itu, diketahui bahwa dalam sediaan Astin Force® dapat diperoleh *astaxanthin* dengan serapan yang lebih besar daripada sediaan Astina® (Gambar 2) sehingga digunakan Astin Force® dalam langkah selanjutnya.

Sintesis Fe^{3+} dengan *astaxanthin* menghasilkan perubahan warna larutan. Larutan *astaxanthin* dalam etanol yang semula berwarna merah mengalami perubahan warna menjadi kuning setelah dicampur dengan Fe^{3+} (Gambar 3). Warna yang diperoleh mengindikasikan terjadinya reaksi antara ion Fe^{3+} dengan *astaxanthin*. Kestabilan ion logam dan *astaxanthin* cukup tinggi, dikarenakan terdapat kesetimbangan yang mengakibatkan

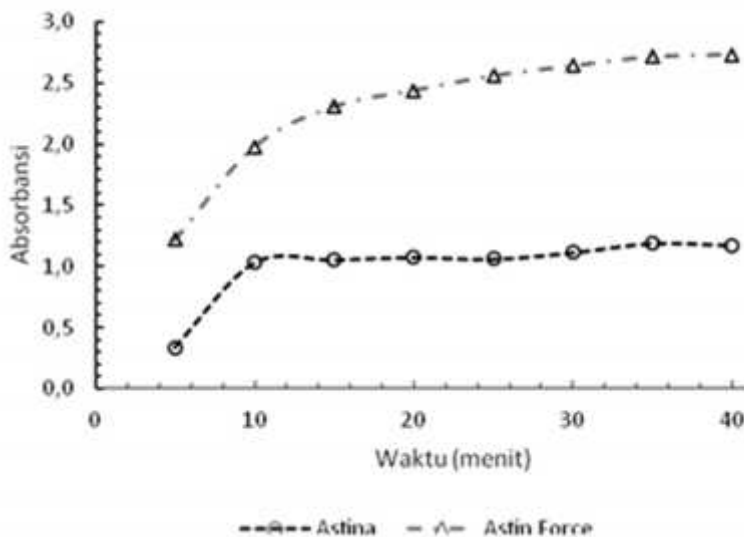
naiknya kesetimbangan kompleks dalam larutan (Polyakov et al. 2010) (Gambar 4). Lebih jauh lagi, terjadi perubahan pola serapan pada spektrum UV-Vis di mana intensitas sinar yang diserap oleh larutan astaxanthin-Fe menjadi lebih besar daripada *astaxanthin* itu sendiri (Gambar 5). Perubahan intensitas sinar disebabkan terbentuknya interaksi *d-d* pada senyawa Fe^{3+} dengan *astaxanthin* yang mampu mempengaruhi sinar yang diserap. Fe^{3+} yang memiliki konfigurasi elektron $[Ar] 3d^5$ memungkinkan adanya

elektron tak berpasangan pada orbital *d* yang menyebabkan adanya interaksi *d-d*.

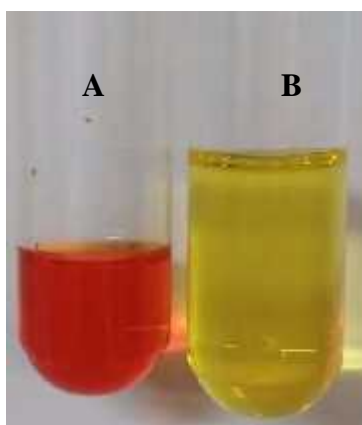
Hasil berbeda terjadi pada larutan hasil sintesis Mn^{2+} dengan *astaxanthin* dan Zn^{2+} dengan *astaxanthin*. Pada larutan hasil sintesis dengan ion Mn^{2+} dan Zn^{2+} tidak terjadi perbedaan warna dengan larutan *astaxanthin* dan diperkuat dengan data selisih λ_{maks} sebesar 2 nm. Selisih λ_{maks} memiliki kemiripan dengan hasil sintesis dengan ion logam Cu^{2+} (Shuaith 2015).



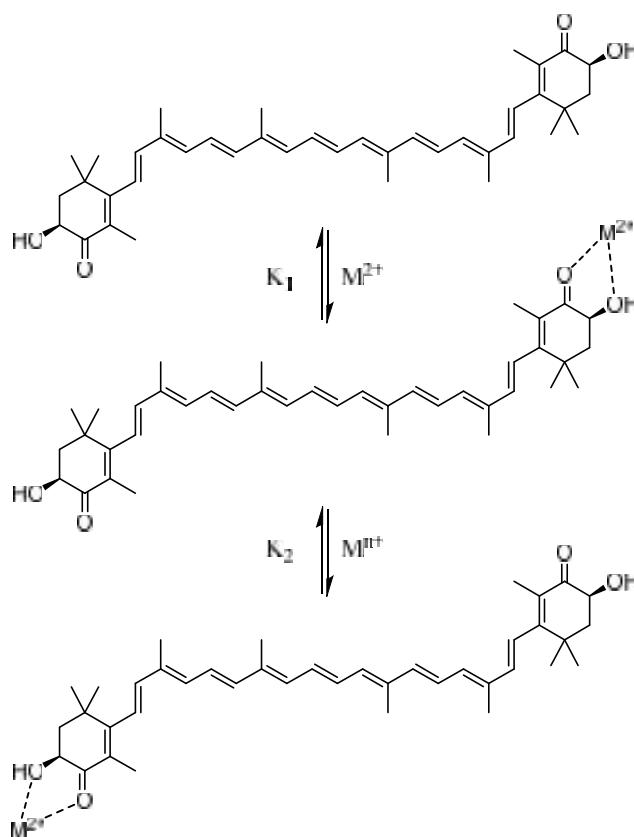
Gambar 1. Struktur Molekul *Astaxanthin*



Gambar 2. Profil Absorbansi vs Waktu pada Ekstraksi Astaxanthin dengan Bantuan Gelombang Ultrasonik 21 KH pada 475 nm



Gambar 3. Ekstrak Etanolik *Astaxanthin* (A, merah) dan Campuran *Astaxanthin*-Fe (B, kuning)



Gambar 4. Ilustrai Efek Keseimbangan pada Stabilisasi Kompleks *Astaxanthin* dengan Logam (Polyakov et al. 2010)

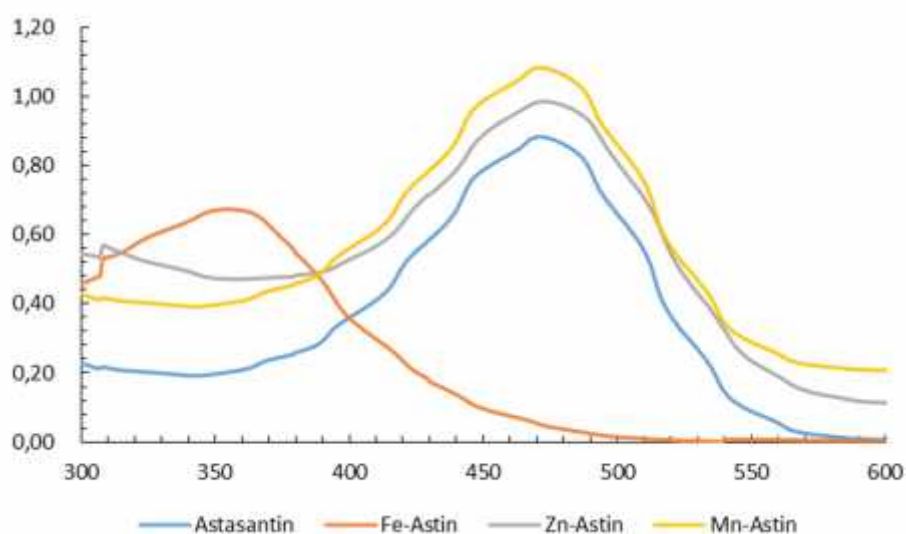
Tabel 1. Panjang gelombang maksimal *astaxanthin* dan hasil sintesis dengan ion logam

Sampel	maks (nm)	maks
<i>Astaxanthin</i>	475	-
Fe(III)- <i>astaxanthin</i>	355	120
Mn(II)- <i>astaxanthin</i>	473	2
Zn(II)- <i>astaxanthin</i>	473	2

Perubahan warna secara teoritik dapat dijelaskan dengan interaksi *d-d* dimana berdasarkan muatannya ion Fe^{3+} memiliki jumlah elektron pada orbital *d* sebanyak 5. Adanya orbital kosong pada orbital *d* menyebabkan interaksi *d-d* dapat berlangsung. Perpindahan elektron ini akan menghasilkan energi dengan panjang gelombang tertentu yang akan menghasilkan warna bagi larutan. Pada ion Fe^{3+} terlihat berdasarkan Gambar 3 bahwa terdapat perbedaan warna. Pada Gambar 5 disajikan

spektra UV/Vis *Astaxanthin* dengan Fe^{3+} , Zn^{2+} , dan Mn^{2+} . Perubahan warna pada kompleks Fe^{3+} didukung dengan pergeseran panjang gelombang dari 475 nm menjadi 355 nm. Pola yang berbeda terdapat pada Mn^{2+} dan Zn^{2+} dimana tidak terjadi perubahan panjang gelombang yang signifikan. Tidak berubahnya panjang gelombang secara signifikan pada kompleks tersebut berkesesuaian dengan sintesis kompleks *astaxanthin* saat menggunakan metode refluks untuk ion logam bivalen yang hanya memberi sedikit pergeseran panjang gelombang (Shuaith 2015).

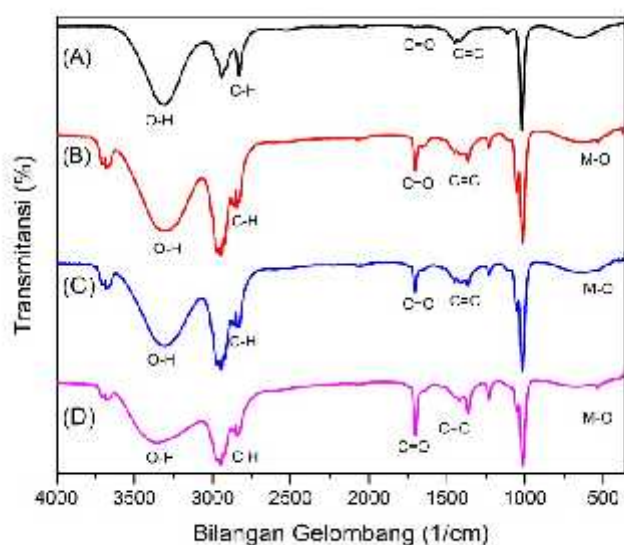
Astaxanthin dan kompleks *astaxanthin* dianalisis menggunakan FTIR dengan metode ATR untuk mempelajari gugus fungsi yang terbentuk. Terlihat pada Tabel 2, gugus fungsi karakteristik *astaxanthin* yaitu C-H, C=C, C=O, dan O-H muncul pada Gambar 6 A. Gugus fungsi *astaxanthin* juga nampak pada hasil sintesis dimana setiap hasil sintesis menunjukkan gugus fungsi C-H, C=C, C=O, dan O-H yang mengindikasikan terdapat *astaxanthin* sebagai ligan senyawa kompleks. Ikatan antara ion logam yang terjadi terlihat pada bilangan gelombang 535 nm untuk kompleks Mn(II) dan Zn(II) serta 533 nm untuk kompleks Fe(III).



Gambar 5. Spektra UV/Vis *Astaxanthin* dan Hasil Sintesis dengan Ion Logam

Tabel 2. Bilangan gelombang *astaxanthin* dan hasil sintesis dengan ion logam

Vibrasi Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (1/cm)			
	Astaxanthin	Mn(II)-Astaxanthin	Fe(III)-Astaxanthin	Zn(II)-Astaxanthin
C-H	655, 2942	653, 2947	656, 2945	670, 2948
C=C	1449	1454	1454	1455
C=O	1708	1703	1704	1701
O-H	3308	3307	3308	3366
M-O	-	535	533	535



Gambar 6. Spektra FTIR (A) Astaxanthin, (B) Mn(II)-Astaxanthin, (C) Fe(III)-Astaxanthin, dan (D) Zn(II)-Astaxanthin

Kesimpulan

Sintesis senyawa koordinasi dengan ion pusat Mn^{2+} , Fe^{2+} dan Zn^{2+} dengan ligan *astaxanthin* telah berhasil dilakukan dengan bantuan gelombang sonikasi berdasarkan pembentukan vibrasi ikatan logam dengan oksigen sesuai spektrum FT-IR. Berdasarkan spektra UV-Vis terjadi pergeseran panjang gelombang maksimal pada kompleks Fe^{3+} sebanyak 120 nm dan berdasarkan spektra FTIR disimpulkan *astaxanthin* dapat bertindak sebagai ligan dengan indikasi munculnya gugus-gugus karakteristik *astaxanthin* seperti C-H, C=C, C=O, dan O-H pada kompleks hasil sintesis.

Daftar Pustaka

- Buchwald, Manuel, and William P. Jencks. 1968. "Optical Properties of Astaxanthin Solutions and Aggregates." *Biochemistry* 7 (2): 834–43. doi:10.1021/bi00842a042.
- El-Tabl, Abdou Saad, Moshira Mohamed Abd El-Waheed, Mohammed Ahmed Wahba, and Nahla Abd El-Halim Abou El-Fadl. 2015. "Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of New Metal Complexes Derived from 2-Hydroxy-3-(Hydroxyimino)-4-Oxopentan-2-Ylidene)Benzohydrazide." *Bioinorganic Chemistry and Applications* 2015 (II). doi:10.1155/2015/126023.
- Frezza, Michael, Sarmad Hindo, Di Chen, Andrew Davenport, Sara Schmitt, Dajena Tomco, and Q. Ping Dou. 2010. "Novel Metals and Metal Complexes as Platforms for Cancer Therapy." *Current Pharmaceutical Design* 16 (16): 1813–25. doi:10.2174/138161210791209009.
- Information, National Center for Biotechnology. n.d. "Astaxanthin." *PubChem Database*.
- Jungwirth, Ute, Christian R. Kowol, Bernhard K. Keppler, Christian G. Hartinger, Walter Berger, and Petra Heffeter. 2011. "Anticancer Activity of Metal Complexes: Involvement of Redox Processes." *Antioxidants and Redox Signaling*. doi:10.1089/ars.2010.3663.
- Ko, Jen Chung, Jyh Cheng Chen, Tai Jing Wang, Hao Yu Zheng, Wen Ching Chen, Po Yuan Chang, and Yun Wei Lin. 2016. "Astaxanthin Down-Regulates Rad51 Expression via Inactivation of AKT Kinase to Enhance Mitomycin C-Induced Cytotoxicity in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells." *Biochemical Pharmacology* 105: 91–100. doi:10.1016/j.bcp.2016.02.016.
- Masoomi, Mohammad Yaser, Ali Morsali, Peter C. Junk, and Jun Wang. 2017. "Ultrasonic Assisted Synthesis of Two New Coordination Polymers and Their Applications as Precursors for Preparation of Nano-Materials." *Ultrasonics Sonochemistry* 34: 984–92. doi:10.1016/j.ultsonch.2016.06.024.
- Nagendraprabhu, Ponnuraj, and Ganapasam Sudhandiran. 2011. "Astaxanthin Inhibits Tumor Invasion by Decreasing Extracellular Matrix Production and

- Induces Apoptosis in Experimental Rat Colon Carcinogenesis by Modulating the Expressions of ERK-2, NFkB and COX-2." *Investigational New Drugs* 29 (2): 207–24. doi:10.1007/s10637-009-93425.
- Nikolay E., A. Ligia Focsan, Michael K. Bowman, and Lowell D. Kispert. 2010. "Free Radical Formation in Novel Carotenoid Metal Ion Complexes of Astaxanthin." *Journal of Physical Chemistry B* 114 (50): 16968–16977. doi:10.1021/jp109039
- Shuaith, Nasreen. 2015. "Synthesis and Characterisation of Novel Astaxanthin Metal Complexes." Letterkeny Institute of Technology.
- Yang, Li, Jun Tan, Bo Chu Wang, and Lian Cai Zhu. 2014. "Synthesis, Characterization, and Anti-Cancer Activity of Emodin-Mn(II) Metal Complex." *Chinese Journal of Natural Medicines* 12 (12): 937–42. doi:10.1016/S1875-5364(14)60137-0.