

PATEN

PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRIHIDROKSIXANTON DARI ASAM 2-PHENOXYBENZOAT SEBAGAI BAHAN DASAR UNTUK OBAT MALARIA BARU

INVENTOR

AMANATIE , M.Pd.,M.Si

PROF. Dr. JUMINA

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA**

2011

PATEN

DISKALSI

PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI XANTON DARI ASAM 2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA BARU

5

10

15

20

25

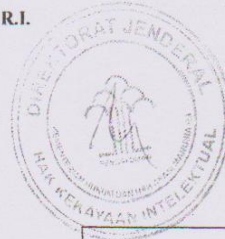
30

35

INVENTOR
AMANATIE, M.Si
Prof.Dr.Jumina
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA

KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA R.I.
DIREKTORAT JENDERAL
HAK KEKAYAAN INTELEKTUAL

dibuat rangkap 4



**Formulir Permohonan
Pemeriksaan Substantif Paten**

Diisi oleh petugas
Tanggal pengajuan :

Dengan ini saya / kami ¹⁾ :
(71) Nama : AMANATIE, M.Si, PROF. DR. JUMINA
Alamat ²⁾ : Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA,
Universitas Negeri Yogyakarta
Warga Negara : Indonesia
Telepon :
NPWP (jika ada) :

Diisi oleh petugas
[]

yang telah mengajukan permintaan paten

Sendiri/melalui Konsultan Paten :
(74) Nama Konsultan Paten : []
Nomor Konsultan Paten : []

dengan :

(65) Nomor permintaan paten : P00 2011 00067 []
(45) Tanggal penerimaan
permintaan paten : 20-01-2011 []
(54) Judul Penemuan : PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-
HIDROKSI XANTON DARI BAHAN DASAR ASAM
2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK
OBAT MALARIA. []

mengajukan permintaan pemeriksaan substantif untuk
permintaan paten tersebut diatas. []

Bersama ini, saya/kami sampaikan :

[X] Biaya pemeriksaan substantif paten sebesar Rp. 2.000.000,00 []
(DUA JUTA RUPIAH)
[] Biaya klaim yang belum dibayar buah @ Rp. []
Sejumlah Rp.
(.....)
[] Kekurangan-kekurangan lain yang rincian ringkasnya tersebut dalam []
lampiran formulir ini.

Yang mengajukan permintaan

Yogyakarta, 22 Februari 2014

Dr Amanatie, M.Pd., M.Si

Lampiran L. Nama Pemohon Paten PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI
KANTON DARI BAHAN DASAR ASAM 2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK
ORAL MALARIA

<p>Nama Pemohon Paten : AMANATIE.M.SI Alamat : Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta Negara : Indonesia Telepon / Fax : Telp. (0274)550839, Fax (0274) 518617 Telepon Rumah/Hp : Telp. (0274)896605, Hp. 08179444737 No. Hp : 25.217.684.7-542.000</p>	
<p>Nama Pemohon Paten : PROF.DR.JUMINA Alamat : Jurusan Kimia FMIPA Universitas Gadjah Mada Negara : Indonesia Telepon / Fax : Telp. (0274)517656 Telepon Rumah/Hp : Hp.08164266148</p>	



yang telah melakukan penelitian dan atas nama para inventor yang terdaftar dengan di bawah ini,
menyatakan dan memohon hak atas invensi berjudul
PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI KANTON DARI BAHAN DASAR
ASAM 2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK ORAL MALARIA
yang telah dilakukannya digabung sebagai PARA INVENTOR
yang telah menyatakan mengalihkan hak atas invensi tersebut kepada
Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta
Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta
Kampus Karangmalang, Dept. Sains, Yogyakarta
(0274) 550839; Fax. (0274) 518617
sesuai dengan kewenangan diwakilkan oleh Ppt. H. Sukarni, Ph.D. selaku Ketua
Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta.

KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA R.I.
DIREKTORAT JENDERAL HAK KEKAYAAN INTELEKTUAL
DIREKTORAT PATEN

Jalan Daan Mogot Km 24 Tangerang 15119
Telepon (021) 5525388, 5524839, 552536 Faksimile (021) 5525366
Laman : <http://www.dgip.go.id>

TANDA TERIMA PERMOHONAN PATEN

Tanggal penerimaan : 20 Januari 2011
Nomor Permohonan : P00201100067
(*) Nama yang mengajukan permohonan paten : AMANATIE, M.Si
Alamat : Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas
Negeri Yogyakarta Indonesia
(**Kategori Invensi : PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI
XANTON DARI BAHAN DASAR ASAM 2-FENOKSI
BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA
Nama Konsultan HKI :
Nomor Konsultan HKI :
(***) Nomor Permohonan Paten : P00201100067


Dokumen yang disampaikan mencakup :

- uraian invensi 10 halaman
 klaim invensi 3 buah
 abstrak,
 gambar invensi 0 buah
 surat kuasa,
 surat pernyataan pengalihan hak atas invensi,
 bukti pemilikan hak atas invensi,
 bukti prioritas dan terjemahannya,
 dokumen (permohonan) paten prioritas dan terjemahannya
 Termasuk Daftar Urutan Nukleotida dan Asam Amino
 sertifikat penyimpanan jasad renik dan terjemahannya.
 dokumen lain (sebutkan) :

Selanjutnya biaya yang telah dibayar sebesar Rp. : 575.000,00

Terbilang : lima ratus tujuh puluh lima ribu rupiah

Mencakup Biaya : Permohonan paten
 Tambahan buah klaim

Kasir,


(T.ENDANG WAHYU. W., SH)
(19730903 199303 2001)

Penerima,

Nyoman Puspawati
(040066592)

Permintaan Paten

Diisi oleh petugas

Tanggal pegajuan : 20 JAN 2011
Tanggal penerimaan :
Nomor permintaan : P00201100067

Penemu/pemegang hak paten saya/kami ¹⁾ Nama : Alamat : Tempat/Negeri : Telepon / Fax : Telepon Rumah/ Hp. : KORPOS	: : AMANATIE, M.Si : Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta : Indonesia : Telp. (0274)550839, Fax (0274) 518617 : Telp. (0274)896605, No. Hp. 08179444737 : 25.217.684.7-542.000	
Apakah permintaan paten/paten sederhana		[V]
Apakah paten merupakan permintaan paten sederhana/PCT dengan nomor		[]
Apakah paten melalui *) Konsultan Paten Nama Badan Hukum ³⁾ : Nama Badan Hukum ²⁾ : Nama Konsultan HKI : Alamat ²⁾ : Nama Konsultan HKI : Telepon/Fax :		[]
Apakah judul penemuan saya/kami adalah : PROSES DAN PRODUK SINTESIS TRI-HIDROKSI XANTON DARI BAHAN DASAR ASAM SINANSINANSIN BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA		[V]
Apakah paten ini merupakan permintaan paten		

KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA R.I.
DIREKTORAT JENDERAL HAK KEKAYAAN INTELEKTUAL
DIREKTORAT PATEN

Jalan Daan Mogot Km 24 Tangerang 15119
Telepon (021) 5525388, 5524839, 552536 Faksimile (021) 5525366
Laman : <http://www.dgip.go.id>

TANDA TERIMA PERMOHONAN PATEN

Tanggal penerimaan : 20 Januari 2011
Nomor Permohonan : P00201100067
(*) Nama yang mengajukan permohonan paten : AMANATIE, M.Si
Alamat : Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas
Negeri Yogyakarta Indonesia
(*) Judul Invensi : PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI
XANTON DARI BAHAN DASAR ASAM 2-FENOKSI
BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA
Nama Konsultan HKI :
Nomor Konsultan HKI :
(*) Nomor Permohonan Paten : P00201100067

Dokumen yang disampaikan mencakup :

- uraian invensi 10 halaman
 klaim invensi 3 buah
 abstrak,
 gambar invensi 0 buah
 surat kuasa,
 surat pernyataan pengalihan hak atas invensi,
 bukti pemilikan hak atas invensi,
 bukti prioritas dan terjemahannya,
 dokumen (permohonan) paten prioritas dan terjemahannya
 Termasuk Daftar Urutan Nukleotida dan Asam Amino
 sertifikat penyimpanan jasad renik dan terjemahannya.
 dokumen lain (sebutkan) :

Selanjutnya biaya yang telah dibayar sebesar Rp. : 575.000,00

Terbilang : lima ratus tujuh puluh lima ribu rupiah

Mencakup Biaya : Permohonan paten
 Tambahan buah klaim

Kasir,


(T.ENDANG WAHYU. W., SH)
(19730903 199303 2001)



Perwakilan Penerima,


(Nyoman Puspawati)
(040066592)

		Diisi oleh petugas
Nama dan kewarganegaraan para inventor :		[]
IRWAN M.Si , warga negara Indonesia RIFFA LUMINA , warga negara Indonesia		
Permintaan paten ini diajukan dengan/tidak dengan *) prioritas ⁴⁾ :		[]
Tgl. penerimaan permintaan Nomor Prioritas		
Dokumen yang dilampirkan ⁵⁾ meliputi :		
<input type="checkbox"/> pernyataan pengalihan hak atas penemuan		[]
<input checked="" type="checkbox"/> pernyataan pengalihan hak atas penemuan		[V]
<input type="checkbox"/> pernyataan hak atas penemuan		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan negara tujuan (DO/EO)		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan dan terjemahannya		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan (permintaan) paten prioritas dan terjemahannya		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan penyimpanan jasad renik dan terjemahannya		[]
<input type="checkbox"/> dokumen lain (sebutkan) :		[]
1. Gambar PLTMH		[]
2. Lampiran nama Pemohon ke 2		[]
Lampiran lain :		
<input type="checkbox"/> pernyataan		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan (14 halaman)		[]
<input type="checkbox"/> pernyataan, gambar nomor dapat <input type="checkbox"/> pernyataan abstrak pada saat dilakukan pengumuman atas <input type="checkbox"/> pernyataan paten (UU No. 14 Tahun 2001)		[]

Demikian permintaan paten ini saya/kami
ajukan untuk dapat diproses lebih lanjut.

SURAT PERNYATAAN PENGALIHAN HAK ATAS INVENSI

TANDA TANGAN DIBAWAH INI KAMI:

AMANATIE, M.Si

Dosen Kimia

Kantor : Jurusan Pendidikan Kimia, Universitas Negeri Yogyakarta

Kampus : Karang Matang, Depok, Sleman, Yogyakarta

Rumahnya : Jalan Parang Klitik No.11 Pandan Pajo, Kulon Progo, Jawa Tengah

No Telp.Rumah (0274) 838905

No Hp. 08178444737



Pemohon

AMANATIE, M.Si

Keterangan :

- 1) Jika lebih dari satu orang maka cukup satu saja yang dicantumkan dalam formulir ini sedangkan lainnya harap ditulis pada lampiran tambahan.
- 2) Adalah alamat kedinasan/surat-menyurat.
- 3) Jika Konsultan Paten yang ditunjuk bekerja pada Badan Hukum tertentu yang bergerak di bidang konsultan paten maka sebutkan nama Badan Hukum yang bersangkutan.
- 4) Jika lebih dari ruang yang disediakan agar ditulis pada lampiran tambahan.
- 5) Berilah tanda silang pada jenis dokumen yang Saudara lampirkan.
- 6) Jika permintaan paten diajukan oleh :
 - lebih dari satu orang, maka setiap orang ditunjuk oleh kelompok/group.
 - Konsultan Paten maka berhak menandatangani adalah Konsultan yang terdaftar di Kantor Paten.

f) Coret yang tidak sesuai

Form No.001/P/HAKI/2000

Tidak boleh diperbanyak dengan foto copy

SURAT PERNYATAAN PENGALIHAN HAK ATAS INVENSI

Yang bertanda tangan dibawah ini, kami:

1. Nama : AMANATIE, M.Si
Pekerjaan : Dosen Kimia *
Alamat : Kantor : Jurusan Pendidikan Kimia FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta
Kampus : Karang Malang, Depok, Sleman, Yogyakarta
Rumah: Jalan.Parang Klitik No 11 Pandan Rejo, Klaten, Jawa Tengah
No Telp.Rumah (0274)896605.
No Hp. 08179444737
e-mail: amanatie_ama@yahoo.com

2. Nama : PROF.DR.JUMINA
Pekerjaan : Guru Besar FMIPA UGM
Alamat : Kantor: Jurusan Kimia F.MIPA UGM
Kampus : Jalan Teknika, Bulak Sumur, Yogyakarta
Telepon / Fax : Telp. (0274)517656
No. Hp. 08164266148.

Dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama para inventor yang bertanda tangan dibawah ini,
para inventor dari invensi berjudul:

PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI XANTON DARI BAHAN DASAR
2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA

dan untuk selanjutnya disebut sebagai **PARA INVENTOR**

Demikian ini menyatakan mengalihkan hak atas invensi tersebut diatas kepada:

Nama : Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta
Alamat : Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta
Kampus Karangmalang, Depok, Sleman, Yogyakarta
Telp/fax : (0274) 550839; Fax. (0274) 518617

Dalam hal ini sesuai dengan kewenangan diwakilkan oleh Prof.H.Sukardi, Ph.D, selaku Ketua
Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta.

SURAT PERNYATAAN PENGALIHAN HAK ATAS INVENSI

BERTANDA TANGAN DIBAWAH INI, KAMI:

1. Nama : AMANATIE, M.Si
Pekerjaan : Dosen Kimia *
Alamat : Kantor : Jurusan Pendidikan Kimia FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta
Kampus : Karang Malang, Depok, Sleman, Yogyakarta
Rumah: Jalan.Parang Klitik No 11 Pandan Rejo, Klaten, Jawa Tengah
No Telp.Rumah (0274)896605.
No Hp. 08179444737
e-mail: amanatie_ama@yahoo.com

2. Nama : PROF.DR.JUMINA
Pekerjaan : Guru Besar FMIPA UGM
Alamat : Kantor: Jurusan Kimia F.MIPA UGM
Kampus : Jalan Teknika, Bulak Sumur, Yogyakarta
Telepon / Fax : Telp. (0274)517656
No. Hp. 08164266148.

Dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama para inventor yang bertanda tangan dibawah ini,
para inventor dari invensi berjudul:

**PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI XANTON DARI BAHAN DASAR
2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA**

dan untuk selanjutnya disebut sebagai **PARA INVENTOR**

Demikian ini menyatakan mengalihkan hak atas invensi tersebut diatas kepada:

Nama : Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta
Alamat : Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta
Kampus Karangmalang, Depok, Sleman, Yogyakarta
Telp/fax : (0274) 550839; Fax. (0274) 518617

Dalam hal ini sesuai dengan kewenangan diwakilkan oleh Prof.H.Sukardi, Ph.D, selaku Ketua
Lembaga Penelitian Universitas Negeri Yogyakarta.

Tema Penelitian: PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI
DARI BAHAN DASAR ASAM 2-PENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK

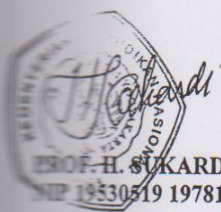
Demikian surat pernyataan ini kami buat secara sadar dan sukarela tanpa paksaan dari pihak
manapun untuk dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 18 Januari 2011

 **VENTOR**

AMANATIE, M.Si
NIP 19511230 197603 2 001

**UNTUK DAN ATAS NAMA LEMBAGA PENELITIAN
UNIVERSITAS NEGERI YOGYAKARTA
KETUA**


PROF. H. SUKARDI, Ph.D
NIP 19530519 197811 1 001

AMANATIE, M.Si
Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA,
Universitas Negeri Yogyakarta
Indonesia
Telp. (0274) 530839, Fax (0274) 518617
Telp. (0274) 896605, Hp. 08179444737
25.217.484.7-342.600

PROF. DR. JUMINA
Jurusan Kimia FMIPA Universitas Gadjah Mada
Indonesia

DESKRIPSI

PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI XANTON DARI ASAM 2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA BARU

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berhubungan dengan suatu proses dan produk pembuatan tri-hidroksi xanton yang dimanfaatkan untuk bahan pembuatan obat malaria baru, Tri-hidroksi xanton ini dibuat dari bahan dasar xanton, sedangkan xanton dibuat dari asam 2-fenoksi benzoat.

Latar Belakang Invensi

Proses dan produk pembuatan tri-hidroksi xanton merupakan bagian penting dalam usaha membuat senyawa yang bermanfaat sebagai bahan pembuatan obat malaria baru. Obat malaria yang sudah ada di pasaran saat ini sudah resisten, seperti kina, klorokuin dan lain sebagainya. Salah satu jenis turunan xanton adalah senyawa tri-hidroksi xanton merupakan senyawa yang langka, di Indonesia senyawa ini belum ada yang memproduksi baik sebagai senyawa obat maupun untuk analisis. Senyawa ini pada umumnya diperoleh dari hasil isolasi bahan alam dan dihasilkan dalam jumlah yang sangat sedikit. Maka peneliti berusaha untuk mendapatkan senyawa tri-hidroksi xanton dalam jumlah yang banyak, peneliti membuat tri-hidroksi xanton dari bahan dasar xanton, sedangkan xanton dibuat dari asam 2-fenoksi benzoat. Pemilihan bahan dasar asam 2-fenoksi benzoat, karena dilihat dari strukturnya senyawa ini mempunyai sifat dapat mengalami reaksi siklisasi dilanjutkan dengan reaksi nitrasi, reduksi hasil nitrasi dan selanjutnya reaksikan dengan NaNO_2 , HCl , dan asam fosfit. Xanton mempunyai gugus aromatik, eter (-C-O-C-), gugus keton (-C=O). Senyawa tri-hidroksi xanton mempunyai potensi untuk dimanfaatkan sebagai obat malaria baru.

Xanton yang terbentuk dengan cara siklisasi dari senyawa asam 2-fenoksi benzoat dengan asam sulfat pekat dididuk dengan magnetik stirer selama 6 jam pada suhu 80°C . Hasil yang diperoleh

berupa kristal putih kekuningan seperti jarum. Hasil yang diperoleh kemudian dengan proses nitrasi dan dilanjutkan dengan reduksi hasil nitrasi, kemudian dengan penambahan NaNO_2 , HCl dan H_3PO_3 . Produk direkristalisasi dengan etanol-aquades, dihasilkan produk yang berwarna putih.

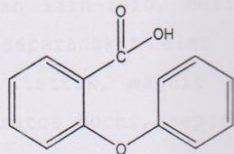
Uraian Singkat Invensi

Tujuan Invensi ini pada prinsipnya adalah proses dan produk pembuatan tri-hidroksi xanton yang bermanfaat sebagai bahan pembuatan obat malaria baru. Tri-hidroksi xanton mempunyai potensi untuk di manfaatkan sebagai obat malaria baru, karena telah diuji aktivitas antimalaria secara *in vitro* diperoleh nilai IC_{50} sebesar 0,15 $\mu\text{g/mL}$.

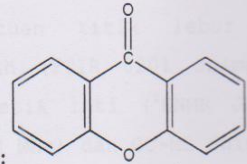
Konsep invensi proses dan produk pembuatan tri-hidroksi xanton adalah membuat senyawa xanton, sedangkan senyawa xanton dibuat dari senyawa asam 2-fenoksi benzoat dengan cara reaksi siklisasi, dilanjutkan dengan cara reaksi nitrasi, reduksi hasil nitrasi dan reaksi dengan NaNO_2 , HCl , dan asam fosfit. Dan telah diuji aktivitas antiplasmodium mempunyai nilai $\text{IC}_{50}=0,015 \mu\text{g/mL}$.

Uraian Lengkap Invensi

Bahan baku yang digunakan adalah asam 2-fenoksi benzoat. yang mempunyai struktur sebagai berikut :



Gambar 1. Struktur senyawa asam 2-fenoksi benzoat



Gambar 2. Struktur xanton

Sebagaimana yang telah diuraikan dalam latar belakang invensi bahwa proses dan produk pembuatan tri-hidroksi xanton merupakan hasil pembuatan dari xanton, sedangkan xanton dibuat dari asam 2-fenoksi benzoat, melalui tahap-tahap reaksi siklisasi, dilanjutkan dengan reaksi nitrasi, reduksi hasil nitrasi dengan $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ dan reaksi dengan NaNO_2 , HCl dan asam fosfit. Tri-hidroksi xanton yang diperoleh berupa kristal berwarna putih.

Bahan-bahan yang digunakan untuk pembuatan tri-hidroksi xanton, plat Kromatografi Lapis Tipis (KLT), silika gel, dan bahan untuk keperluan rekristalisasi, berupa bahan baku, pereaksi, pelarut yang meliputi: Senyawa asam 2-fenoksi benzoat (Merck), etanol (Merck), asam klorida (Merck), asam sulfat pekat (Merck), asam nitrat 100% (Merck), Na_2SO_4 anhidrous (Merck), NaOH (Merck), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Merck), etil asetat (Merck), diklorometana (Merck), asam asetat glasial (Merck), heksana (Merck), NaNO_2 (Merck), hidrazin (Merck), asam formiat (Merck), asam fosfit (Merck), dan akuades.

Bahan yang digunakan untuk keperluan uji antiplasmodium *in vitro* dari strain *P. falciparum* di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Erlangga antara lain 3D₇ resisten terhadap klorokuin, serum 10%, Medium Rosswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, pewarna Giemsa.

Alat yang digunakan untuk keperluan dalam reaksi kimia, pemisahan, pemurnian dan lain-lain, meliputi: seperangkat hot-plate, alat refluks, seperangkat alat destilasi, pompa vakum, corong pisah, pemanas listrik, magnet stirer, seperangkat KLT, lampu UV, rotary evaporator Buchi, seperangkat alat kromatografi kolom, batang pengaduk, desikator dan alat-alat gelas yang tersedia di laboratorium. Alat untuk karakterisasi produk reaksi meliputi alat penentuan titik lebur electrothermal 9100, spektrometer Inframerah (FTIR 8201 Shimadzu PC), spektrometer proton resonansi magnetik inti (^1H NMR JOEL, JNM MYGO 60 MHz, ^1H NMR JOEL, JNM ECA 500 MHz) dan GC-MS Shimadzu GC-17 A QP-500.

Alat yang digunakan untuk keperluan uji antiplasmodium *in vitro* terdiri dari Saringan Milipore (Millex), water bath, Candle Jar, inkubator, Laminary flow cabinet, culture flask, mikroplate

dengan 24 sumuran, mikro pipet (Pipetman), screw capped conical tubes (Sterilin Lid, UK) mikroskop (Zeiss), tabung eppendorf, blue tip, yellow tip, gelas obyek dan alat-alat gelas steril.

5 Contoh-contoh

Contoh 1.

Cara kerja pembuatan senyawa xanton (senyawa 2)

Cara: Asam sulfat pekat 1,31mL (2,450 g, 0,0025 mol) diaduk pada suhu 5° C dalam labu leher tiga 50 mL, yang telah dipasang magnetik stirer, pendingin es-refluks, termometer, corong penetes. 5,775 g (26,985 mol) asam 2-fenoksibenzoat dimasukkan ke dalam labu tersebut, kemudian di tambahkan asam sulfat pekat 1,31mL (2,450 g, 0,0025 mol) Campuran direfluks selama 6 jam. Pemanasan diatur sedemikian sehingga suhu uap tak pernah lebih dari 175° C dan lebih baik tetap dibawah 170°C. Suhu cairan dinaikkan secara bertahap dan setelah 12 jam, dicek dengan KLT. Refluks dihentikan dan didinginkan pada suhu kamar. Setelah dingin ditambah air dingin, diekstraksidengan diklorometana 3 x 10 mL. Lapisan organik digabung, dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrous, didekantir, untuk menghilangkan pelarutnya, kemudian campuran dievaporasi dengan evaporator Butchi hingga diperoleh padatan. Padatan dicuci dengan pelarut yang sesuai, disaring dengan sinterglass.

Padatan digiling dalam mortar dengan 10 mL NaOH 5% dan dihangatkan dalam steam bath selama 10-15 menit. Setelah dingin padatan disaring dan dicuci bebas alkali dan dikeringkan. Sebagian kecil dari lelehan yang tak murni, dihilangkan dengan merebus selama 10-15 menit dengan 25 mL etil alkohol, didinginkan, disaring, dan dicuci dengan pelarut yang sama, diperoleh produk. Hasil yang diperoleh meleleh pada 170-172° C. Produk murni dapat diperoleh dengan rekristalisasi dari 20 bagian dari etil alkohol 95%/etil asetat p.a, diperoleh kristal seperti jarum berwarna kuning pucat yang meleleh pada 173-174° C.

Produk yang diperoleh dianalisis dengan spektrometer UV-Vis, IR dan ¹HNMR, ¹³CNMR dan LC-MS (senyawa 1).

Contoh 2.

Sintesis Senyawa Nitroxanton (3).

Campuran berupa bubuk dari 4,90 g (25 mol) senyawa (2) dalam 10 mL asam asetat glasial direaksikan dengan 1,039 mL asam nitrat pekat dalam pendingin es (suhu 0 °C). Ditambahkan 1,31 mL asam sulfat pekat, diaduk dengan magnetik stirer selama 4 jam. Setelah mulai terbentuk larutan berwarna kuning maka produk diuji dengan KLT menggunakan eluen CH_2Cl_2 dan dibandingkan Rf-nya dengan Rf senyawa xanton. Jika sudah terjadi perbedaan nilai Rf maka pemanasan dihentikan dan didiamkan pada suhu kamar semalam. Padatan kuning yang terbentuk disaring dan dicuci dalam penyaring secara berurutan dengan 25 mL diklorometana, 10 mL air, 10 mL etanol dan 10 mL eter. Lapisan organik ditampung dan dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous, diuapkan dengan evapo- rator Buchii, hingga kering. Padatan yang diperoleh dididihkan untuk menghi- langkan bahan baku yang belum bereaksi dan diperoleh produk. Identifikasi hasil, dilakukan melalui pengukuran dengan titik leleh, Spektrofoto meter UV-Vis, IR, $^1\text{H-NMR}$.

Contoh 3.

Sintesis Senyawa Aminoxanton (4).

Sebanyak 10 mg (0,0413 mmol) senyawa nitro (3) disuspensikan dalam 12,5 mL etanol, diaduk dan didinginkan pada suhu 5° C. Kedalam suspensi dingin tersebut ditambahkan (0,6688g, 0,0413 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dalam 1,25 mL HCl pekat secara bertetes-tetes dan suhu dijaga < 100° C. Setelah selesai penambahan $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, campuran di refluks pada suhu 80° C selama 4 jam, didinginkan semalam, diencerkan dengan aquades, diekstraksi dengan 15 mL diklorometana, disaring, dan diekstraksi dengan 15 mL etil asetat. Lapisan organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous, dan dievaporasi sampai kering. Produk yang diperoleh dikeringkan. Identifikasi hasil dilakukan dengan spektrofotometer IR.

Contoh 4.

Sintesis Senyawa Hidroksixanton (5)

Senyawa aminoxanton (4) sebanyak 0,01 gram (0,00005 mol) dimasukkan ke dalam labu leher 3, disuspensikan dalam HCl dan
5 ditambahkan 10 mL NaNO_2 2,8 M pada suhu 5°C sampai larutan berubah seluruhnya menjadi kuning. Campuran diaduk pada suhu 5°C selama 30 menit dan kemudian ditambah 15 mL larutan HCl 1M dan didinginkan. Hasil campuran diaduk pada suhu 5°C selama 5 jam, disuspensikan dengan asam fosfat. Produk direkristalisasi dengan
10 etanol-aquades. Produk yang diperoleh dianalisis dengan spektrometer IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

Contoh 5.

Sintesis Senyawa di-nitroxanton (6)

2,5 mL asam sulfat pekat, dan 10 mg (0,05102 mmol) senyawa
15 xanton (Senyawa 2) dimasukkan ke dalam labu leher 3. Ke dalam campuran ditambahkan 2,06 mL HNO_3 100% pada suhu 5°C dan campuran diaduk dengan magnetik stirer selama 6 jam, didinginkan semalam, diencerkan dengan aquades, dan diekstraksi dengan 15 mL dikloro metan, lapisan organik ditampung dan dikeringkan dengan Na_2SO_4
20 anhidrous, diuapkan dengan evaporator Buchii, hingga kering, endapan dikeringkan. Identifikasi hasil, dengan analisis Spektrometri IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMBC, HMQC dan DEPT.

Contoh 6.

Sintesis Senyawa di aminoxanton (7)

25 Hidrazinium mono format dibuat dengan cara netralisasi larutan 13,28 mmol (0,43g) hidrazin dalam 2,5 mL akuades dengan 13,28 mmol (0,72 mg) asam formiat 85% di dalam pendingin es dan pengadukan yang konstan. Kemudian larutan hidrazin monoformiat yang diperoleh digunakan sebagai pereduksi. Suspensi yang
30 terdiri atas senyawa dinitroxanton (10 mg, 0,0443mmol) dalam 5,0 mL etanol diaduk bersama dengan pereduksi hidrazinium monoformiat dalam atmosfer nitrogen dan suhu kamar. Setelah reaksi sempurna, campuran reaksi ditambah 6 mL HCl 1 N dan

diaduk selama 1 jam hingga semua serbuk larut. Produk yang diperoleh disaring dengan penyaring Buchner, dicuci dengan 15 mL HCl 0,5 N tiga kali, dengan 15 mL air dan satu kali dengan 15 mL etanol 96%, dan satu kali dengan 15 mL etil asetat. Padatan yang diperoleh dikeringkan dalam desikator, selanjutnya ditentukan dengan metoda spektroskopi IR.

Contoh 7.

Sintesis Senyawa di-hidroksixanton (8)

Senyawa di-aminoxanton (7) sebanyak 0,01 gram (0,0442 mol) dimasukkan ke dalam labu leher 3, disuspensikan dalam HCl dan ditambahkan 10 mL NaNO₂ 2,8 M pada suhu 5°C sampai larutan berubah seluruhnya menjadi kuning. Campuran diaduk pada suhu 5°C selama 30 menit dan kemudian ditambah 15 mL larutan HCl 1M dan didinginkan, Hasil campuran diaduk pada suhu 5°C selama 5 jam, diasamkan dengan asam fosfat. Produk direkristalisasi dengan etanol-aquades. Produk yang diperoleh ditentukan titik leleh, dan dianalisis dengan spektrometer IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

Contoh 8.

Sintesis Senyawa tri-nitroxanton (9)

10 mg (0,005 mmol) senyawa xanton ditambahkan HNO₃ 100% dengan perbandingan mol senyawa xanton : asam nitrat = 1:3 dimasukkan ke dalam labu leher tiga 50 mL pada suhu 5°C. Campuran direfluks selama 9 jam, didinginkan semalam, diencerkan dengan aquades, dan diekstraksi dengan 15 mL dikloro- metana, lapisan organik ditampung dan dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous, diuapkan dengan evaporator Buchii, hingga kering, endapan dikeringkan. Identifikasi hasil dengan spektrometer IR..

Contoh 9.

Sintesis Senyawa tri- aminoxanton (10)

30 Suatu suspensi yang terdiri atas senyawa trinitroxanton 10 mg (0,0302 mmol) dalam 12,5 mL etanol diaduk bersama dengan pereduksi hidrazinium monoformiat dibuat dari 0,001 mmol hidrazin dan 0,046 mg (0,001mmol) asam formiat dalam

atmosfir nitrogen pada suhu kamar selama 4 jam. Setelah reaksi sempurna, campuran reaksi ditambah 6 mL HCl 1 N dan diaduk selama 1 jam hingga semua serbuk larut. Produk yang diperoleh disaring dengan penyaring Buchner, dicuci dengan 15mL HCl 0,5 N tiga kali, dengan 15 mL air dan satu kali dengan etanol 96%, dan satu kali dengan 15 mL etil asetat. Padatan yang diperoleh dikeringkan dalam desikator, selanjutnya dianalisis dengan metoda spektroskopi IR.*

Contoh 10.

10 Sintesis Senyawa tri-hidroksixanton (11)

Senyawa triaminoxanton sebanyak 10 mg (0,0414 mmol) dimasukkan kedalam labu leher tiga 50 mL, disuspensikan dalam HCl dan ditambahkan 10 mL NaNO₂ 2,8 M pada suhu 0° C sampai larutan berubah seluruhnya menjadi kuning. Campuran diaduk pada suhu 0° C selama 30 menit, diasamkan dengan asam klorida dan asam fosfat sambil diaduk. Produk direkristalisasi dengan etanol-aquades. Produk yang diperoleh ditentukan titik leleh, dan analisis dengan spektrometer IR, ¹H-NMR, dan ¹³C-NMR.

Contoh 11.

20 Cara kerja Uji Aktivitas anti plasmodial in-vitro

Uji aktivitas antiplasmodial *in-vitro* dilakukan menurut metoda yang dikembangkan oleh Aty Widyawaruyanti (2005).

Pengujian efek antimalaria secara *in vitro* ini diperlukan biakan *P. falciparum*. Biakan yang dipakai adalah strain -2300, dibiakkan dengan metode Trager dan Jensen dengan cara candle jar dengan media biak RPMI 1640, HEPES buffer, Gentamisin Sulfat, NaHCO₃, serum dan sel darah merah manusia. Pembiakan dilakukan dalam eksikator kaca yang diberi nyala lilin dan inkubasi dalam inkubator pada suhu 37° C. Medium biak diganti secara berkala tiap 24 jam. Stadium *P.falciparum* yang diperlukan untuk pengujian ini adalah trophozoit muda yang berbentuk cincin yang diperoleh dengan cara sinkronisasi dalam larutan sorbitol 5% b/v. Uji efek antimalaria senyawa xanton dilakukan dalam lempeng

sumur mikro. Ke dalam lempeng sumur mikro yang telah diberi senyawa uji dengan berbagai konsentrasi, diberi 50 μ l suspensi *P. falciparum*. Inkubasi dalam inkubator pada suhu 37° C selama 24 jam. Hasil dievaluasi dengan cara membuat preparat tetes darah 5 tebal dengan pewarna Giemsa. Jumlah skizon yang hidup dibitung terhadap 200 aseksual parasit dipakai sebagai kriteria efek antimalaria. Dari hasil pengamatan, kemudian dihitung nilai IC₅₀ sehingga diperoleh nilai IC₅₀ yang menunjukkan bahwa senyawa uji 10 mempunyai aktivitas menghambat pertumbuhan *P. falciparum* secara *in vitro*. Kemudian dilanjutkan analisis data dengan analisis Probit.

Hasil uji *in vitro* pada kultur *Plasmodium falciparum*

Tabel 1. Persen pertumbuhan dan persen penghambatan parasit sampel dihidroksi xanton terhadap *Plasmodium falciparum* 3D7

Konsentrasi Uji (μ g/mL)	R	% Parasitemia		% Pertumbuhan	% Hambatan	% Hambatan rata-rata
		0 jam	48 jam			
Kontrol (-)	1	1,19	5,77	4,58	-	-
	2	1,19	5,81	4,62	-	
10	1	1,19	2,77	1,58	65,65	69,35
	2	1,19	2,43	1,24	73,04	
1	1	1,19	4,96	3,77	18,04	20,98
	2	1,19	4,69	3,50	23,91	
0,1	1	1,19	5,17	3,98	13,48	13,37
	2	1,19	5,18	3,99	13,26	
0,01	1	1,19	5,27	4,08	11,30	10,00
	2	1,19	5,39	4,20	8,70	
0,001	1	1,19	5,66	4,47	2,83	1,96
	2	1,19	5,74	4,55	1,09	

Tabel 2. Persen pertumbuhan dan persen penghambatan parasit sampel trihidroksi xanton terhadap *Plasmodium falciparum* 3D7

Konsentrasi uji (μ g/mL)	R	% Parasitemia		% Pertumbuhan	% Hambatan	% Hambatan rata-rata
		0 jam	48 jam			
Kontrol (-)	1	1,19	6,39	5,20	-	-
	2	1,19	6,75	5,56	-	
10	1	1,19	3,29	2,10	60,97	68,41
	2	1,19	2,49	1,30	75,84	
1	1	1,19	3,34	2,15	60,04	61,16
	2	1,19	3,22	2,03	62,27	

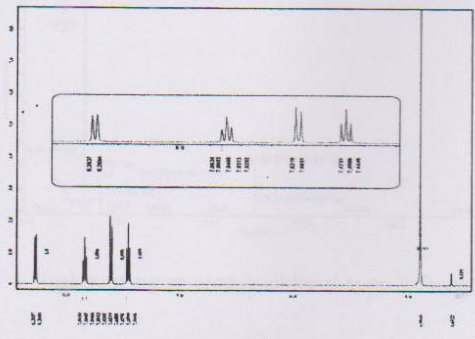
0,1	1	1,19	3,35	2,16	59,85	55,95
	2	1,19	3,77	2,58	52,04	
0,01	1	1,19	4,20	3,01	44,05	44,24
	2	1,19	4,18	2,99	44,42	
0,001	1	1,19	6,36	5,17	3,90	10,04
	2	1,19	5,70	4,51	16,17	

Tabel 3. Ringkasan persen hambatan pertumbuhan *Plasmodium falciparum* dan hasil analisis probit dengan program SPSS 15,0

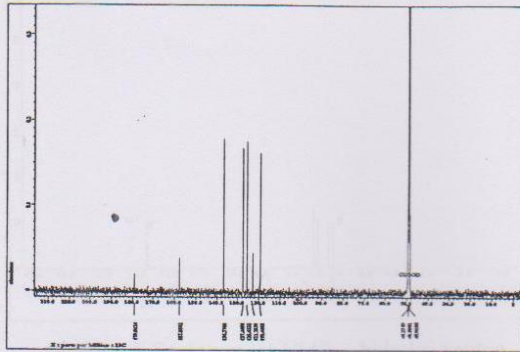
Bahan uji	% Hambatan pada dosis uji ($\mu\text{g/mL}$)					IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
	10	1	0,1	0,01	0,001	
Dihidroksi xanton	69,35	20,98	13,37	10,00	1,96	4.38023
Trihidroksi xanton	68.41	61,16	55,95	44,24	10,04	0.15019

- Berdasarkan hasil pengujian, maka sampel trihidroksi xanton dengan nilai IC₅₀ = 0,15 $\mu\text{g/mL}$ memiliki aktivitas penghambatan terhadap pertumbuhan parasit *Plasmodium falciparum* lebih kuat dibandingkan sample dihidroksi xanton dengan nilai IC₅₀ = 4,38 $\mu\text{g/mL}$.
- Menurut Fidock et al (2004), obat (senyawa murni) prospektif untuk antimalaria : nilai IC₅₀ < 1-5 μM pada uji antimalaria in vitro. Kohler dkk. (2002) : ekstrak dgn nilai IC₅₀ < 50 $\mu\text{g/ml}$ dan fraksi dgn nilai IC₅₀ < 25 $\mu\text{g/ml}$ efektif sebagai antimalaria. Dan menurut Widyawaruyanti, etal (2007) : IC₅₀ Klorokuin = 6.3 $\mu\text{mol L}^{-1}$

20 Data-data Hasil Penelitian

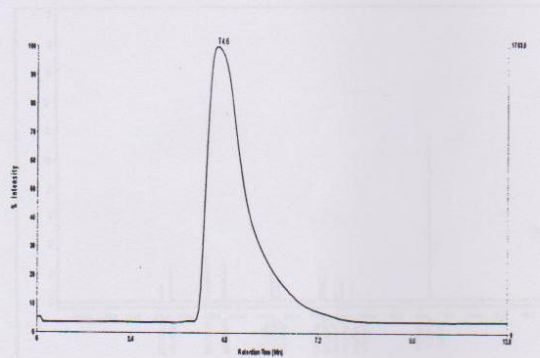


Gambar 1. Spektrum ¹H-NMR xanton

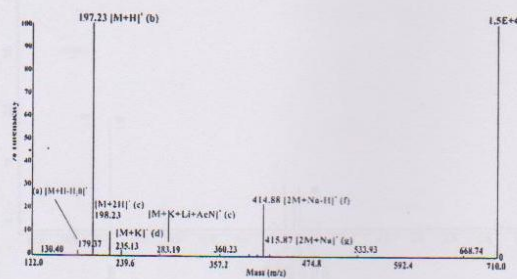


Gambar 2. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ xanton

5



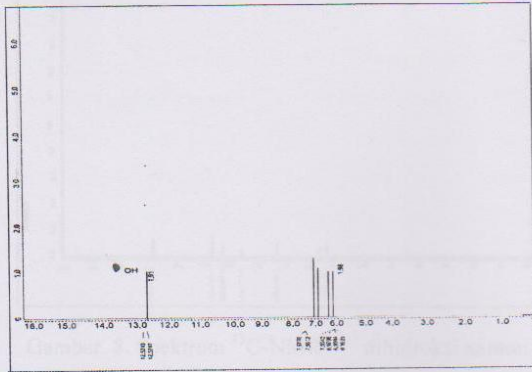
Gambar 3. Kromatogram *Liquid Chromatography* produk siklisasi asam 2-fenoksibenzoat



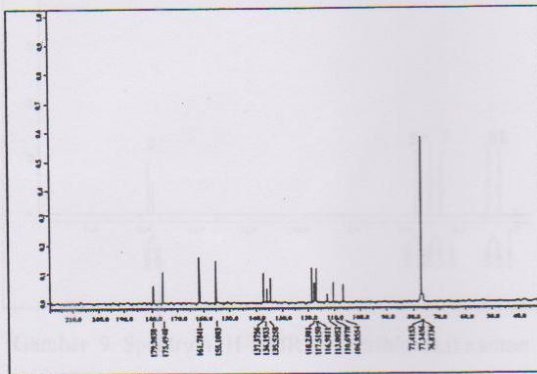
10

Gambar 4. Spektrum massa produk siklisasi asam 2-fenoksibenzoat

Gambar 5. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 2-fenoksibenzoat

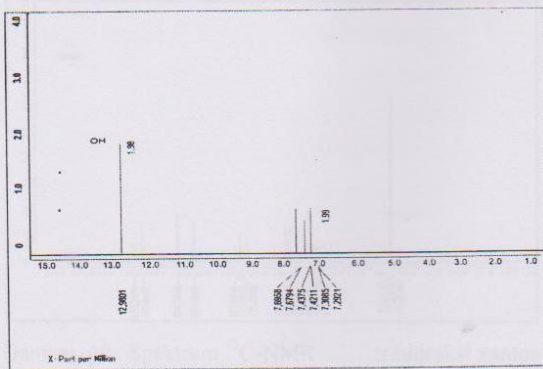


Gambar 5. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 2-hidroksi xanton

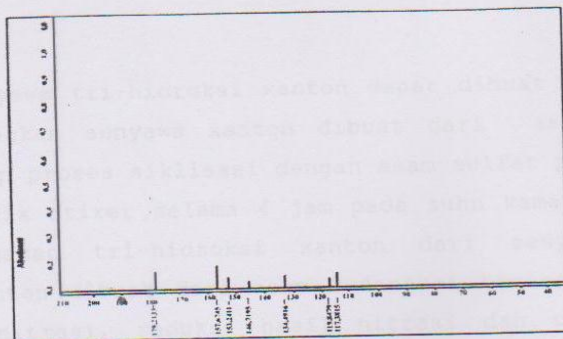


Gambar 6. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ 2-hidroksi xanton

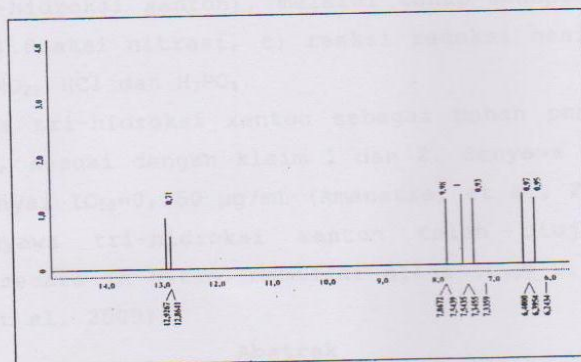
5



Gambar 7. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 2,3-dihidroksi xanton

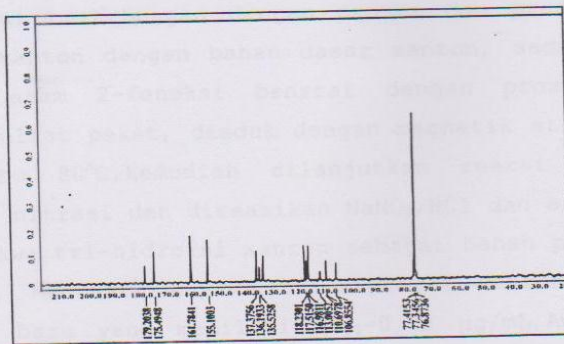


Gambar 8. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ dihidroksi xanton



5

Gambar 9. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ trihidroksi xanton



10

Gambar 10. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ trihidroksi xanton

Klaim 1

1. Suatu senyawa tri-hidroksi xanton dapat dibuat dari senyawa xanton, sedangkan senyawa xanton dibuat dari asam 2-fenoksi benzoat dengan proses siklisasi dengan asam sulfat pekat, diaduk dengan magnetik stirer selama 4 jam pada suhu kamar (klaim 1, proses pembuatan tri-hidroksi xanton dari senyawa xanton, sedangkan xanton dibuat dari asam 2-fenoksi benzoat). Kemudian dilanjutkan nitrasi, reduksi hasil nitrasi dan reaksi dengan NaNO_2 , HCl , dan asam fosfit.
2. Produk tri-hidroksi xanton dapat dibuat (klaim 2, produk sintesis tri-hidroksi xanton), melalui tahap-tahapan: (a)Reaksi siklisasi (b).Reaksi nitrasi, c) reaksi reduksi hasil nitrasi , d) reaksi NaNO_2 , HCl dan H_3PO_4 .
- Suatu senyawa tri-hidroksi xanton sebagai bahan pembuatan obat malaria baru, sesuai dengan klaim 1 dan 2. Senyawa tri-hidroksi xanton mempunyai $\text{IC}_{50}=0,150 \mu\text{g/mL}$ (Amanatie, et al, 2009). Suatu senyawa tri-hidroksi xanton telah diuji aktivitas antimalaria secara *in vitro*, memiliki nilai $\text{IC}_{50}= 0,150 \mu\text{g/mL}$ (Amanatie, et al, 2009).

Abstrak

PROSES DAN PRODUK PEMBUATAN TRI-HIDROKSI XANTON DARI ASAM 2-FENOKSI BENZOAT SEBAGAI BAHAN UNTUK OBAT MALARIA BARU

Invensi ini berhubungan dengan proses dan produk pembuatan tri-hidroksi xanton dengan bahan dasar xanton, sedangkan xanton dibuat dari asam 2-fenoksi benzoat dengan proses siklisasi dengan asam sulfat pekat, diaduk dengan magnetik stirer selama 6 jam pada suhu 80°C ,kemudian dilanjutkan reaksi nitrasi dan reduksi hasil nitrasi dan direaksikan NaNO_2 , HCl dan asam fosfat.

Suatu senyawa tri-hidroksi xanton sebagai bahan pembuatan obat malaria baru,. Manfaat senyawa tri-hidroksi xanton ini Sebagai obat malaria baru yang memiliki $\text{IC}_{50}=0,15 \mu\text{g/mL}$,Amanatie,et al (2009).

Ucapan Terima kasih

Kepada "MENRISTEK R.I.BIDANG FOKUS KESEHATAN DAN OBAT" 2010.