

Sintesis dan Uji Toksisitas Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol

Cindy Merriana Pentawati, Fahimah Martak

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS)

Jl. Arief Rahman Hakim, Surabaya 60111 Indonesia

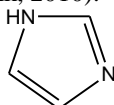
e-mail: fahimahm@chem.its.ac.id

Abstrak—Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol telah berhasil disintesis. Ligan tersebut dikarakterisasi dengan menggunakan ^1H NMR, ^{13}C NMR dan FTIR. Ligan yang diperoleh dikomplekskan dengan ion logam kobalt(II). Kompleks yang didapatkan berupa padatan polikristalin berwarna hijau kehitaman dengan formula $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ dengan L adalah 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol. Rumus molekul kompleks didukung oleh hasil analisis kadar unsur CHN dan ion logam dalam senyawa kompleks. Hasil analisis menunjukkan kadar unsur (%) C, H, N dan Co yang diperoleh secara berturut-turut adalah 55,17(55,13); 5,68(5,63); 8,07(8,04) dan 8,53(8,45). Karakterisasi FTIR menunjukkan adanya spektrum vibrasi Co-N pada $449,43\text{ cm}^{-1}$ dan Co-Cl pada $422,42\text{ cm}^{-1}$. Rumus molekul diperkuat dengan hasil analisis termogravimetri yang menunjukkan adanya air kristal dalam kompleks yang terbentuk. Nilai LC_{50} dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* dari ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol sebesar 208,80 ppm, sedangkan kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ sebesar 168,24 ppm. Nilai LC_{50} dari kedua senyawa tersebut kurang dari 1000 ppm sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tergolong senyawa aktif toksik pada larva udang *Aretnia salina*.

Kata Kunci—Kobalt(II); ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol; senyawa kompleks; sintesis; uji toksisitas

I. PENDAHULUAN

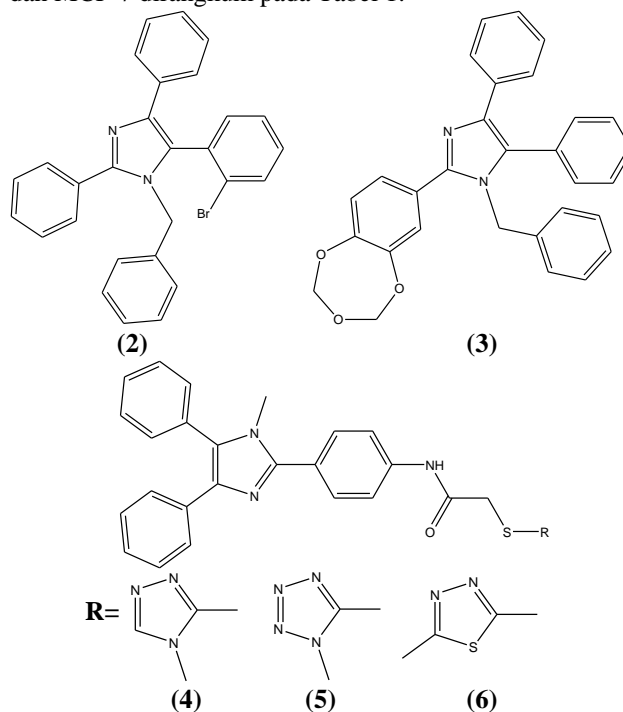
Beberapa tahun terakhir, senyawa imidazol (**1**) beserta turunannya menarik minat yang cukup besar dalam bidang kimia dan farmasi (Yang dkk, 2012). Imidazol merupakan senyawa analog heterosiklik yang merupakan bagian dari sejumlah besar biomolekul seperti asam amino esensial histidin, biotin dan alkaloid imidazol. Sifat terapeutik dari obat imidazol telah mendorong para ahli kimia medisinal untuk mensintesis dan menguji sejumlah besar molekul baru (Puratchikody dan doble, 2009). Saat ini, senyawa turunan imidazol digunakan dalam studi farmakologi yang terkait dengan aktivitas analgesik, antiinflamasi, antibakteri, antelmintika, antituberkulosis, antikanker, antijamur, antidepresan dan berbagai aktivitas biologis lainnya (Jain dkk, 2010).



(1)

Ucucu dkk (2001) melaporkan bahwa turunan 1-benzil-2-alkil-4,5-difenil-1*H*-imidazol menunjukkan aktivitas analgesik. Senyawa 1-benzil-2-(fenil-*o*-Bromo)-(4,5-difenil-1*H*-imidazol dan 1-benzil-2-(benzo[1,3,5]triazol-7-il)-4,5-difenil-1*H*-imidazo dengan aktivitas sebagai analgesik masing-masing sebesar 26,41% dan 19,76%. Aktivitas

analgesik dari senyawa hasil sintesis lebih baik bila dibandingkan senyawa campuran morfin dan nalokson sebagai kontrol dengan aktivitas analgesik sebesar 12,40%. Penelitian lain menunjukkan bahwa turunan 2-alkil-*N*-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]asetamida memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker HT-29 dan MCF-7. Senyawa dengan substituen turunan til-(benz)azol diantaranya seperti 4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil (**4**), 1-metil-1*H*-tetrazol-5-il-sulfanil (**5**) dan 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-sulfanil (**6**) menunjukkan aktivitas antikanker pada lebih baik dibandingkan dengan substituen lainnya. Aktivitas antikanker dari turunan 2-alkil-*N*-[4-(1-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)fenil]asetamida terhadap sel kanker HT-29 dan MCF-7 dirangkum pada Tabel 1.



Tabel 1. Aktivitas antikanker senyawa (**4-6**) terhadap sel HT-29 dan MCF-7 (Ozkay dkk, 2010)

Senyawa	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	
	HT-29	MCF-7
(4)	10,7	3,2
(5)	1,6	4,5
(6)	2,7	3,2

Senyawa kompleks dengan turunan imidazol memiliki aktivitas biologis sebagai antikanker lebih tinggi dibandingkan ligannya. Kompleks dengan ligan turunan

imidazol yaitu clotrimazol memiliki aktivitas sebagai antikanker terhadap sel HeLa. Kompleks kobalt(II) dengan ligan clotrimazol memiliki nilai IC_{50} terhadap sel HeLa sebesar 7,0 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan ligan clotrimazol memiliki nilai IC_{50} sebesar 12,4 $\mu\text{g/mL}$ (Lara dkk, 2012). Semakin rendah nilai IC_{50} maka semakin tinggi aktivitas biologisnya. Hasil uji menunjukkan bahwa modifikasi struktur dengan cara pengompleksan pada senyawa turunan imidazol meningkatkan aktivitas biologis terhadap sel HeLa.

Kompleks kobalt(II) memiliki aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan dengan ion logam transisi lainnya. Kompleks kobalt(II) dengan ligan clotrimazol memiliki aktivitas antikanker terhadap sel HeLa lebih tinggi dibandingkan dengan kompleks seng(II) dan nikel(II). Kompleks kobalt(II) memiliki nilai IC_{50} sebesar 7,0 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan kompleks seng(II) dan nikel(II) memiliki nilai IC_{50} sebesar 7,1 $\mu\text{g/mL}$ dan 8,1 $\mu\text{g/mL}$ (Lara dkk, 2012). Hasil uji menunjukkan bahwa ion logam kobalt memberikan aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan ion logam lainnya pada senyawa kompleks dengan turunan imidazol.

Berdasarkan latar belakang tersebut, modifikasi struktur senyawa turunan imidazol dengan ion logam Co(II) memiliki aktivitas biologis yang lebih baik. Senyawa ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol telah disintesis oleh Dutta (2010), namun uji toksisitas pada senyawa tersebut belum dilakukan. Oleh karena itu, terdapat peluang untuk dilakukan sintesis senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol. Kompleks yang terbentuk diharapkan mampu meningkatkan aktivitas pada ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol.

II. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi neraca analitis Pioneer, seperangkat alat-alat gelas, klem, statif, *hot plate magnetic stirrer* Cimarec, *magnetic stirrer bar*, pipa kapiler, plat kromatografi lapis tipis *silica gel* F254, pinset, mikropipet Socorex, kertas saring, oven, desikator, indikator pH universal, kuvet Plastibrand, plat tetes. Instrumen yang digunakan untuk keperluan karakterisasi dan analisis meliputi sinar ultra violet 254/366 nm, alat ukur titik leleh Fisher John, spektrofotometer UV-Vis 10S Genesys, spektrofotometer FTIR 8400S Shimadzu, spektrometer serapan atom Aanalyst700 Perkin-Elmer, spektrometer ^1H dan ^{13}C NMR Agilent 500 MHz, termogravimeter TGA STAR^o SW 10.00 Mettler, *elemental analyzer* EA 1112 Thermo Finnigan dan uji toksistas menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT).

2.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi benzil (Sigma Aldrich), ammonium Asetat (Merck), asetaldehid (Merck), asam asetat glasial (Fulltime), ammonium hidroksida (Merck), aquadest, etanol (Merck), metanol (Merck), etil asetat (Merck), *n*-heksana (Fulltime), diklorometana (Merck), Kobalt(II) klorida heksahidrat

(Merck), natrium hidroksida (Merck), asam klorida (J.T. Baker), dan asam sulfat (J.T. Baker).

2.2 Prosedur Kerja

2.2.1 Sintesis Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol

Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis 2-alkil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (Puratchikody dan Doble, 2009). Campuran benzil (1,0531 gram; 5 mmol) dan ammonium asetat (0,7712 gram; 10 mmol) dilarutkan dalam 25 mL asam asetat glasial diaduk pada suhu ruang. Selanjutnya Asetaldehid (0,28 mL; 5mmol) ditambahkan tetes per tetes dan direfluks pada suhu 118°C selama 5 jam. Dilakukan penambahan reagen ammonium asetat dan asetaldehid setiap 15 menit, karena reaksi berlangsung pada suhu diatas titik didih kedua reagen. Pemantauan reaksi dilakukan setiap 45 menit sekali dengan KLT menggunakan eluen *n*-heksana:etil asetat (7:3). Hasil reaksi didinginkan pada suhu ruang selama 24 jam kemudian dituang ke dalam penangas es (200 gram). pH larutan dinetralkan dengan menambahkan larutan ammonium hidroksida ke dalam produk sintesis. Pemantauan pH dilakukan dengan indikator pH universal. Endapan coklat yang terbentuk disaring dengan menggunakan penyaring vakum kemudian dicuci dengan aquades dingin dan dikeringkan dalam desikator. Produk direkrustalisasi dengan menggunakan pelarut etil asetat sebanyak 3 kali untuk mendapatkan senyawa yang murni. Uji kemurnian hasil sintesis dilakukan dengan KLT dan titik leleh. Hasil sintesis yang telah murni ditimbang, dihitung perolehan rendemennya serta dikarakterisasi dengan spektrometer ^1H NMR, ^{13}C NMR dan spektrofotometer FTIR.

2.2.2 Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1*H*-Imidazol

Sintesis kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol dilakukan dengan mengadaptasi metode sintesis kompleks kobalt(II) (Ali dkk, 2008). Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (0,0939 gram; 0,4mmol) dalam 15 mL etanol ditambahkan pada larutan kobalt(II) heksahidrat (0,0476 gram; 0,2 mmol) dalam 15 mL aquadest panas dan diaduk hingga homogen. Kemudian ditambahkan larutan NaOH 0,1 M ke dalam larutan hingga pH 8. Larutan direfluks pada suhu 76 °C selama 5 jam. Hasil reaksi didinginkan pada suhu ruang, padatan yang terbentuk disaring dan dikeringkan dalam desikator. Produk sintesis yang diperoleh ditimbang, dihitung rendemennya serta dikarakterisasi dengan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FTIR, spektrometer AAS, analisis CHN, analisis TGA, dan uji bioaktivitas menggunakan metode BSLT.

2.2.3 Uji Toksisitas dengan Metode BSLT

Uji toksisitas dilakukan dengan mengadaptasi metode *brine shrimp lethality test* yang telah dilaporkan Rehman (2014). Ligan 2-metil-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**10**) dan kompleks kobalt(II) dengan ligan tersebut dilarutkan dengan pelarut etanol kemudian diencerkan dengan aquadest sehingga diperoleh konsentrasi 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 250 ppm, dan 500 ppm. Larutan uji diambil masing-masing sebanyak 50 μL dan dimasukkan ke dalam plat tetes yang

berbeda. Air laut sebanyak 150 μL yang sudah berisi 6 ekor larva udang *Aretmia salina* ditambahkan ke dalam masing-masing plat tetes dan dibiarkan selama 24 jam kemudian dihitung jumlah larva udang yang mati secara visual. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali untuk masing-masing konsentrasi.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol

Sintesis ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol dilakukan dengan mengadaptasi metode yang telah dilaporkan oleh puratchikody (2009). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan benzil dan ammonium asetat dalam asam asetat glasial dan diaduk pada suhu ruang hingga larut dan homogen. Larutan selanjutnya ditambahkan asetaldehid tetes per tetes kemudian direfluks pada suhu 118°C. Reaksi dipantau dengan kromatografi lapis tipis (KLT) setiap 45 menit dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (7:3). Hasil pemantauan KLT pada awal tahap reaksi menunjukkan adanya noda dengan R_f yang sama seperti reagen benzil. Noda produk dengan R_f yang sama dengan noda reagen menunjukkan bahwa reagen belum bereaksi sempurna membentuk produk. Dalam tahap selanjutnya perlu dilakukan penambahan ammonium asetat dan asetaldehid setiap 15 menit hingga noda produk sintesis dan noda reagen benzil memiliki R_f yang berbeda. Adanya R_f yang berbeda antara noda reagen dan produk menunjukkan bahwa reaksi telah berjalan sempurna dan terjadi pembentukan produk.

Hasil reaksi didinginkan pada suhu kamar selama 24 jam kemudian dituang ke dalam penangas es. Selanjutnya pH larutan dinetralkan dengan menambahkan larutan ammonium hidroksida. pH campuran dipantau dengan indikator pH universal. Penambahan basa ammonium hidroksida membentuk endapan coklat. Endapan tersebut disaring dengan penyaring vakum kemudian dicuci dengan aquades dingin dan dikeringkan dalam desikator. Produk yang diperoleh direkristalisasi dengan etil asetat dan diuji kemurniannya. Kemurnian produk hasil reaksi dapat ditunjukkan dengan uji KLT dengan 3 eluen berbeda, KLT dua dimensi dan uji titik leleh. Hasil pengujian dengan KLT memberikan noda tunggal yang menandakan bahwa produk hasil pemurnian sebagai senyawa murni. Hal ini diperkuat dengan uji titik leleh yang menunjukkan titik leleh produk hasil pemurnian sebesar 193°C. Ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol ditimbang dan dihitung rendemennya. Ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol memiliki rendemen 54%.

Analisis ^1H NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol memberikan 11 sinyal pergeseran kimia (δ). Terdapat pergeseran kimia 12,25 ppm (1H, s). Pergeseran tersebut menunjukkan adanya proton yang terikat langsung pada atom nitrogen cincin imidazol. Proton pada daerah 7,64-7,33 ppm (10H, m) merupakan proton terikat pada gugus fenil dari 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol. Substituen metil ditunjukkan dengan adanya dua pergeseran kimia yaitu 3,53 ppm (2H, s) dan 2,66 ppm (1H, s). Munculnya dua puncak tersebut diakibatkan adanya pengaruh lingkungan yang berbeda pada C(2) cincin imidazol dimana terdapat ikatan metil. Adanya ikatan C=N menyebabkan pergeseran

kimia lebih *downfield* sedangkan ikatan C-N memberikan pergeseran kimia lebih *upfield*.

Analisis ^{13}C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol memberikan 12 sinyal pergeseran kimia (δ). Spektrum ^{13}C NMR ditunjukkan pada Gambar 4.6. Karbon-karbon kuartener pada gugus imidazol ditunjukkan dengan pergeseran kimia 144,08; 135,68; 135,46 ppm. Karbon aromatik pada gugus fenil ditunjukkan dengan pergeseran kimia 131,58; 128,65; 128,09; 127,55; 127,16; 126,94; 126,13; 125,93 ppm. Karbon substituen metil pada cincin imidazol ditunjukkan pada pergeseran kimia 13,79 ppm. Hasil analisis ^1H NMR dan ^{13}C NMR senyawa 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol tersebut sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh puratchikody dkk (2009).

Pemantauan hasil sintesis dengan spektrofotometer FTIR memberikan spektrum FTIR. Pada spektrum FTIR terdapat puncak lemah pada 3448,84 cm^{-1} yang menunjukkan adanya ikatan N-H. Keberadaan atom nitrogen pada ligan juga didukung dengan adanya puncak pada 1602,90 cm^{-1} dan 1037,74 cm^{-1} yang merupakan ikatan C=N dan C-N pada cincin imidazol. Puncak pada 3039,91 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-H aromatik. Puncak pada daerah 1541,18 cm^{-1} dan 1502,60 cm^{-1} menunjukkan ikatan C=C aromatik. Prediksi adanya cincin aromatik monosubstitusi diperkuat dengan munculnya dua puncak *out of plane* aromatik pada daerah 765,77 cm^{-1} . Puncak pada 2929,97 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-H metil pada cincin imidazol.

Sebagai kesimpulan, reaksi dari benzil dan ammonium asetat dalam 25 mL asam asetat glasial dan asetaldehid diperoleh 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol berupa serbuk kecoklatan dengan rendemen 54%. Mekanisme reaksi pembentukan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol disarankan sesuai dengan reaksi Radziszewski untuk sintesis senyawa imidazol tersubstitusi (Wahyuningrum, 2008; Wang, 2010). Pada tahap awal terjadi pembentukan diimina sebagai produk reaksi adisi nukleofilik basa Lewis ammonia dari ammonium asetat terhadap gugus karbonil benzil. Selanjutnya terjadi serangan adisi nukleofilik elektron bebas pada atom nitrogen gugus imina turunan benzil oleh asetaldehid. Reaksi dilanjutkan dengan siklisasi intramolekul oleh adanya serangan elektron bebas atom nitrogen gugus imina lainnya terhadap karbon elektrofil turunan asetaldehid. Proses ini diikuti dengan pelepasan air dari sistem sebagai *leaving group* yang baik. Proses aromatisasi terjadi akibat adanya reaksi keseimbangan oleh serangan spesi asetat terhadap hidrogen yang terikat pada C α sehingga membentuk cincin imidazol (Wahyuningrum, 2008).

3.2 Sintesis Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1H-Imidazol

Sintesis kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-Metil-4,5-difenil-1H-imidazol dilakukan dengan mengadaptasi metode yang telah dilaporkan oleh Ali dkk (2008). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan larutan ligan dalam etanol ditambahkan tetes per tetes pada larutan kobalt(II) heksahidrat dalam 10 mL aquadest panas dan diaduk hingga homogen. Hasil reaksi ditambahkan larutan NaOH 0,1 M hingga pH 8, kemudian di refluks pada suhu 75-77 °C selama 5 jam. Hasil reaksi didinginkan pada suhu ruang, padatan hijau kehitaman yang terbentuk disaring dan

dikeringkan dalam desikator. Produk yang diperoleh memiliki rendemen sebesar 78%. Senyawa kompleks yang didapatkan kemudian dikarakterisasi lebih lanjut menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FTIR. Komposisi senyawa kompleks dianalisis dengan menggunakan spektrometer serapan atom, CHN analyzer dan analisis termogravimetri.

Karakterisasi senyawa kompleks menggunakan spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk mengetahui pergeseran panjang gelombang antara senyawa logam dan kompleks. Kobalt(II) klorida heksahidrat dan kompleks hasil sintesis dalam pelarut etanol pada konsentrasi yang sama. Kedua larutan tersebut diukur panjang gelombangnya pada daerah 200-800 nm. Larutan logam memiliki panjang gelombang maksimum pada daerah 656 nm sedangkan untuk larutan kompleks dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol pada 295 nm, hal ini sesuai dengan penelitian Soayed (2013) bahwa senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan Moxifloxacin (MOX) dengan formula $[\text{Co}(\text{MOX})(\text{Him})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ memiliki panjang gelombang maksimum pada daerah 297 nm. Pergeseran daerah panjang gelombang yang dimiliki oleh kompleks kobalt(II) dengan senyawa kompleks menunjukkan bahwa senyawa kompleks tersebut berhasil disintesis. Pergeseran pada senyawa kompleks terjadi akibat adanya transisi elektron pada orbital d logam. Transisi elektron menunjukkan adanya ikatan logam dengan ligan (Skoog, 2013).

Karakterisasi menggunakan spektrofotometer FTIR berfungsi untuk mengetahui gugus fungsi dan jenis ikatan yang menjelaskan struktur senyawa kompleks. Pada spektrum FTIR menunjukkan adanya pergeseran puncak serapan pada ikatan ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol. Terdapat puncak lemah pada $3443,05\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya ikatan N-H. Keberadaan atom nitrogen pada ligan juga didukung dengan adanya puncak pada $1637,62\text{ cm}^{-1}$ dan $1034,24\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan ikatan C=N dan C-N pada cincin imidazol. Pergeseran puncak serapan ini terjadi akibat munculnya ikatan baru pada ligan dengan ion logam kobalt(II). Ikatan logam dengan ligan imidazol (Co-N) dan ligan kloro (Co-Cl) ditunjukkan dengan adanya puncak pada $449,43\text{ cm}^{-1}$ dan $422,42\text{ cm}^{-1}$. Adanya puncak lemah pada daerah mendekati 4000 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan -OH (Pavia, 2001). Hasil spektrum FTIR ini sesuai dengan penelitian Soayed (2014) bahwa senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan imidazol yaitu $[\text{Co}(\text{PEF})(\text{Him})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2]$ yang memiliki puncak serapan Co-Cl pada $420-442\text{ cm}^{-1}$ dan puncak serapan Co-N pada $440-460\text{ cm}^{-1}$.

3.3 Analisis Komposisi Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1H-Imidazol

1) Analisis Unsur C, H, dan N

Analisis unsur menggunakan alat *elemental analyzer* merupakan salah satu analisis penting untuk mengetahui kandungan unsur suatu senyawa. Hasil analisis unsur C, H, N dari senyawa kompleks adalah 55,17%, 5,68% dan 8,07%. Perbandingan kadar ion logam kobalt pada senyawa kompleks hasil eksperimen dengan perhitungan teoritis terdapat pada Tabel 2. Dari hasil perbandingan perhitungan teoritis dan eksperimen tersebut menunjukkan rumus

molekul kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-Metil-4,5-difenil-1H-imidazol yang paling mendekati adalah $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.

Tabel 2. Perbandingan teoritis dan eksperimen komposisi unsur C, H, dan N

Senyawa	Mr	C (%)	H (%)	N (%)
Kompleks		55,17	5,68	8,07
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	634,17	60,61	5,09	8,83
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	697,17	55,13	5,63	8,04
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})_3]$	418,05	45,97	4,34	6,7
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2]$	598,17	64,25	5,39	9,37
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	688,17	55,85	6,14	8,14
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})]$	382,05	50,30	4,74	7,33

L = 2-Metil-4,5-difenil-1H-imidazol

2) Analisis Kadar Ion Logam Kobalt(II)

Kadar ion logam kobalt(II) dalam senyawa kompleks dianalisis menggunakan spektrometer serapan atom. Pengukuran kadar ion logam digunakan untuk memperkuat formula dan struktur kompleks yang telah disintesis. Hasil pengukuran kadar ion logam kobalt(II) pada konsentrasi 200 ppm sebesar 8,53%. Perbandingan kadar ion logam kobalt pada senyawa kompleks hasil eksperimen dengan perhitungan teoritis terdapat pada Tabel 3. Dari hasil perbandingan tersebut, perhitungan teoritis dan eksperimen menunjukkan rumus molekul yang paling mendekati adalah $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$.

Tabel 3. Perbandingan teoritis dan eksperimen komposisi ion logam kobalt (II)

Senyawa	Mr	Co (%)
Kompleks		8,53
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	634,17	9,29
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	697,17	8,45
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})_3]$	418,05	14,10
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2]$	598,17	9,85
$[\text{CoL}_2\text{Cl}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	688,17	8,56
$[\text{CoLCl}_2(\text{H}_2\text{O})]$	382,05	15,42

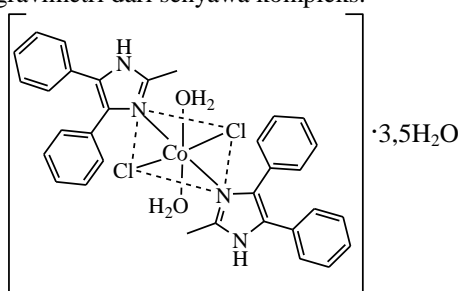
L = 2-Metil-4,5-difenil-1H-imidazol

3) Analisis Termogravimetri (TGA) Kompleks

Analisis termogravimetri berfungsi untuk mengetahui air kristal yang terikat pada kompleks serta kestabilan termal dari kompleks. Analisis TGA dilakukan pada rentang suhu 20-600 °C dengan rentang kenaikan suhu 10°C per menit. Penurunan massa sebesar 3,71% diprediksi hilangnya air terikat secara fisik. Pada suhu 93-285 °C terjadi dekomposisi sebesar 14,14%, pada penurunan massa tersebut diprediksi massa yang hilang adalah air yang terikat secara kimia. Pada suhu 285-507 °C terjadi dekomposisi sebesar 12,50%, pada penurunan massa tersebut diprediksi massa yang hilang adalah ligan kloro dan gugus metil pada ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol.

3.4 Prediksi Struktur Senyawa Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan 2-Metil-4,5-Difenil-1H-Imidazol

Berdasarkan karakterisasi dan analisis komposisi dari senyawa kompleks kobalt(II) yang memiliki rumus molekul $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ dengan L adalah 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol. Kompleks tersebut diprediksi memiliki struktur seperti pada Gambar 1. Prediksi struktur kompleks diperkuat dengan adanya ikatan Co-N dan Co-Cl pada bilangan gelombang 449,43 dan 422,42 cm^{-1} serta munculnya puncak serapan yang khas dari ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol menunjukkan bahwa senyawa kompleks sudah terbentuk. Senyawa kompleks diprediksi mengikat dua mol ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol, dua mol ligan kloro dua mol ligan air dan terdapat pula air kristal sehingga membentuk geometri oktahedral. Hal ini didukung dengan hasil analisis komposisi kadar C, H, N dan Co serta analisis termogravimetri dari senyawa kompleks.



Gambar 1. Prediksi struktur dari senyawa kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$

3.5 Uji Toksisitas Metode Brine Shrimp Lethality Test

Brine Shrimp Lethality Test merupakan salah satu metode awal yang digunakan untuk mengamati toksisitas senyawa. Prinsip dari uji BSLT adalah dengan mengetahui jumlah mortalitas larva *Aretmia salina* karena pengaruh ekstrak atau senyawa yang diberikan pada larva tersebut. Uji ini dilakukan dengan menentukan besarnya nilai LC_{50} suatu senyawa. Senyawa dinyatakan toksik jika nilai $\text{LC}_{50} < 1000$ ppm (Yurttas, 2013).

Uji toksisitas senyawa kompleks dilakukan dengan mengadaptasi metode *brine shrimp lethality test* yang telah dilaporkan Rehman (2014). Pada uji toksisitas ini digunakan variasi konsentrasi 10, 50, 100, 250 dan 500 ppm dari senyawa ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol dan senyawa kompleks kobalt(II) dengan ligan tersebut. Dilakukan tiga kali pengulangan pada masing-masing konsentrasi. Data yang diperoleh kemudian diplot pada sebuah grafik, log konsentrasi pada sumbu x dan mortalitas (%) pada sumbu y.

Hasil analisis uji toksisitas pada ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol memberikan nilai LC_{50} sebesar 208,80 ppm, sedangkan pada kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol memberikan nilai LC_{50} sebesar 168,24 ppm. Nilai LC_{50} dari kedua senyawa tersebut kurang dari 1000 ppm sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tergolong senyawa aktif toksik pada larva udang *Aretmia salina* (Yurttas, 2013). Nilai LC_{50} dari senyawa kompleks lebih rendah dibandingkan dengan senyawa ligan bebas sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya modifikasi struktur dengan cara pengompleksan senyawa turunan imidazol dapat meningkatkan toksisitas pada larva udang *Aretmia salina*.

IV. KESIMPULAN

Ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol telah berhasil disintesis dengan rendemen 54%. Ligan tersebut dikarakterisasi dengan menggunakan ^1H NMR, ^{13}C NMR dan FTIR. Ligan yang diperoleh, dikomplekskan dengan ion logam kobalt(II). Kompleks kobalt(II) dengan ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol berhasil disintesis dengan rendemen 78%. Kompleks tersebut diperoleh melalui sintesis dengan perbandingan mol logam dan ligan 1:2 pada pH 8. Berdasarkan hasil karakterisasi analisis CHN, AAS, TGA, dan FTIR diperoleh formula kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ dengan L adalah 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol. Nilai LC_{50} dari ligan 2-metil-4,5-difenil-1H-imidazol sebesar 208,80 ppm, sedangkan pada kompleks $[\text{CoL}_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ sebesar 168,24 ppm. Nilai LC_{50} dari kedua senyawa tersebut kurang dari 1000 ppm sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa tergolong senyawa aktif toksik pada larva udang *Aretmia salina*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis C.M. mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Bohari M. Yamin dari Universiti Kebangsaan Malaysia, Prof. Dr. Yana M. Syah dan Elvira Hermawati, M.Si. dari Jurusan Kimia ITB, Vera Dessy Noevita, S.Pd. dan Rachmawati, S.Si dari Laboratorium Terpadu FMIPA Unesa atas kerjasama yang diberikan selama proses penelitian, serta kepada semua pihak yang turut membantu terselesainya penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Bohari M. Yamin dari Universiti Kebangsaan Malaysia, Prof. Dr. Yana M. Syah dan Elvira Hermawati, M.Si. dari Jurusan Kimia ITB, Vera Dessy Noevita, S.Pd. dan Rachmawati, S.Si dari Laboratorium Terpadu FMIPA Unesa atas kerjasama yang diberikan selama proses penelitian, serta kepada semua pihak yang turut membantu terselesainya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A. A., Mohammed, H. J. and Khadhim, A. J. (2008). Preparation, Identification and Analytical Studies of the Ligand 2-[p-2'-(pyrimidyl sulphamyl)phenylazo]-4,5-diphenyl-imidazole (PSPA) and Some of its Metal Complexes. *The Islamic University Journal (Series of Natural Studies and Engineering)*, **16**, 85-94
- Dutta, Satyajit. (2010). Synthesis and Anthelmintic Activity of Some Novel 2-Substituted-4,5-Diphenyl Imidazole. *Acta Pharm*, **60**, 229-235
- Jain, A., Ravichandran, V., Sisodiya, M., (2010). Synthesis and Antibacterial Evaluation of 2-Substituted-4,5-Diphenyl-N-Alkyl-Imidazole derivatives. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 471-474
- Lara, S. D., Ruiz, C. G., Sosa, L. R., Mora, I. G., Behrens, N. B. (2012). Cytotoxic Copper(II), Cobalt(II), Zinc(II), and Nickel(II) Coordination Compounds of Clotrimazole. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **114**, 82-93
- Ozkay, Y., Isikdag, I., Incesu, Z., Akalin, G. (2010). *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3320-3328
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. (2001). *Introduction to Spectroscopy Third Edition*. USA: Thomson Learning, Inc.
- Puratchikody, A., dan Doble, M. (2009). QSAR Studies on Antiepileptic and Locomotor *in vivo* Activities of 4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Chem Bio Drug Des*, **74**, 173-182
- Rehman, M. U., Arif, M., Imran, M. Farooq, M. (2014). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Properties of Mannich Base Cyclization Derivatives of Benzimidazole and Their Metal Complexes. *American Journal of Chemistry*, **4**, 10-21

- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., Crouch, S. R. (2013). *Fundamentals of Analytical Chemistry Ninth Edition*. USA: Cengage Learning
- Soayed, A. A., Refaat, H. M., El-din, D. (2013). Metal Complexes of Moxifloxacin-imidazol Mixed ligands: Characterization and Biological Studies. *Inorganica Chimica Acta*. **406**, 230-240
- Soayed, A. A., Refaat, H. M., El-din, D. (2014). Characterization and Biological Activity of Pefloxacin-Imidazol Mixed Ligands Complexes. *Inorganica Chimica Acta*. **421**, 59-66
- Ucucu, U., Karaburun, N. G., Isikdag I. (2001). Synthesis and Analgesic Activity of Some 1-Benzyl-2-Substituted-4,5-Diphenyl-1*H*-Imidazole Derivatives. *Il Farmaco*. **56**, 285-290
- Wahyuningrum, Deana. (2008). *Sintesis Senyawa Turunan Imidazol dan Penentuan Aktivitas Inhibisi Korosinya pada Permukaan Baja Karbon: Disertasi*. Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Wang, Zerong. (2010). *Comperhensive Organic Name Reaction and Reagents*. New York: John Wiley & Sons, Inc
- Yang, X. D., Wan, W. C., Deng, X. Y., Li, Y., Yang, L. J., Li. L., Zhang. H. B. (2012). Design, synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds between 2-phenylbenzofuran and imidazol. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 2726-2729
- Yurttas, L., Duran, M., Demirayak, S., Gencer, H. K. (2013). Synthesis and Initial Biological Evaluation of Subtitued 1-Phenylamino-2-Thio-4,5-Dimethyl-1*H*-Imidazol Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 6764-6768