

**SINTESIS SENYAWA 1,4-BIS[(1-HIDROKSI-4-T-BUTIL-FENIL)-METIL]PIPERAZIN SEBAGAI ZAT ANTIOKSIDAN**

**SYNTHESIS OF 1,4-BIS [(1-HYDROXY-4-T-BUTYL-PHENYL) METHYL]PIPERAZINE AS ANTIOXIDANTS**

Susy Yunita Prabawati<sup>1\*</sup>, A. Wijayanto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta.

<sup>2</sup>Laboratorium Kimia Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

\*email: susyprabawati@gmail.com

*Received 12 May 2016; Accepted 13 October 2016; Available online 29 November 2016*

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa berbahan dasar turunan fenol dan diuji aktivitasnya sebagai antioksidan. Senyawa yang disintesis yaitu 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin yang dilakukan melalui reaksi Mannich dengan bahan dasar *p-t*-butilfenol, paraformaldehid, dan piperazin. Karakterisasi senyawa dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer IR dan <sup>1</sup>H-NMR. Pengujian aktivitas antioksidan dilakukan dengan metode perendaman radikal bebas DPPH (1,1 difenil-2-pikrilhidrazil). Produk hasil sintesis diperoleh sebagai suatu padatan putih dengan titik lebur 252,7-254,7 °C dengan rendemen 65,76 %. Hasil pengujian aktivitas antioksidan menunjukkan bahwa senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin memiliki nilai IC<sub>50</sub> yaitu 0,84 mM. Hal ini berarti bahwa senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin berpotensi sebagai antioksidan.

**Kata kunci:** antioksidan, *p-t*-butilfenol, reaksi Mannich, 1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin.

**ABSTRACT**

A study has been conducted to synthesize 1,4-bis [(1-hydroxy-4-*t*-butyl-phenyl)-methyl]piperazin using phenol derivate and investigate the capability of that compound, as an antioxidant. The synthesis was carried out through Mannich reaction using *p-t*-butylphenol, paraformaldehyde, and piperazine. The product was characterized by IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopic. Testing of antioxidant activity was done with the immersion of DPPH (1,1-diphenyl-2 picrylhydrazyl) free radical method. The product was obtained as a white solid, with a point of 252,7-254,7 °C and a yield of 65.76%. The test of antioxidant activity with DPPH method showed that 1,4-bis [(1-hydroxy-4-*t*-butyl-phenyl)-methyl]piperazin had the IC<sub>50</sub> values was 0.84 nM. It means that the 1,4- bis[(1-hydroxy-4-*t*-butyl-phenyl )methyl]piperazine has potential as antioxidants.

**Keywords:** antioxidant, Mannich reaction, *p-t*-butylphenol, 1,4-bis[(1-hydroxy-4-*t*-butyl-phenyl)methyl]piperazin.

**PENDAHULUAN**

Salah satu faktor penyebab terganggunya kesehatan manusia adalah adanya senyawa radikal bebas dalam tubuh. Beberapa sumber radikal bebas antara lain polusi udara dari asap kendaraan bermotor, asap rokok, asap pabrik, bahan pencemar dan radiasi sinar ultra violet akibat dari penipisan lapisan ozon juga menjadi sumber utama

keberadaan radikal bebas (Sugianto, 2011).

Radikal bebas akan bereaksi dengan molekul di sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron sehingga dapat menjadi molekul yang stabil. Reaksi ini akan berlangsung terus-menerus di dalam tubuh dan merupakan salah satu penyebab kerusakan sel atau jaringan yang dapat menimbulkan penyakit degeneratif, penyakit autoimun, hingga kanker.

Radikal bebas terbentuk di dalam tubuh akibat produk samping proses metabolisme ataupun karena terpapar melalui pernafasan dan tersebar ke seluruh tubuh (Salamah, Widyaningsih, Izzati, dan Susanti 2015).

Pada dasarnya, tubuh memiliki mekanisme pertahanan terhadap serangan radikal bebas yaitu dengan bantuan enzim dan nutrisi antioksidan (Yu, 2008). Akan tetapi, paparan bahan-bahan kimia dari polusi dan asap rokok yang terus menerus serta gaya hidup yang tidak sehat dapat meningkatkan jumlah radikal bebas dalam tubuh hingga melebihi kapasitas sistem pertahanannya. Oleh karena itu, tubuh memerlukan antioksidan tambahan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Zat antioksidan dapat menstabilkan kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas dan menghambat terjadinya reaksi berantai pada proses pembentukan radikal (Yu, 2008).

Senyawa-senyawa fenolik yang terdapat dalam berbagai tanaman dianggap sebagai metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas biologi seperti antifungi, antibakteri, dan antioksidan (Khalil, Moustafa, dan Naguib, 2007; Eryanti, Zamri, dan Jasril, R., 2010; Muthumani dkk., 2010). Beberapa bahan alam termasuk buah-buahan yang mengandung senyawa flavonoid seperti buah apel, pisang dan manggis diduga mengandung senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan. Demikian pula vanilin ataupun eugenol dan turunannya dilaporkan juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan akan tetapi belum memberikan hasil yang memuaskan (Shyamala, Naidu, Sulochanamma, dan Srinivas, 2007; Prabawati dan Agustina, 2015).

Penggunaan bahan alami memang lebih menguntungkan karena ekonomis dan dapat diperoleh dalam jumlah yang berlimpah. Namun demikian, kelemahan dari penggunaan bahan alami ini yaitu gugus aktif yang berperan dalam proses

metabolisme sulit diketahui secara pasti. Hal ini memberikan peluang untuk mengembangkan senyawa antioksidan baru yang diharapkan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Penemuan suatu antioksidan sintetik menjadi lebih menarik dan menjanjikan karena struktur senyawa target dapat diketahui dengan pasti.

Aktivitas antioksidan senyawa fenolik seperti fenol, dipengaruhi oleh kemudahan melepas atom hidrogen dan kestabilan struktur radikal yang terbentuk setelah melepas atom hidrogen. Aktivitas senyawa ini dapat ditingkatkan dengan menambahkan suatu gugus pendonor elektron pada posisi *orto* dan *para* dari gugus hidroksi pada cincin benzen (Klein, Lukeš, dan Cibulková, 2005). Oleh karena ini dalam penelitian ini akan disintesis senyawa baru dari turunan fenol melalui suatu reaksi Mannich dengan menggunakan piperazin sebagai gugus pendonor elektron. Piperazin sebagai amina sekunder akan terikat pada posisi *orto* dari gugus hidroksi *p-t*-butilfenol dan dengan adanya dua buah atom N pada piperazin maka akan dihasilkan suatu senyawa baru yaitu 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin. Diharapkan senyawa baru hasil sintesis ini juga akan memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang cukup baik.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah seperangkat alat refluks, pemanas listrik, pipa kapiler, lampu UV, neraca analitik, alat-alat gelas pada umumnya, spectronic 20 Visible, alat penentu titik lebur (elektrotermal 9100), spektrofotometer infra merah (IR, Shimadzu 8201 PC), spektrometer resonansi magnet inti (<sup>1</sup>H-NMR, JEOL-MY400).

Bahan yang digunakan dalam sintesis adalah piperazin (Merck), paraformaldehid (Merck), *p-t*-butilfenol (Merck), benzena (Merck), metanol teknis, dan etanol absolut. Bahan yang

digunakan dalam uji aktivitas antioksidan adalah DPPH dan kloroform (Merck).

### Prosedur Penelitian

#### *Sintesis senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi 4-t-butil-fenil)-metil]piperazin*

Sebanyak 15 mmol *p-t*-butilfenol dan 15 mmol paraformaldehid (0,45 g) dilarutkan dalam 50 mL benzena kering kemudian ditambahkan 7,5 mmol piperazin (0,646 g) sebagai pendonor elektron. Campuran direfluk selama 20 jam dalam kondisi atmosfer nitrogen. Hasil reaksi tersebut disaring dengan penyaring Buchner. Residu yang didapatkan kemudian direkrystalisasi dengan kloroform-metanol. Senyawa hasil sintesis diukur titik leburnya dan dikarakterisasi dengan menggunakan spektrometer IR dan <sup>1</sup>H-NMR.

#### *Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH*

Pereaksi DPPH dibuat dengan cara melarutkan 2 mg DPPH dalam 50 mL kloroform sehingga dihasilkan larutan stok DPPH dengan konsentrasi 0,1 mM. Larutan induk dari hasil sintesis dibuat dengan konsentrasi 2 mM kemudian diencerkan hingga mendapatkan variasi konsentrasi 0,2; 0,4; 0,6; dan 1 mM. Masing-masing konsentrasi diambil 0,5 mL untuk ditambahkan pada larutan DPPH hingga total larutan adalah 5 mL. Selanjutnya, larutan diputar selama 30 detik dan diinkubasi pada suhu kamar selama 69 jam. Setelah 69 jam, absorbansi larutan diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 530 nm. Perlakuan yang sama juga dilakukan pada larutan kontrol (0,5 mL kloroform dalam 4,5 mL larutan DPPH).

Penentuan aktivitas antioksidan dilakukan melalui perhitungan nilai IC<sub>50</sub> (*inhibitory concentration* 50%) yaitu nilai yang menggambarkan besarnya konsentrasi sampel yang dapat menghambat radikal bebas sebesar 50% yang diperoleh melalui persamaan regresi linier antara konsentrasi sampel (X)

dengan persen inhibisi (Y).

$$\text{Persen (\%)} \text{ inhibisi} = \frac{(\text{Abs kontrol} - \text{Abs sampel})}{\text{Abs kontrol}} \times 100\%$$

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### **Hasil Sintesis Senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-t-butil-fenil)-metil]piperazin**

Aktivitas antioksidan senyawa fenolik seperti fenol, dipengaruhi oleh kemudahan melepas atom hidrogen dan kestabilan struktur radikal yang terbentuk setelah melepas atom hidrogen (Winarsi, 2007). Fenol yang telah bereaksi dengan radikal bebas akan menjadi radikal baru, akan tetapi radikal tersebut bersifat stabil karena adanya stabilisasi struktur resonansi dari cincin benzena yang dimilikinya. Hal inilah yang menjadikan fenol berpotensi sebagai zat antioksidan.

Peningkatan aktivitas antioksidan dari suatu senyawa golongan fenol dapat dilakukan dengan menambahkan suatu gugus pendonor elektron pada posisi *orto* dan *para* dari gugus hidroksi pada cincin benzena. Dengan adanya gugus pendonor elektron, maka stabilisasi resonansi dari radikal fenoksi yang terbentuk menjadi lebih banyak sehingga akan menjadi lebih stabil. Dengan demikian diharapkan aktivitasnya sebagai antioksidan juga dapat menjadi lebih tinggi.

Pada penelitian ini senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-t-butil-fenil)-metil]piperazin disintesis dengan modifikasi metode sintesis yang dilakukan oleh Chi, Yoon, Kwang, Hwang, dan Jeong, (2002). Berdasarkan persamaan reaksi yang terjadi diketahui bahwa setiap 1 molekul piperazin akan bereaksi dengan 2 molekul *p-t*-butilfenol dan 2 molekul formaldehid untuk membentuk 1 molekul senyawa target dengan hasil samping 2 molekul H<sub>2</sub>O. Oleh karena itu, dalam penelitian ini perbandingan mol antara piperazin, *p-t*-butilfenol, dan paraformaldehid yang direaksikan masing-masing adalah 1:2:2.

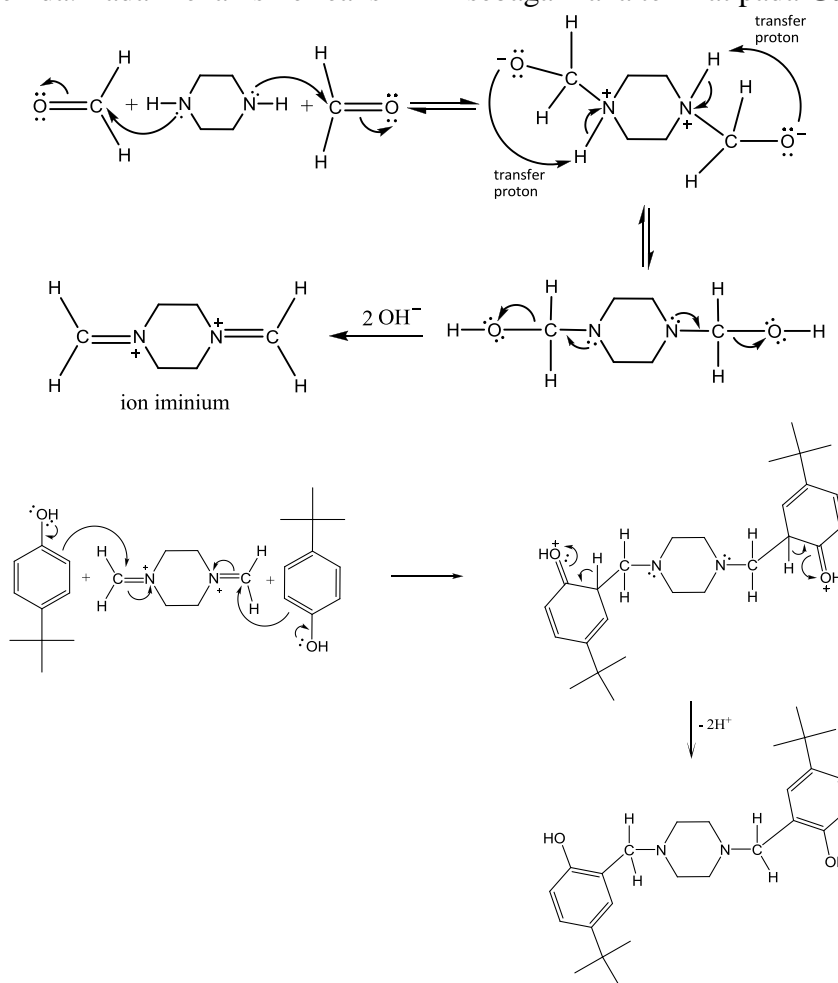
Pelarut yang digunakan dalam sintesis yaitu benzena kering. Benzena merupakan pelarut yang memiliki sifat

non polar (kepolaran 0,111) dengan tetapan dielektrik 2,27 dan titik didih 80,1 °C. Spesifikasi ini menjadikan benzena merupakan pelarut yang tepat untuk tipe reaksi yang terjadi. Benzena kering umumnya digunakan dalam reaksi yang dapat terganggu oleh adanya air. Piperazin merupakan senyawa yang mudah terhidrat dan terhidratnya piperazin akan menurunkan reaktivitas dari piperazin dalam suatu reaksi. Oleh karena itu, pelarut benzena kering diharapkan dapat memberikan hasil yang optimal (Chi dkk, 2002).

Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin terjadi dalam dua tahap reaksi yaitu diawali dengan pembentukan ion iminium oleh piperazin dan formaldehida. Pada mekanisme reaksi

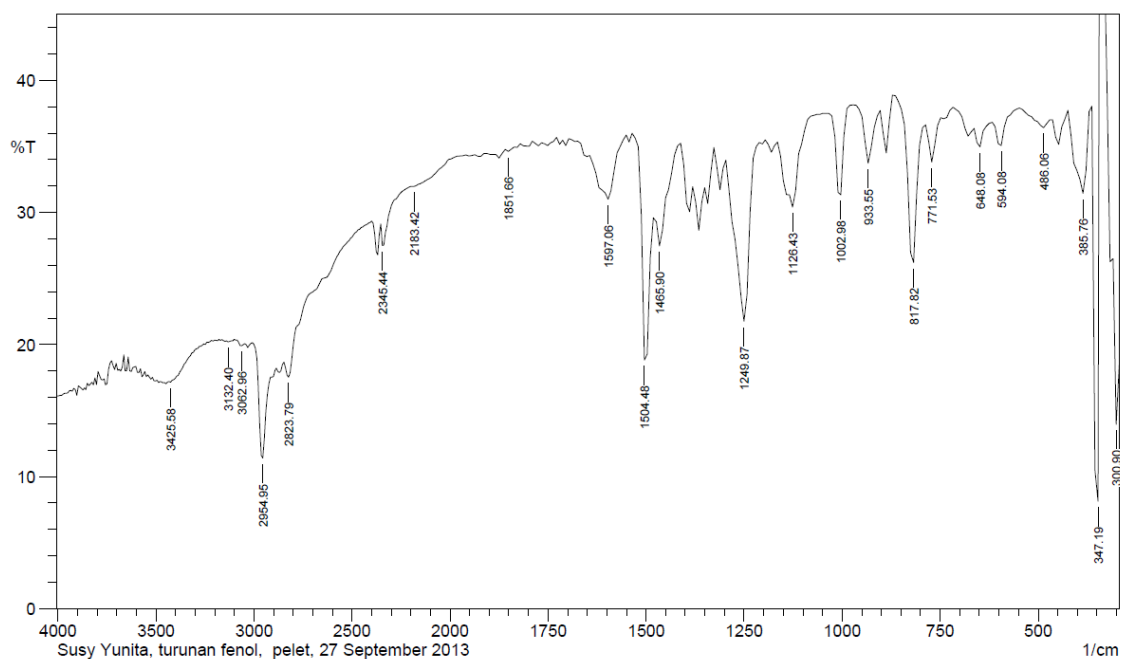
tahap pertama ini terjadi reaksi substitusi nukleofilik dari atom N dari piperazin ke C karbonil dari formaldehid. Atom nitrogen memiliki pasangan elektron bebas (PEB) sehingga bersifat nukleofilik, sedangkan C karbonil pada formaldehid bersifat elektrofilik karena kuatnya elektronegativitas dari atom O sehingga awan elektron akan lebih mengarah pada atom O yang menyebabkan atom C bersifat elektrofil.

Pada mekanisme reaksi tahap kedua terjadi reaksi substitusi elektrofilik pada cincin benzena dari *p-t*-butilfenol. Elektrofil berasal dari ion iminium yang terbentuk pada reaksi tahap pertama. Selain membentuk senyawa target, reaksi ini juga menghasilkan 2 ion H<sup>+</sup>. Mekanisme reaksi selengkapnya sebagaimana terlihat pada **Gambar 1**.



1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin

**Gambar 1** Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin



**Gambar 2** Spektrum IR dari Senyawa Hasil Sintesis

Sebagai bahan dasar, *p-t*-butilfenol memiliki dua gugus pengaktivasi yaitu gugus hidroksi (-OH), dan gugus *t*-butil (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Gugus-gugus tersebut merupakan gugus pengarah *orto* dan *para* saat terjadi reaksi substitusi aromatik elektrofilik. Akan tetapi gugus -OH merupakan gugus peng-aktivasi yang lebih kuat daripada gugus -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, sehingga gugus -OH akan lebih dominan mempengaruhi produk dari reaksi substitusi aromatik elektrofilik yang terjadi pada *p-t*-butilfenol. Dengan demikian, piperazin akan menyerang cincin benzena dan masuk pada posisi *orto* dari gugus -OH.

Senyawa hasil sintesis yang diperoleh yaitu berupa padatan berwarna putih dengan rendemen 65,76%, dan titik lebur 252,7-254,7 °C, memiliki kelarutan yang baik dalam kloroform akan tetapi tidak larut dalam pelarut polar maupun non polar.

Selanjutnya identifikasi terhadap produk dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer IR, dan diperoleh spektrum sebagaimana terlihat pada **Gambar 2**. Dari spektrum terlihat adanya serapan melebar pada daerah sekitar 3425 cm<sup>-1</sup> yang karakteristik untuk serapan

rentangan gugus O-H. Hal ini diperkuat dengan munculnya serapan gugus -C-O yang berasal dari ikatan antara C cincin benzena dengan atom oksigen gugus hidroksil pada daerah 1249,87 cm<sup>-1</sup>.

Serapan yang terlihat pada daerah 3062,96 cm<sup>-1</sup> disebabkan adanya vibrasi dari rentangan C-H tak jenuh aromatik, sedangkan serapan rentangan cincin C=C aromatik muncul pada serapan di daerah 1597,06 cm<sup>-1</sup>. Hal ini diperkuat dengan munculnya serapan pada daerah 817,82 cm<sup>-1</sup>, yang menunjukkan bahwa cincin tersubstitusi pada posisi *para*. Serapan pada daerah sekitar 2954,95 cm<sup>-1</sup> dan 2823,79 cm<sup>-1</sup> merupakan rentangan dari C-H (sp<sup>3</sup>) alifatik. Keberadaan gugus alkil diperkuat oleh serapan bengkokan gugus *t*-butil pada daerah 1249,87 cm<sup>-1</sup>. Sementara itu serapan C-N terlihat pada bilangan gelombang 1311,59 cm<sup>-1</sup> dan serapan bengkokan gugus metilen (-CH<sub>2</sub>-) muncul pada bilangan gelombang 1504,48 cm<sup>-1</sup>. Hal ini mempertegas bahwa jembatan metilen dari produk reaksi telah terbentuk.

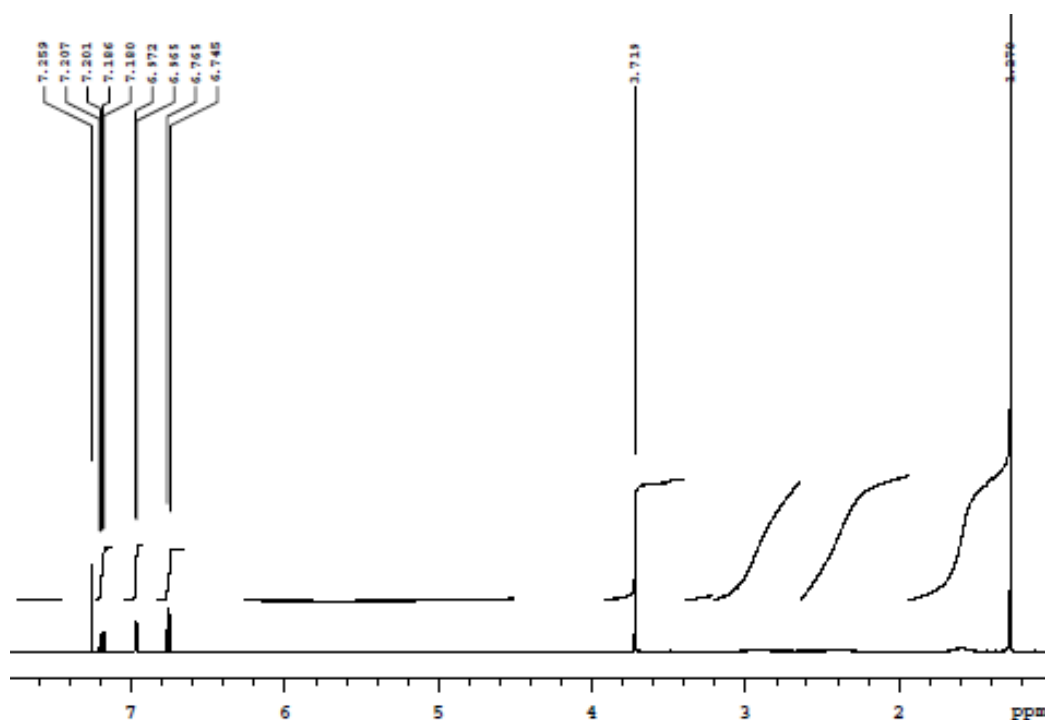
Reaksi Mannich dapat terjadi dan akan mengalami perubahan yang khas yaitu dengan terbentuknya amina tersier dari suatu amina sekunder (piperazin).

Menurut Coates (2000) spektrum IR juga dapat mengidentifikasi terbentuknya suatu amina tersier. Jika amina tersier telah terbentuk maka dapat dipastikan reaksi telah berjalan dengan baik. Amina primer, amina sekunder dan amina tersier memiliki serapan N-H yang khas pada daerah bilangan gelombang 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$ . Karakteristik spektrum IR dari suatu amina primer yaitu memiliki serapan N-H ganda pada bilangan gelombang 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$ , amina sekunder dengan serapan tunggal, dan amina tersier tidak menunjukkan adanya serapan. Sementara itu, hasil spektrum IR dari senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metilpiperazin pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya serapan N-H tetapi masih menunjukkan adanya serapan C-N. Hal ini menandakan bahwa senyawa target yang berupa amina tersier telah terbentuk. Berdasarkan analisis spektrum IR yang ada terlihat bahwa gugus-gugus fungsional dalam senyawa target telah terdeteksi semua dalam spektrum IR.

Identifikasi lebih lanjut dilakukan menggunakan spektroskopi  $^1\text{H-NMR}$ . Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  dari produk hasil sintesis ditunjukkan pada **Gambar 3**.

Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  dari produk hasil sintesis menunjukkan adanya 3 lingkungan yang berbeda. Ketiga lingkungan tersebut masing-masing berada pada pergeseran kimia ( $\delta$ ) 1,27; 3,72 dan sekitar 7,2 ppm. Puncak dengan pergeseran kimia 3,72 ppm merupakan puncak yang menyatakan proton dari dua jembatan metilen ( $\text{N-CH}_2$ ) dengan integrasi setara dengan 4 hidrogen. Puncak pada daerah pergeseran kimia sekitar 7,2 ppm merupakan puncak dari atom hidrogen pada cincin benzena. Sementara itu pada pergeseran kimia 1,27 terdapat puncak yang menyatakan atom hidrogen dari gugus tersier butil.

Informasi krusial yang sangat diperlukan dari spektrum  $^1\text{H-NMR}$  tersebut adalah munculnya puncak pada daerah pergeseran kimia 3,72 ppm yang merupakan puncak dari lingkungan proton jembatan metilen ( $\text{N-CH}_2$ ). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Chi dkk, 2002; Prabawati, Setiawan, dan Fauzia, 2012; Prabawati, dan Fauzia 2015 dengan menggunakan piperazin juga menunjukkan serapan proton jembatan metilen muncul pada daerah pergeseran kimia antara 3,7-3,8 ppm.



**Gambar 3** Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa 1,4-bis[(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metilpiperazin

Terlihatnya puncak serapan dan kesesuaian hasil integrasi jumlah proton dari gugus metilen ini menunjukkan bahwa telah terjadi reaksi sehingga piperazin terikat diantara dua molekul *p-t*-butilfenol yang dijematani oleh gugus metilen. Berdasarkan interpretasi dari spektrum IR dan  $^1\text{H}$  NMR diatas maka dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa target yang diharapkan yaitu 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin.

### Hasil Uji Aktifitas sebagai Zat Antioksidan

Metode pengujian dilakukan dengan menggunakan metode perendaman radikal bebas DPPH. Metode ini dipilih karena merupakan metode yang cepat, sederhana dan murah untuk mengukur aktivitas antioksidan (Prakash dkk. 2007). Selain itu, metode DPPH adalah metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan khususnya untk senyawa fenol dan polifenol (Salamah dkk, 2015). Ketika suatu larutan DPPH dicampurkan dengan senyawa yang dapat memberikan atom hidrogen, molekul DPPH akan tereduksi, ditandai dengan berubahnya warna ungu menjadi kuning. Interaksi antara antioksidan dengan DPPH dapat berupa transfer elektron atau donor hidrogen, kedua interaksi tersebut akan menetralkan radikal bebas (Prakash dkk. 2007).

Penentuan aktivitas antioksidan dilakukan dengan menghitung nilai  $\text{IC}_{50}$  (Suryawati, Frengki, dan Suardi, 2013).

Nilai  $\text{IC}_{50}$  menggambarkan besarnya konsentrasi senyawa uji yang dapat menghambat radikal sebesar 50 %. Semakin kecil nilai  $\text{IC}_{50}$  suatu senyawa maka semakin baik aktivitas antioksidannya. Nilai  $\text{IC}_{50}$  diperoleh dari persamaan regresi linier yang menyatakan hubungan antara konsentrasi sampel (senyawa uji) dengan aktivitas antioksidan (Yu, 2008).

Hasil uji aktivitas antioksidan senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin memberikan nilai persen inhibisi sebagaimana disajikan pada **Tabel 1**. Berdasarkan data pada **Tabel 1** terlihat bahwa kemampuan senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin dalam menghambat DPPH adalah cukup baik yaitu pada konsentrasi yang relatif kecil (pada konsentrasi 0,2 mM), senyawa tersebut telah mampu menghambat DPPH hingga 23,48 %. Apabila dibandingkan dengan bahan awalnya yaitu *p-t*-butilfenol, yaitu pada konsentrasi 0,2 mM hanya mampu menghambat sebesar 22,5 %. Sementara itu jika dibandingkan dengan senyawa hasil sintesis lainnya yang telah dilakukan sebelumnya, maka senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin memberikan penghambatan terhadap DPPH dengan cukup baik. Senyawa vanilin dan turunan vanilin yaitu senyawa 1,4-bis [(2-hidroksi-3-metoksi-5-metanal-fenil)-metil]piperazin, pada konsentrasi 0,2 mM mampu menghambat DPPH masing-masing sebesar 5,04 % dan 22,68 % (Prabawati, dkk, 2012).

**Tabel 1.** Nilai persen inhibisi (%) dari senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil- fenil)metil]piperazin

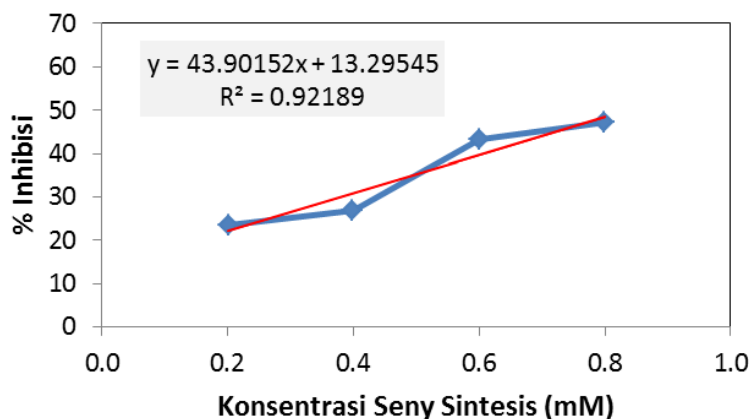
No	Konsentrasi (mM)	Persen Inhibisi (%) senyawa hasil sintesis
1.	0,2	23,48
2.	0,4	26,89
3.	0,6	43,33
4.	0,8	47,27

**Gambar 4** menunjukkan kurva antara konsentrasi dan penghambatan persen dari 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil) metil] piperazine. Berdasarkan kurva tersebut dapat diperoleh nilai IC<sub>50</sub> dari senyawa 1,4-bis [(1 hidroksi-4-*t*-butil-fenil) metil] piperazin adalah 0,84. Hal ini berarti bahwa senyawa 1,4-bis [(1 hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin berpotensi sebagai antioksidan (Jun dkk, 2003; Suryawati dkk, 2013). Meskipun demikian masih perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk memperoleh nilai IC<sub>50</sub> yang lebih baik.

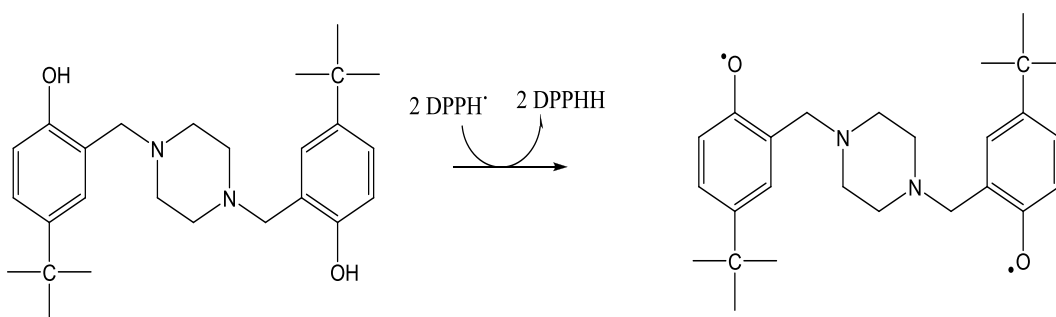
Senyawa fenolik memiliki aktivitas antioksidan karena mampu mendonorkan radikal hidrogen untuk menetralkan radikal bebas dan radikal fenolik yang terbentuk akan terstabilkan oleh resonansi. Senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin yang juga merupakan senyawa fenolik akan

memiliki mekanisme penghambatan terhadap radikal DPPH yang sama. Reaksi antara radikal DPPH dengan senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin ditunjukkan pada **Gambar 5**.

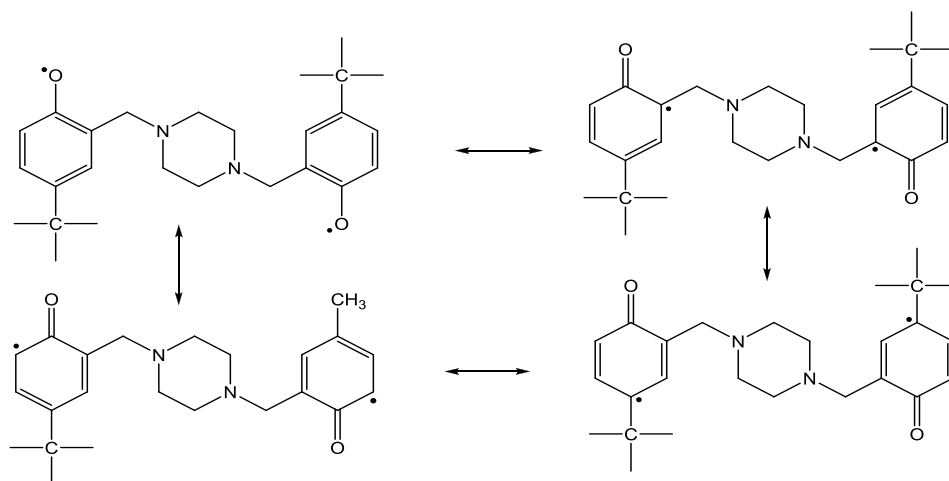
Berdasarkan reaksi tersebut diketahui bahwa dua molekul DPPH akan menjadi stabil setelah bereaksi dengan sebuah molekul senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin. Radikal DPPH menjadi DPPHH karena mendapat donor radikal hidrogen dari senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin. Reaksi tersebut menyebabkan molekul 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin menjadi radikal baru, akan tetapi radikal yang terbentuk tetap stabil karena adanya struktur resonansi. Struktur resonansi dari radikal 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin terlihat sebagaimana pada **Gambar 6**.



**Gambar 4** Kurva Konsentrasi vs % Inhibisi dari senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin yang diuji dengan metode DPPH.



**Gambar 5.** Reaksi antara senyawa 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil) metil] piperazin dengan radikal DPPH



**Gambar 6.** Struktur resonansi dari radikal 1,4-bis [(4-*t*-butil-1-hidroksi-fenil)-metil] piperazin

Aktivitas antioksidan yang cukup baik dari senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin dapat disebabkan karena adanya gugus piperazin sebagai gugus pendonor elektron yang memperendah nilai BED O-H (Aini, Purwono, dan Tahir, 2007). Selain itu adanya dua gugus hidroksi (yang merupakan gugus aktif) dalam satu molekul 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin menyebabkan lebih banyak radikal hidrogen yang dapat disumbangkan untuk menetralkan radikal bebas (Apak dkk., 2007).

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)-metil]piperazin dapat disintesis menggunakan bahan dasar *p*-*t*-butilfenol, piperazin, dan paraformaldehid melalui reaksi Mannich dengan rendemen 65,76 %. Hasil uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH menunjukkan bahwa senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin mempunyai nilai IC<sub>50</sub> yaitu 0,84 mM. Hal ini berarti bahwa senyawa 1,4-bis [(1-hidroksi-4-*t*-butil-fenil)metil]piperazin berpotensi sebagai antioksidan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N., Purwono, B., Tahir, I. (2007). Structure-antioxidant activities relationship analysis of isoeugenol, eugenol, vanilin and their derivatives. *Indonesian Journal of Chemistry*, 7 (1), 61-66.
- Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik S.E., Bektaşoğlu B., Berker K.I., dan Özyurt D. (2007). Comparative Evaluation of Various Total Antioxidant Capacity Assays Applied to Phenolic Compounds with the CUPRAC Assay. *Molecules*, 12, 1496-1547.
- Chi K.W., Yoon, S.A., Kwang, T.S., Hwang, H., dan Jeong, S.A. (2002). Synthesis of Diazacrown Ethers Containing Phenolic Side Arms and Their Complex with Divalent Metal Ions. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 23 (5).
- Eryanti, Y., Zamri, A., Jasril, Rahmita. (2010). Sintesis Turunan 2-hidroksi Kalkon melalui Kondensasi Claisen-Schmidt dan Uji Aktivitasnya sebagai Antimikroba. *Jurnal Natur Indonesia*, 12, 2, 223-227.
- Jun, M., Fu, H-Y., Hong, J., Wan, X., Yang, C.S., Ho, C-T. (2003). Comparison of Antioxidant Activities of Isoflavones from Kudzu Root (*Pueraria lobate* Ohwi). *Journal of Food Science*, 68 (6). 2117-2122.
- Khalil, M.Y., Moustafa, A.A., dan Naguib, N.Y. (2007). Growth,

- Phenolic Compounds, and Antioxidant Activity of Some Medical Plants Grown under Organic Farming Condition. *World Journal of Agricultural Sciences*, 3(4): 451-457.
- Klein, E., Lukeš, V., Cibulková, Z. (2005). On The Energetics Of Phenol Antioxidants Activity. *Petroleum & Coal*, 47 (1), 33-39, 2005.
- Muthumani P., Neckmohammed, Meera R., Venkataraman S., Chidambaranathan N., Devi P., Kumar P.A.S. (2010). Synthesis and evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities of some Mannich bases of substituted aminophenol and acetophenone. *International Journal Pharmaceutical and Biomedical Research*, 1(3), 78-86.
- Prabawati, S.Y., Setiawan, A., Fauzia, A. (2012). Sintesis Senyawa 1,4-bis [(2-hidroksi-3-metoksi-5-formaldehid-fenil)-metil] piperazin dari Bahan Dasar Vanilin dan Uji Aktivitasnya sebagai Zat Antioksidan. *Kaunia*, Vol. VIII, No.1, 30-43.
- Prabawati, S.Y., Fauzia, A. (2015). Pemanfaatan Bahan Alami Eugenol sebagai Zat Antioksidan. *Kaunia*, Vol. XI, No.1, April, 11-18.
- Prakash, D., Upadhyay, G., Singh, B.N., Dhakarey, R., Kumar, S., dan Singh, K.K. (2007). Free Radical Scavenging Activities og Himalayan Rododendrons. *Current Science*, 92, 4, 526-532.
- Salamah, N., Widyaningsih, W., Izzati, I., Susanti, H. (2015). Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Ekstrak Etanol Ganggang Hijau *Spirogyra* sp. dan *Ulva lactuca* dengan Metode DPPH. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol.13, No.2, 145-150.
- Shyamala, B.N., Naidu, M., Sulochanamma, G.S., Srinivas, P. (2007). Studies on the antioxidant activities of natural vanilla extract and its constituent compounds through in vitro models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 7738-7743.
- Sugianto NL. (2011). Pemberian jus delima merah (*punica granatum*) dapat meningkatkan kadar glutathion peroksidase darah pada mencit (*Mus musculus*) dengan aktivitas fisik maksimal. *Tesis*. Denpasar: Program Pascasarjana Universitas Udayana, 3 & 5.
- Suryawati, Frengki, Suardi, H.N. (2013). The Potential antioxidant activity of ethanolic extract of Aceh ant-plant (*Mymercodia sp*) on the free radical DPPH (1,1-Diphenyl-2-pikrylhidrazil). *Proceedings of the 3<sup>th</sup> Annual International Conference Syiah Kuala, Oktober 2-4, Banda Aceh. Indonesia*, 301-305.
- Winarsi, H. (2007). Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Yogyakarta: Kanisius; 11-23.
- Yu, L. (2008). Overview and Prospective, dalam *Wheat Antioxidants*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.