

**STUDI REAKSI ESTERIFIKASI DARI ASAM UR SOLAT  
[OLEANOLAT] SERTA UJI ANTI KANKER SECARA  
*IN-VITRO* TERHADAP CELL LINE LEUKIMIA P388**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains di bidang kimia pada Fakultas Mipa**



**Oleh**

**W.R. Arnoldi Bei**

**08101003012**

**JURUSAN KIMIA**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2014**

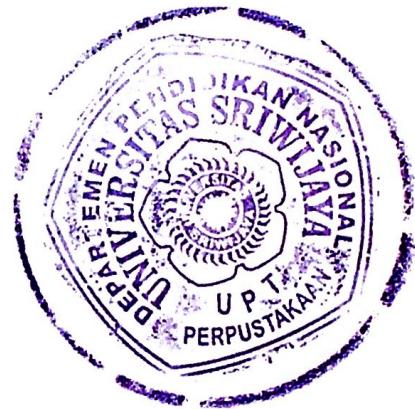
R: 2673g / 27300

5  
541.225 07  
Arn  
5  
2014  
C. 142439

**STUDI REAKSI ESTERIFIKASI DARI ASAM UR SOLAT  
[OLEANOLAT] SERTA UJI ANTI KANKER SECARA  
*IN-VITRO* TERHADAP CELL LINE LEUKIMIA P388**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Sains di bidang kimia pada Fakultas Mipa**



**Oleh**

**W.R. Arnoldi Bei**

**08101003012**

**JURUSAN KIMIA**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2014**

## HALAMAN PERSETUJUAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Studi Reaksi Esterifikasi Dari Asam Ursolat [Oleanolat] Serta Uji Anti Kanker Secara *In-vitro* Terhadap *Cell Line* Leukimia P388

Nama Mahasiswa : W.R. Arnoldi Bei

NIM : 08101003012

Jurusan : Kimia

Telah disetujui untuk disidangkan pada tanggal 15 Juli 2014

Indralaya, Juli 2014

Pembimbing :

1. Drs. Dasril Basir, M.Si  
NIP. 195810091986031005



2. Dra. Julinar, M.Si  
NIP. 196507251993032002



## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Studi Reaksi Esterifikasi Dari Asam Ursolat [Oleanolat]  
Serta Uji Anti Kanker Secara *In-vitro* Terhadap *Cell Line*  
Leukimia P388

Nama Mahasiswa : W.R. Arnoldi Bei  
NIM : 08101003012  
Jurusan : Kimia

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Juli 2014 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang ujian skripsi.

Indralaya, Juli 2014

Ketua :

**Drs. Dasril Basir, M.Si**  
NIP. 195810091986031005

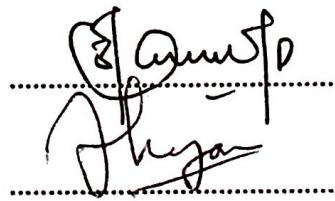


Anggota :

**Dra. Julinar, M.Si**  
NIP. 196507251993032002



**Dr. Eliza, M.Si**  
NIP. 196407291991022001



**Dr. Suheryanto, M.Si**  
NIP. 196006251989031006



**Zainal Fanani, M.Si**  
NIP. 196708211995121001



## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

**Nama mahasiswa : W.R. Arnoldi Bei**

**NIM : 08101003012**

**Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/ Kimia**

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lainnya.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, Juli 2014

Penulis,

**W.R. Arnoldi Bei**

**NIM. 08101003012**

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama mahasiswa : W.R. Arnoldi Bei

NIM : 08101003012

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/ Kimia

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**“STUDI REAKSI ESTERIFIKASI DARI ASAM URSOLAT [OLEANOLAT] SERTA UJI ANTI KANKER SECARA *IN-VITRO* TERHADAP CELL LINE LEUKIMIA P388”.**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/ memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, Juli 2014

Yang menyatakan,

**W.R. Arnoldi Bei**

**NIM. 08101003012**

## HALAMAN PERSEMPAHAN

AKU ingin mendaki puncak tantangan, menerjang batu granit kesulitan,  
Menggoda mara bahaya, dan memecahkan misteri dengan SAINS

AKU mendambakan kehidupan dengan kemungkinan-kemungkinan yang  
bereaksi satu sama lain seperti benturan Uranium : meletup tak  
terduga-duga, menyerap, mengikat, mengganda, berkembang, terurai  
dan berpencar kearah yang mengejutkan.

AKU menanti kedamian hati, kesejukan jiwa.

AKU merindukan senyuman indah mamah, tawa renyah papah, tatapan  
bangga abang dan mbak, tatapan bingung keponakan ku melihat oom  
papinya.

Kupersembahkan SKRIPSI ini untuk :  
ALLAH SWT  
Idolaku NABI MUHAMMAD SAW  
Orang tua ku, ayahanda Bey Edmondus, S.Pd dan  
Ibunda Elly Sumarni, S.E  
W.B. Andrika Bei, S.T & W.B. Lestari, S.E  
W.S. Eduardo Bei, SIP & Ratna, S.E  
W.B. Zehan Bei, W.B. Ziyan Bei, W.Y Rizan Bei  
Adinda Lia Martha  
Sahabat A:16, Kawan K.O

## KATA PENGANTAR

**Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.**

Syukur Alhamdulillah Penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan ridho-Nya yang selalu diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “Studi Reaksi Esterifikasi Dari Asam Ursolat [Oleanolat] Serta Uji Anti Kanker Secara *In-vitro* Terhadap *Cell Line* Leukimia P388”. Shalawat serta salam selalu tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita dari zaman kegelapan ke alam berilmu seperti sekarang ini.

Selama penelitian dan penulisan skripsi ini, penulis menyadari sangat banyak mendapatkan bantuan baik moril maupun materil dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada **Bapak H. Drs. Dasril Basir, M.Si** selaku pembimbing I, **Ibu Dra. Julinar, M.Si** selaku pembimbing II dan **Bapak Hermansyah, Ph.D** pembimbing akademik, atas segala bimbingan, kesabaran dan waktu yang diluangkan kepada penulis selama menjalankan penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.

Selain itu penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ketua Jurusan Kimia Fakultas MIPA UNSRI Bapak Dr. Suheryanto, M.Si
2. Ibu Dr. Eliza, M.Si, Bapak Dr. Suheryanto, M.Si dan Bapak Zainal Fanani, M.Si beserta seluruh staf dosen jurusan kimia FMIPA UNSRI atas ilmu bermanfaat yang telah diberikan kepada penulis.

3. Kedua orang tua, Papah Bey Edmondus, S.Pd dan mamah Elly Sumarni, S.E untuk segala cinta, kasih sayang, motivasi, nasihat, dan doa yang tak henti-hentinya dicurahkan.
4. Saudara-saudari penulis (W.B. Andrika Bei, S.T dan keluarga, W.S. Eduardo Bei, SIP dan keluarga), Mbak wiwin dan keluarga dan seluruh keluarga besar yang telah memberikan semangat untuk melewati tahap demi tahap.
5. Lia Martha Sf yang sangat banyak membantu penulis dalam segala hal.
6. Teman-teman seperjuangan di Lab KO; Eva Agustriana (rekan bekerja dan tempat curhat segala hal), Ulya, SaFaNis, Angga (senasib sepenanggungan), Wak-aji, Umbad, Yogi, Ucha, mbak-mbak 2008 dan 2009 (Linggar Silvia, Ricce, Evelyn, Winda, Umi) terima kasih atas bantuan, ilmu dan kebersamaannya.
7. Teman-teman seperjuangan angkatan 2010 ;gago, atul, thori, rizan, ari, feby, karim, eiffel, josen, riandi, mamat, madon, harian, randi, fety, mina, ana<sup>12</sup>, dll maaf tidak ditulis satu persatu trims atas bantuan dan kebersamaannya
8. Mbak Iip, Mbak marini, Mbak ida,kk admaja, uda daus, kk Mochi dan seluruh kakak tingkat serta adik tingkat kimia FMIPA UNSRI.
9. Analis, jurusan Kimia FMIPA Roni, Mbak Novi beserta semua pihak, semoga Allah SWT membalas semua kebaikan mereka.

Demikianlah, semoga karya kecil ini dapat bermanfaat dalam menunjang perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya bidang ilmu kimia organik

Indralaya, Juli 2014

**STUDIES ESTERIFICATION REACTION OF URSOLIC [OLEANOLIC] ACID AND *IN-VITRO* ANTI CANCER TEST AGAINST LEUKEMIA P388  
CELL LINE**

**By :**

**W.R. ARNOLDI BEI**

**08101003012**

**ABSTRACT**

The reaction study to obtain methyl ursolate [oleanolate] from ursolic acid [oleanolic acid] by using esterification in base condition (KOH/ CH<sub>3</sub>OH, THF) was done. According to NMR spectroscopy description, reaction product showed parent compound framework, ursolic acid [oleanolic] acid, which is still maintained by the existence of proton and carbon of C-3 resonance, vinylic C-12 and C-13 resonance, but resonance signal of carboxylic proton is not observed at δ<sub>H</sub> 12. The expected esterification product was not yielded due to no observed resonance signal for proton and carbon of ester group, those are methoxy carbon at δ<sub>C</sub> 50-52 and proton δ<sub>H</sub> 3.5-3.7 (3H, s). Failure in generating methyl ursolic [oleanolic] was probably due to two main factors, steric factor (spatial hindered) and reagent. The activity value of anti cancer leukemia P-388 *in-vitro* of the reaction product, with IC<sub>50</sub> value 18.742 μg/mL, was increased by 2.8 times compared to the parent compound, ursolic acid [oleanolic acid] with IC<sub>50</sub> value of 53.4 μg/mL.

**Key words :** Ursolic[oleanolic] acid; Metil ursolic [oleanolic]; base esterification; leukemia P388 Cell line. Tembesu.

**STUDI REAKSI ESTERIFIKASI DARI ASAM UR SOLAT [OLEANOLAT]  
SERTA UJI ANTI KANKER SECARA *IN-VITRO* TERHADAP CELL LINE  
LEUKIMIA P388**

**Oleh :**  
**W.R. ARNOLDI BEI**  
**08101003012**

**ABSTRAK**

Studi reaksi pembuatan metil ursolat [oleanolat] dari asam ursolat [oleanolat] dengan menggunakan reaksi esterifikasi dalam suasana basa (KOH/CH<sub>3</sub>OH, THF 9 jam T 90°C) telah dilakukan. Berdasarkan uraian spektroskopi NMR, hasil reaksi memperlihatkan kerangka senyawa induk asam ursolat [oleanolat] masih terjaga yaitu munculnya proton dan karbon alkohol C-3, gugus vinil C-12 dan C-13 namun resonansi sinyal proton gugus asam karboksilat tidak terlihat pada daerah δ<sub>H</sub> 12. Hasil reaksi esterifikasi yang diharapkan kemungkinan belum terbentuk hal ini dikarenakan tidak adanya sinyal proton maupun karbon untuk gugus ester yaitu karbon metoksi pada δ<sub>C</sub> 50-52 dan sinyal proton pada δ<sub>H</sub> 3,5-3,7 (3H, s). Tidak terbentuknya metil ursolat [olenolat] ini kemungkinan disebabkan oleh 2 faktor utama yaitu faktor sterik (halangan ruang) dan faktor pereaksi. Nilai aktivitas anti kanker leukemia P388 secara *In-vitro* dari senyawa hasil reaksi meningkat 2,8 kali lipat dibandingkan dengan senyawa induk asam ursolat[oleanolat] dengan nilai IC<sub>50</sub> dari metil ursolat[oleanolat] sebesar 18,742 µg/mL sedangkan nilai IC<sub>50</sub> asam ursolat[oleanolat] sebesar 53,4 µg/mL.

Kata kunci : Asam ursolat[oleanolat]; Metil ursolat [oleanolat]; esterifikasi basa;  
Sel leukemia P388; Tembesu



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT .....	iv
ABSTRAK.....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Asam Ursolat [Oleanolat] .....	5
2.2 Reaksi Esterifikasi .....	6
2.3 Karakteristik Niai pergeseran Kimia $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ dari Asam Oleanolat dan Produk Esterifikasi .....	8
2.4 Uji Anti Kanker Leukimia P388 Secara <i>In-vitro</i> .....	9
BAB III METODE PENELITIAN .....	11
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	11
3.2 Alat dan Bahan.....	11
3.2.1 Alat .....	11

3.2.2 Bahan.....	11
3.3 Reaksi Esterifikasi Asam Ursolat [Oleanolat] Katalis Basa .....	12
3.4 Isolasi Triterpenoid.....	12
3.4.1 Persiapan Sampel Buah Tembesu.....	12
3.4.2 Isolasi Triterpenoid dari Buah Tembesu .....	12
3.5 Esterifikasi Hasil Isolasi Asam Ursolat [Oleanolat] 1A[1B].....	13
3.5.1 Pembuatan Reagen Kalium Metoksida.....	13
3.5.2 Reaksi Esterifikasi Dalam Suasana Basa.....	14
3.6 Pemurnian Hasil Esterifikasi.....	14
3.7 Prosedur Identifikasi dengan Kromatografi Lapis Tipis.....	15
3.8 Preparasi Sampel Untuk Analisis Spektroskopi NMR.....	15
3.9 Prosedur Uji Anti Kanker Leukimia P-388 Secara <i>In-vitro</i> .....	16
<b>BAB IV Hasil dan Pembahasan .....</b>	<b>17</b>
4.1 Asam Ursolat [Oleanolat] 1A[1B] dari Buah Tembesu.....	17
4.2 Produk Reaksi Esterifikasi (2A[2B]) dari Asam Ursolat [Oleanolat] (1A[1B]) .....	18
4.3 Uji Anti Kanker Leukimia P388 Secara <i>In-vitro</i> .....	30
<b>BAB V Kesimpulan dan Saran.....</b>	<b>33</b>
5.1 Kesimpulan.....	33
5.2 Saran .....	33
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>35</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>37</b>

## **DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 1. Nilai pergeseran kimia proton dan karbon dari asam oleanolat dan turunannya .....	8
Tabel 2. Data $\delta_H$ dan $\delta_C$ untuk gugus fungsi pada asam Ursolat [oleanolat] dan hasil reaksi .....	28
Tabel 3. Nilai variasi konsentrasi, OD, dan IC <sub>50</sub> dari asam ursolat [oleanolat] 1A[1B] dan Hasil reaksi .....	31

## DAFTAR GAMBAR

Halaman

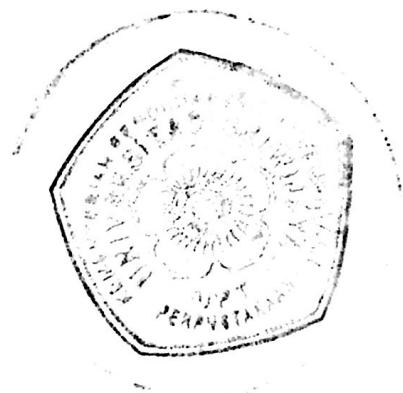
Gambar 1.	Struktur Asam Ursolat dan Asam Oleanolat.....	1
Gambar 2.	Reaksi Esterifikasi dengan katalis asam .....	6
Gambar 3.	Reaksi Esterifikasi dengan katalis basa .....	7
Gambar 4.	Esterifikasi asam oleanolat posisi C-3 dan C-28.....	8
Gambar 5.	Reaksi esterifikasi asam ursolat [oleanolat] katalis basa.....	12
Gambar 6.	Kromotogram hasil isolasi asam ursolat[oleanolat] 1A[1B] Rf=0,52, T.L 284-286°C, 20% etil asetat dalam n-heksana .....	17
Gambar 7.	Reaksi esterifikasi 1A[1B] menjadi 2A[2B].....	18
Gambar 8.	Kromatogram senyawa hasil isolasi, 1A[1B],Rf=0,52, TL=284-286°C dan senyawa hasil reaksi Rf=0,74, TL=200-205°C dengan eluen 20% etil asetat dalam n-heksana (P.Ester: produk esterifikasi, SM: bahan baku) .....	19
Gambar 9.	Spektrum <sup>1</sup> H-NMR asam ursolat [oleanolat] 1A[1B] Rf=0,52, T.L 284-286°C pelarut DMSO .....	20
Gambar 10.	Spektrum <sup>1</sup> H-NMR senyawa hasil reaksi Rf=0,74, TL=200-205°C pelarut metanol .....	22
Gambar 11.	Spektrum <sup>13</sup> C-NMR senyawa hasil reaksi Rf=0,74, TL=200-205°C pelarut metanol .....	24
Gambar 12.	Spektrum DEPT 135 senyawa hasil reaksi Rf=0,74, TL=200-205°C pelarut metanol .....	25
Gambar 13.	Spektrum DEPT 90 senyawa hasil reaksi Rf=0,74, TL=200-205°C pelarut metanol .....	26
Gambar 14.	Spektrum HMBC senyawa hasil reaksi Rf=0,74, TL=200-205°C pelarut metanol .....	28
Gambar 15.	Struktur kursi asam ursolat [oleanolat].....	29
Gambar 16.	Reaksi metanol dengan KOH.....	30
Gambar 17.	Reaksi Esterifikasi dalam Suasana Basa (CH <sub>3</sub> OH/THF + KOH)30	
Gambar 18.	Grafik hubungan optical density dengan konsentrasi pada senyawa (a) asam ursolat[oleanolat] 1A[1B] dan (b) hasil reaksi. ....	32

## **DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1. Skema penelitian.....	37
Lampiran 2. Pembesaran spektrum $^1\text{H-NMR}$ pada $\delta_{\text{H}}$ 0-1,8 ppm.....	38
Lampiran 3. Pembesaran spektrum $^1\text{H-NMR}$ pada $\delta_{\text{H}}$ 4,5-5,3 ppm .....	38
Lampiran 4. Pembesaran spektrum $^1\text{H-NMR}$ pada $\delta_{\text{H}}$ 3,3-3,6 ppm .....	39
Lampiran 5. Nilai triplo pengukuran anti kanker leukemia secara <i>In-vitro</i> dari asam ursolat [oleanolat] metil ursolat[oleanolat] 2A[2B] .....	39
Lampiran 6. Perhitungan persentase rendemen hasil reaksi esterifikasi .....	40
Lampiran 7. Gambar TLC hasil pemisahan kromatografi .....	40

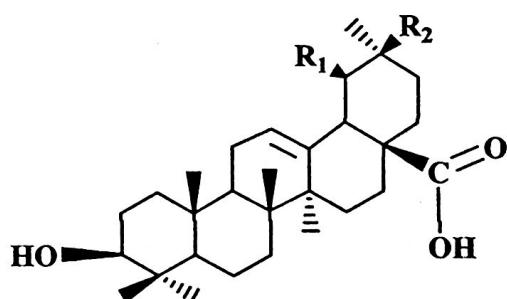
## BAB I

### PENDAHULUAN



#### 1.1 Latar Belakang

Asam 3-hidroksiurs-12-en-28-oat atau asam ursolat dan pasangan isomernya asam 3-hidroksiolean-12-en-28-oat atau asam oleanolat yang selanjutnya ditulis asam ursolat [oleanolat] (Gambar 1) tergolong sebagai senyawa triterpenoid pentasiklik. Asam ursolat [oleanolat] telah diisolasi dari buah kering tembesu (*Fagraea fragrans* Robx) yang memiliki rendemen cukup besar yaitu 3,03%. Proses isolasi senyawa ini cukup mudah hanya melalui proses ekstraksi dengan pelarut metanol dan rekristalisasi dengan pelarut yang sama, dapat diperoleh senyawa tersebut dalam bentuk kristal putih berbentuk jarum dengan titik leleh 284-286°C (Basir and Julinar, 2012).



Gambar 1. Struktur asam ursolat dan asam oleanolat 1A[1B]

Keterangan : 1A =  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = H$  = asam ursolat

1B =  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$  = asam oleanolat

Asam ursolat [oleanolat] serta turunannya memiliki aktivitas biologis yang menarik seperti penghambat sel tumor pada stadium awal, bersifat aktif sitotoksik, dapat menurunkan poliferasi, dan induksi apoptosis yang mengindikasikan bahwa asam ursolat [oleanolat] serta turunannya dapat

dikembangkan sebagai senyawa anti kanker dan senyawa pencegah kanker (Feng *et al*, 2009). Selain itu, asam ursolat [oleanolat] yang diisolasi dari buah tembesu juga telah dilakukan ujikan terhadap sel kanker leukemia L1210 dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 5,78 µg/mL (Basir and Julinar, 2012). Pasangan isomer ini juga memiliki aktivitas sebagai senyawa anti bakteri dan potensial sebagai anti mutagenik (Wolska *et al*, 2010).

Aktivitas biologis asam ursolat dan isomernya oleanolat di atas merupakan pengaruh dari beberapa gugus fungsi yang dimiliki dari senyawa tersebut, meliputi sebuah gugus hidroksil (-OH) pada posisi C-3, sebuah gugus alkena (C=C) pada posisi C12 – C13, dan sebuah gugus asam karboksilat (-COOH) pada posisi C-28. Keberadaan gugus asam karboksilat pada asam ursolat [oleanolat], mendasari reaksi transformasi berupa reaksi esterifikasi untuk menggantikan atom H pada gugus fungsi karboksilat menjadi gugus metil (-CH<sub>3</sub>). Rendemen yang cukup besar dari asam ursolat [oleanoat] yang terdapat dari buah tembesu dapat dimungkinkan untuk dilakukan reaksi transformasi gugus fungsi.

Esterifikasi asam ursolat [oleanolat] telah dilaporkan oleh Finlay (2002) dengan menggunakan reagen diazometan (CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) / dietileter (Et<sub>2</sub>O) / dan tetra hidro furan (THF) sebagai pelarut, dan diperoleh rendemen sebesar 94%. Reagen diazometan memberikan rendemen yang sangat tinggi namun reaksi pembuatan reagen tersebut sangat sulit dan peralatan laboratorium harus memadai hal ini disebabkan oleh sifat dari diazometan yang sangat reaktif, mudah meledak, dan beracun. Proses pembuatan diazometan juga harus jauh dari guncangan dan lemari asam yang harus dialiri gas nitrogen untuk menjaga suhu tetap rendah agar

tidak terjadi ledakan. Kesulitan di dalam mendapatkan dan mengendalikan reaksi esterifikasi dengan reagen diazometan menjadi landasan pencarian reagen lain yang dapat mengesterifikasi asam ursolat [oleanolat] yang lebih aman, tidak beracun dan tidak berbahaya.

Reaksi esterifikasi dapat dilakukan dalam suasana asam dan basa. Kedua suasana reaksi tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing misalnya untuk esterifikasi dalam suasana asam, reaksi estrifikasi tersebut adalah reaksi yang bolak balik (*reversibel*) kemungkinan dapat memperkecil rendemen hasil reaksi, sedangkan dalam suasana basa reaksi esterifikasi tersebut satu arah (*ireversibel*) yang mengindikasikan dapat menghasilkan persentase rendemen yang lebih besar dari pada esterifikasi dalam suasana asam (Widiyarti dan Hanafi, 2008).

Salah satu aktivitas biologis asam ursolat [oleanolat] yaitu sebagai senyawa anti kanker. Tahap awal dari pencarian senyawa sebagai kandidat obat kanker leukemia adalah mengujikan senyawa tersebut secara *in-vitro* sebelum dilanjutkan ke tahap pengujian secara *in-vivo*. Pada penelitian ini asam ursolat [oleanolat] dan hasil esterifikasi diuji aktivitas anti kanker leukemia secara *in-vitro* terhadap *cell line* tikus P388, sehingga didapatkan nilai IC<sub>50</sub>. Nilai IC<sub>50</sub> dapat menunjukkan hubungan gugus fungsi yang berperan paling baik diaktivitas biologis tersebut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Tersediannya asam ursolat [oleanolat] dari buah tembesu dengan rendemen 3,03% dan adanya gugus karboksilat pada asam ursolat [oleanolat]

sebagai pusat reaksi esterifikasi, maka dirancang reaksi esterifikasi asam ursolat [oleanolat] dalam suasana basa untuk menghasilkan metil ursolat [oleanolat] yang diuji aktivitas anti kanker leukemia P388 secara *in-vitro*, agar diketahui hubungan struktur (gugus fungsional) yang berperan dalam aktivitas biologis tersebut.

Pencarian reagensia lain dalam reaksi esterifikasi yang diharapkan dapat mengkonversi asam ursolat [oleanolat] menjadi metil ursolat [oleanolat] yang mudah dibuat, tidak berbahaya dan tidak toksik dibandingkan dengan reagen diazometan.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mentransformasi gugus fungsi asam karboksilat (-COOH) pada asam ursolat [oleanoat] menjadi gugus fungsi ester (-COOCH<sub>3</sub>) dengan menggunakan reagensia KOH/metanol dan THF dan mengevaluasi aktivitas anti kanker leukemia P388 dari senyawa induk dan turunannya.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah untuk mendapatkan metil ursolat [oleanolat] dengan menggunakan reagensia (KOH/metanol dan THF) dan mengetahui kemampuan reagensia melalui informasi persentase rendemen hasil reaksi. Memberikan informasi mengenai aktivitas anti kanker leukemia P388 secara *in-vitro* serta hubungan struktur (gugus fungsional) yang berperan di aktivitas biologisnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Atta-ur-Rahman, M.I Choudhary & W.J. Thomsen. 2001 . *Bioassay Techniques For Drug Development*. Harwood Academic Publisher . San Diego. USA
- Basir, D & Julinar. 2012. *The Restorative Cosmetic Constituents Of Fragraea fragrans Fruits*. Indo.J.Chem. 84-88.
- Dykes, Donald J and W.R. Waud. 2013. *Murine L1210 and P388 Leukimias*. Lb B.A. Teicher, Tumor Models in Cancer Recorch (23-40). Newjersey : Humana Press Inc. tersedia pada <http://www.springer.com>. Diakses pada tanggal 12 Desember 2013
- Ekasari, Linggar A . (2013) . *Oksidasi asam ursolat [oleanolat] serta uji anti bakteri*. Skripsi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Feng,Ju-Hong., Chen, Wei., Zhao, Yu., Ju, Lian-Xiu. 2009. *Anti-Tumor Activity of Oleanolic, Ursolic and Glycyrrhetic Acid*. The Open Natural Product Journal. Vol:2. 48-52
- Fessenden & Fessenden . 1995. *Kimia Organik 1*. Jilid 2. Edisi ke-3. Jakarta : Erlangga.
- Finlay, H.J., Honda, T., and Gribble, G.W. 2002. *Synthesis of novel [3,2-b] indole fused oleanolic acid as potential inhibithors of cell proliferation*. Arkivoc (xii) 38-46.
- Hakim, Nurul. (2002). *Identifikasi Produk Asetil Asam-3-Hidroksil-12ursen-28Oat dan Asam-3-Hidroksi-20-Ursen-30Oat dari Buah Tumbuhan Tembesu (Fragraea Fragrans Roxb) Secara GC-MS*. Skripsi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Honda, T., Heater J Finlay, Gordon W Gribbe, Nanjoo Suh, Michael B Sporn. 1997. *New Enone Derivates of Oleanolic and Ursolic Acid as Inhibitors of Nitric Oxide Production in Mouse Macrophages*. Japan. Bioorganic and Medical Chemistry Letters.vol:7.1623-1628.
- Husniati dan Hanafi, M. 2010. *Sintesis Senyawa Analoh UK-3A dan Pengaruhnya terhadap Bioaktivitas In-vitro Antikanker Leukimia P-388*. Teknologi Indonesia, 33(1), 27-31.
- Liu,J. 1995. *Pharmacology of Oleanolic and Ursolic Acid*. USA. Ethnopharmacology 49. 57-68.

- Mazumder, Kishor., Tanaka, Katsunori., Fukase, Koichi. 2013. *Cytotoxic Activity of Ursolic Acid Derivatives Obtained by Isolation and Oxidative Derivatization*. Molecules. 18. 8929-8944
- Pertino, Mariano W., Lopez, Cecilia., Theoduloz, Cristina., Schmeda-Hirschmann. 2013. *1,2,3-Triazole-Substituted Oleanolic Acid Derivatives: Synthesis and Antiproliferative Activity*. Molecules. 18. 7661-7674.
- Pramono, Danu. (2001). *Hidro-Halogenasi Asam Ursolat Menjadi Asam 3Hidroksi-12Hidro-13Kloro-Ursan-28 Oat dari Tumbuhan Tembesu (Fragraea fragrans Roxb)*. Skripsi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Ramli. (2001). *Epokidasi Asam Ursolat yang Diisolasi dari Buah Tembesu (Fragraea fragrans Roxb)*. Skripsi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Ryu, S.Y., Lee, Chang-Kyu., Ahn, J.W., Lee, S.H., Zee, O.P. 1993. Antiviral Activity of Triterpenoid Derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, 339.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., and Morrill, T.C. 1986. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 4th ed. John Wiley & Sons. New York.
- Simon,A., Delage,C., Saux,M., Chulia,AL., Najid,A., Riguad,M., 1991. *Struktur of ursolic acid ethanol solvate*. International union of crystallography.726.
- Solomon, T W. 1998. *Organic Chemistry*. USA. Fourth Edition Jhon Willey&Sons
- Sun, H., fang,wei-shuo., wang, wen-zhao., hu, c. 2006. *Structure activity relationships of oleanene- and ursane-type triterpenoids*. (versi elektronik). Botanical Studies, 47, 339-368. Tersedian pada <http://ejournal.sinica.edu.tw>. Diakses pada 19 Juni 2013.
- Widiyarti, G dan Hanafi, M. 2008. *Pengaruh konsentrasi katalis dan perbandingan molaritas reaktan pada sintesis senyawa α-monolaurin*. Reaktor, vol.12, No.2, 90-97
- Wolska, K.I., Grudniak, A.N., Fiecek, B., Kraczkiewicz-Dowjat, A., Kurek A. 2010. *Antibacterial activity of oleanolic and ursolic acids and their derivatives*. Cent. Eur. J. Biol, 5(5), 543-553.