

Sintesis Monolith Nanopori dengan Teknik *Molecularly Imprinted Polymer* Menggunakan *Ionic Liquid* dan Logam Cu(II) sebagai *Metal Mediated Self Assembly Pivot* untuk Pemisahan Campuran Senyawa Kiral

Bhisma Wildan Khabibi^{1*}, Nilna Assasiatur Rafika², Shova Audina Hardiyanti^{1,3}, Suci Amalia^{1,2}, Akhmad Sabarudin^{1,3}

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Brawijaya University, Malang 65145, Indonesia

²Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Islamic State University Maulana Malik Ibrahim, Malang 65144, Indonesia

³Research Center for Advanced System and Material Technology (ASMAT), Brawijaya University, Malang 65145, Indonesia

Abstrak

Senyawa kiral memiliki peranan penting dalam bidang farmasi dan industri kimia. Pada penelitian yang dilakukan, kolom monolit polimer organik disintesis melalui metode *metal-mediated self assembly (MMSA)* digunakan sebagai fasa diam kromatografi cair kinerja tinggi untuk pemisahan senyawa kiral. Monolit yang telah disintesis di dalam *silicosteel tube* (100 x 0.5 mm i.d.) dengan metode reaksi in-situ kopolimerisasi, digunakan 4-vinilpiridin sebagai monomer; etilena glikol dimetakrilat sebagai *crosslinker*; R-sitronelal sebagai template; logam Cu²⁺ sebagai *metal pivot*; 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate sebagai porogen *ionic liquid* (IL); dan azobisisobutyronitrile (AIBN) sebagai radikal inisiator. Kolom *silicosteel* disilansi dengan 3-Trimethoxysilylpropyl methacrylate sebelum digunakan untuk polimerisasi agar terbentuk ikatan kovalen antara monolit dan dinding bagian dalam kolom. Komposisi total monomer (%T) dan *crosslinker* (%C) di optimasi untuk mendapatkan hasil pemisahan kiral yang baik. Morfologi dan struktur pori dari monolit polimer organik dianalisis dengan SEM. Hasil analisis yang telah dilakukan pada kolom monolit MMIP dengan komposisi %T 40 dan %C 35 menunjukkan selektivitas yang baik untuk memisahkan sampel R-sitronelal dan S-sitronelal dengan metode isokratik, fasa gerak asetonitril dan air (90:10) (v/v), laju alir 0.04 mL/menit.

Kata kunci: monolit, kromatografi cair, metal pivot, R-sitronelal, pemisahan senyawa kiral

Abstract

Chiral compounds have an important role in the pharmaceutical and chemical industry. In this work, the organic polymer monolithic column was developed through metal-mediated molecular self-assembly (MMSA) method as liquid chromatography (HPLC) stationary phase for chiral compound separation. The monoliths were prepared inside the silicosteel tubing (100 x 0.5 mm i.d.) by in-situ copolymerization reaction using 4-vinyl pyridine as a monomer; ethylene glycol dimethacrylate as crosslinker; R-citronellal as a template; Cu²⁺ as metal pivot; 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate (ionic liquid/IL) as a porogenic solvent; and azobisisobutyronitrile as initiation radical. Silicosteel column was pretreated with 3-methacryloxypropyl-trimethoxysilane before the polymerization process to ensure a covalent bond between the monolith and inner walls the column. The compositions of total monomer (%T) and crosslinker (%C) were optimized to obtain excellent performance for chiral separation. The morphology and porous structure of organic polymer monolith were analyzed by SEM. The result showed that monolith MMSA with %T 40 and %C 35 provided reliable selectivity for separation of R-citronellal and S-citronellal using isocratic elution with mobile phase acetonitrile : water (90:10) (v/v), flow rate 0.04 mL/min.

Keywords: monolith, liquid chromatography, metal pivot, R-citronellal, chiral separation

PENDAHULUAN

Banyak bahan obat yang beredar dipasaran mengandung lebih dari satu senyawa enansiomer yang aktif [1,2]. Adanya dua atau lebih kandungan

senyawa enansiomer (senyawa kiral) yang aktif dapat mengakibatkan efek toksikologi dan farmakologis yang berbeda bagi tubuh [3].

Alamat Korespondensi Penulis:

Bhisma Wildan Khabibi

Email : bhisma.wildan62@student.ub.ac.id

Alamat : Fakultas Matematika dan ilmu pengetahuan Alam
Universitas Brawijaya, Malang 65154, Indonesia

Pemisahan senyawa kiral pada bidang farmasi sangat penting untuk dilakukan [4]. Beberapa metode yang telah dilakukan untuk pemisahan senyawa kiral yaitu kristalisasi [5], perbedaan resolusi kinetik (menggunakan katalis) [6], elektroforesis kapiler [7], dan kromatografi gas dan cair [8].

Kromatografi cair merupakan metode yang mengaplikasikan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Penggunaan metode HPLC berkembang pesat dan paling sering digunakan untuk pemurnian campuran senyawa enansiomer bahan baku pembuatan obat [9, 10].

Adanya *chiral stationary phase* (CSP) yang dapat disintesis menggunakan monolith polimer organik sebagai fasa diam pada HPLC memiliki hasil yang selektif untuk pemisahan campuran senyawa kiral. Keunggulan dari monolith polimer organik yaitu mudah disintesis, cepat, mudah dimodifikasi sesuai kebutuhan dan memiliki reproduktibilitas yang tinggi [11]. Untuk meningkatkan selektifitas pemisahan campuran senyawa kiral, sintesis monolith polimer organik dapat digabungkan dengan metode *Molecularly Imprinted Polymer* (MIP). Mekanisme pemisahan dengan MIP didasarkan prinsip *lock and key* dari template molekul yang membentuk sisi spesifik dari pemisahan suatu target molekul. Monolith MIP yang terdiri dari *functional monomer*, crosslinker dan template molekul. Template molekul tercetak pada polimer yang terbentuk membentuk struktur tiga dimensi menirukan molekul target (*binding sites*) meningkatkan selektifitas dan dapat mengenali senyawa target dengan akurat [12, 13]. Beberapa penelitian melaporkan bahwa adanya template molekul yang memiliki ikatan hidrogen antar molekul dapat menurunkan imprinting efficiency dan selektifitas dari monolith MIP yang disintesis. Penambahan porogen *ionic liquid* (IL) dan *metal pivot* pada monolith MIP yang disintesis dapat mengatasi masalah tersebut. Porogen IL yang berfungsi untuk mempercepat waktu polimerisasi dan berperan dalam struktur supramolekul dalam fase cair dapat menghasilkan pembentukan *microenvironment* diskrit polar dan non-polar pada monolith yang disintesis. Metal pivot pada monolith MIP berfungsi sebagai jembatan membentuk ikatan koordinasi dengan monolith dan mengunci posisi molekul sehingga didapatkan struktur molekul monolith MIP yang lebih kuat. Penggunaan senyawa enansiomer R-sitronelal dan S-sitronelal sebagai bahan uji dikarenakan senyawa enansiomer tersebut sering digunakan sebagai bahan baku pembuatan obat –

obatan yang sering dijumpai dipasaran. R-sitronelal dan S-sitronelal biasa dijumpai pada ekstrak serai wangi. Yang dimanfaatkan sebagai aroma terapi.

Berdasarkan fakta tersebut, kami terinspirasi untuk mensintesis monolith polimer organik dengan metode MIP, digunakan logam Cu^{2+} sebagai *metal pivot*. Komposisi monolith yang akan disintesis terdiri dari template molekul, functional monomer, crosslinker, metal pivot, radikal inisiator, porogen IL, dan pelarut. Selanjutnya kolom monolith yang telah disintesis dikarakterisasi fisik dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM), *Fourier Transform Infrared* (FTIR). Untuk mengetahui kualitas monolith yang disintesis dilakukan analisis komposisi monomer dan crosslinker, suhu dan waktu polimerisasi. Kolom monolith yang telah disintesis dilakukan uji permeabilitas dan pengaplikasian kolom monolith MIP untuk pemisahan campuran senyawa kiral dengan menggunakan instrumen HPLC.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang dilakukan meliputi sintesis beberapa jenis kolom monolith dengan metode insitu kopolimerisasi. Kolom Monolith NIP (*Non Imprinted Polymer*) merupakan monolith tanpa menggunakan metal pivot dan template, monolith MIP (*Molecularly Imprinted Polymer*) merupakan monolith yang menggunakan template molekul tanpa metal pivot, MNIP (*Metal-Mediated Non Imprinted Polymer*) merupakan monolith yang menggunakan metal pivot tanpa menggunakan template molekul, dan MMIP (*MetalMediated Molecularly Imprinted Polymer*) merupakan monolith yang menggunakan metal pivot dan template molekul disintesis dengan perbandingan komposisi yang sama dan dilakukan karakterisasi pada masing-masing monolith untuk mengetahui selektifitas dan kemampuan monolith dalam memisahkan senyawa enansiomer. Karakterisasi kolom monolith secara fisik dilakukan menggunakan analisis dengan SEM dan FTIR, pengujian permeabilitas, reproduktibilitas, dan aplikasi kolom monolith untuk pemisahan sampel campuran senyawa enansiomer (R) & (S)-sitronelal menggunakan HPLC. Penelitian yang dilakukan menggunakan beberapa alat dan instrumen antara lain: instrumen digunakan HPLC prominence 20 dari Shimadzu dengan mengaplikasikan *software* LabSolution, unit degasser (DGU-20A), pompa (LC-20AD), oven (CTO-20A), UV-VIS detector (SPD-20A), a semi-micro flow cell (2.5 μL), a Rheodyne 7125 injector dengan 2 μL loop sampel

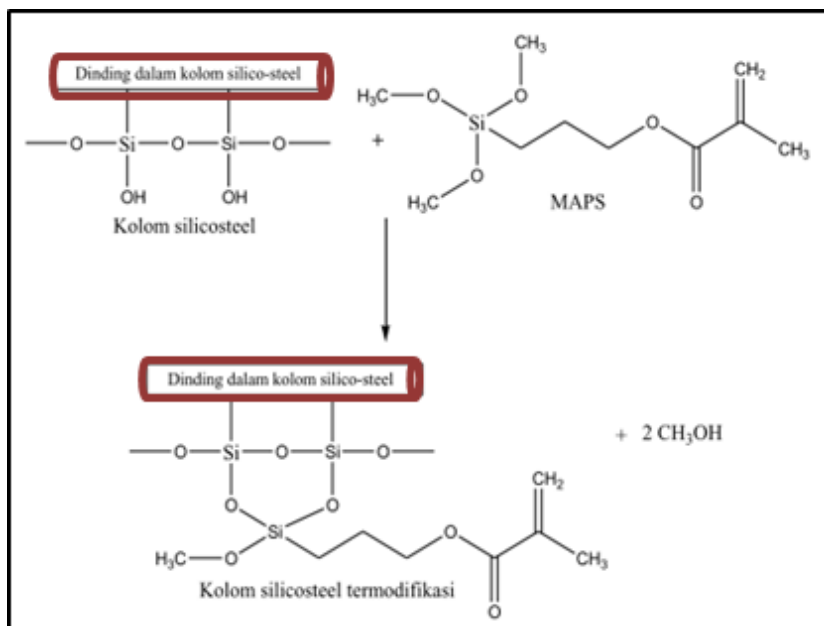
dan kontroler (CNM-20A). FTIR-8400S produksi Shimadzu. Internal Union, Column End pulgs 1/16", PEEK fingertight I Nut (Black) diproduksi Supelco, syringe adapter diproduksi GL Sciences Tokyo Japan. Fused silica capillary (silicosteel columns; panjang kolom 10 cm, diameter luar 1/16 inch dan 1 mm diameter dalam, Supelco).

Bahan yang digunakan adalah reagen monomer 4-vinylpyridine, ethylene glycol dimethacrylate 98% (EDMA), 4-vinylpyridine 95%, dimethyl sulfoxide $\geq 99,9\%$ (DMSO), N,N-dimethylformamide 99,8% (DMF), 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate (MAPS) 98%, pyridine, 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluorborate $\geq 98\%$, sodium acetate anhydrous $\geq 99\%$, α, α' -azobisisobutyronitrile 12 wt% dengan acetone (AIBN), R-(+)-sitronelal 90%, S-(-)-sitronelal 96% yang diperoleh dari Sigma Aldrich (Singapore), Acetonitrile gradien grade, asam asetat glasial, cooper (II) acetatetetrahydrate, Natrium Hidroksida (NaOH) dari Merck, Ethylene dimethacrylate (EDMA) diperoleh dari Tokyo Chemical Industry (Japan), air demineralisasi (aqua pro injection) dari Ikapharmaindo (Indonesia), hydrochloric acid 37% (HCl) dan aseton dari PT Smart Lab Indonesia. Semua material dengan standar pure analysis (P.A.).

Silanasasi Kolom Silicosteel

Preparasi kolom silicosteel sebelum digunakan dilakukan proses silanasi yang diadaptasi berdasarkan metode Shu *et al* [14]. Kolom yang akan disilansi secara berurutan dicuci dengan syringe berisi aquades, dilanjutkan dengan larutan NaOH, didiamkan selama 30 menit, kemudian dibilas kembali dengan aquades, diisi dengan HCl 0.2 M direndam kembali selama 30 menit. Setelah dilakukan pengulangan sebanyak dua kali, kolom silicosteel dicuci dengan aseton kemudian dikeringkan. Proses dilanjutkan dengan diinjeksi campuran larutan MAPS (30%) pada kolom *silicosteel*, aseton dan piridin dengan perbandingan komposisi (30:65:5). Kedua ujung kolom ditutup dan dibiarkan pada suhu ruang selama 12 jam. Kemudian proses silanasi dengan MAPS diulang kembali sebanyak dua kali. Setelah silansi, kolom *silicosteel* dicuci dengan aseton, dipotong-potong sepanjang 10 cm. Skema reaksi pada proses silansi dapat dilihat pada Gambar 1.

Adanya adisi menggunakan asam dan basa berfungsi untuk membersihkan kolom silicosteel dari kotoran yang menempel dan mengaktifkan bagian dinding dalam kolom. Reagen MAPS yang bereaksi dengan bagian dalam dinding *silicosteel* bereaksi membentuk kolom *silicosteel* yang telah termodifikasi. Sehingga dapat digunakan untuk proses insitu kopolimerisasi monolith.



Gambar 1. Proses Reaksi Kolom Silicosteel menggunakan Larutan MAPS 30%.

Proses Sintesis Kolom Monolith

Sintesis kolom monolit MIP dengan metode insitu kopolimerisasi yang terdiri dari R-sitronelal sebagai template, 4-vinil piridin sebagai *functional monomer*, larutan EDMA sebagai *crosslinker*, metal pivot menggunakan logam Cu²⁺ yang diambil dari padatan Cu(CH₃COO)₂, porogen IL menggunakan larutan ([BMIM]BF₄), dan radikal inisiator menggunakan AIBN sebanyak 1% volume total campuran monolit. Monolit yang disintesis dinotasikan dengan poli-MIP-4-VP-EDMA-(R)-sitro untuk monolit MIP, sedangkan monolith MMIP dinotasikan dengan Poli-MMIP-4VP-EDMA-Cu²⁺-(R)-sitro.

Perbandingan antara *functional monomer* dan *crosslinker* mengacu pada penelitian yang telah dilakukan Li *et al* [15] dengan perbandingan %T 40 dan %C 35. Perbandingan komposisi total dapat dilihat pada tabel 1. Larutan 4-vinilpiridine

sebanyak 24.1 µL, larutan EDMA sebanyak 313.25 µL, larutan ([BMIM]BF₄) sebanyak 400 µL dimasukkan kedalam botol vial untuk komposisi monolit NIP, sedangkan untuk monolit MIP dengan jumlah yang sama ditambahkan larutan R-sitronelal sebanyak 8 µL. Monolit MMIP dan MNIP ditambahkan Padatan Cu(CH₃COO)₂ sebanyak 8.17 mg yang dilarutkan dengan campuran larutan DMF dan DMSO (1:5) (v/v). Larutan campuran dihomogenisasi menggunakan ultrasonikator selama 2x4 menit. Pada tahapan akhir dilakukan penambahan AIBN sebanyak 1% dari volume total campuran. Larutan campuran kemudian diinjeksikan kedalam *silicosteel* yang telah disilanasi, kemudian kedua ujungnya ditutup. Komposisi keseluruhan monolith yang disintesis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Monolith NIP, Monolith MIP, Monolith MNIP dan Monolith MMIP yang disintesis

Notasi Monolith	Komposisi monolith
Poli-NIP-4VP-EDMA	-:5:-:20
Poli-MIP-4VP-EDMA-(R)-sitro	1:5:-:20
Poli-MNIP-4VP-EDMA-Cu ²⁺ -(R)-sitro	-:5:1:20
Poli-MMIP-4VP-EDMA-Cu ²⁺ -(R)-sitro	1:5:1:20

Dilakukan proses polimerisasi selama 18 jam menggunakan oven pada suhu 60°C. Setelah proses polimerisasi, kolom monolit dipasang ke instrumen HPLC, dilakukan pencucian kolom dengan menggunakan fasa gerak metanol:asam asetat (90:10 v/v) dengan laju alir 0,05 mL/menit selama 3 jam untuk menghilangkan sisa-sisa zat yang tidak bereaksi dan penghilangan *template* dan logam. Hasil pencucian kolom ditampung, kemudian dianalisis hasil cucian menggunakan instrumen spektrofotometer ultra violet (UV).

Karakterisasi Kolom Monolit

Kolom monolit dilakukan uji permeabilitas, karakterisasi fisik dengan uji SEM untuk melihat struktur mikroskopik, uji FTIR untuk mengetahui gugus fungsi yang terbentuk pada monolit.

Uji Permeabilitas

Uji permeabilitas kolom monolit dilakukan melalui pengukuran penurunan tekanan (*pressure drop*) dengan instrumen HPLC fasa gerak yang digunakan campuran methanol dan asam asetat (9:1) (v/v) dengan laju alir 0.05

mL/menit. Penurunan tekanan yang merupakan nilai permeabilitas dihitung menggunakan persamaan Darcy [16] :

$$K = \frac{\eta Lu}{\Delta p} = \frac{\eta L F_m}{\Delta p \pi r^2}$$

dengan:

K= Permeabilitas (m²)

η= Viskositas fase gerak (Pa.s)

L= Panjang kolom (m)

Δp= penurunan tekanan sepanjang kolom (Pa)

u= laju linier fase gerak (m/s)

Fm= laju alir fase gerak (m³/s)

r= jari-jari kolom (m)

Uji SEM

Karakterisasi SEM dilakukan untuk mengetahui bentuk morfologi dan permukaan dari kolom monolith yang disintesis. Sampel kolom monolit masing – masing yang telah disintesis dilapisi dengan menggunakan logam emas sebelum dilakukan analisis untuk menghindari rusaknya sampel. Bagian ujung kolom (±1 cm) dipotong dan diamati morfologinya menggunakan SEM pada perbesaran 2500 ×.

Uji FTIR

Penentuan gugus fungsi dari kolom monolit *imprinted* dilakukan menggunakan instrumen spektroskopi FTIR dengan cara pengamatan spektrum inframerah pada bilangan gelombang 4000 – 400 cm^{-1} .

Aplikasi Kolom Monolit untuk Pemisahan Campuran Senyawa Enansiomer

Kolom monolith yang telah dicuci setelah polimerisasi dapat digunakan untuk fasa diam instrumen HPLC. Pada penelitian dilakukan pengujian pemisahan campuran senyawa enansiomer dengan menggunakan campuran senyawa (R)-sitronelal dan (S)-sitronelal yang dilarutkan dalam fasa gerak yang digunakan yaitu asetonitril dan air dengan komposisi 1:1 (v/v). R-sitronelal digunakan sebagai sample dikarenakan senyawa R-sitronelal merupakan senyawa kiral dan merupakan salah satu bahan baku pembuatan obat. Metode isokratik digunakan dalam analisis menggunakan HPLC, sampel sebanyak 2 μL yang diinjeksikan dengan *syringe* didapatkan hasil kromatogram pada Gambar 7. Fasa gerak yang digunakan adalah campuran asetonitril : air (90:10) (v/v).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Silanasi Kolom *Silicosteel*

Proses silanasi dilakukan pada kolom *silicosteel* dengan metode hidrolisis menggunakan asam dan basa (HCl dan NaOH), tahapan selanjutnya larutan MAPS berfungsi

untuk membentuk ikatan kovalen antara polimer monolith dan dinding bagian dalam kolom *silicosteel*. Reaksi yang terjadi antara larutan MAPS dengan dinding bagian dalam kolom *silicosteel* berperan penting pada proses insitu kopolimerisasi, ikatan tersebut mengakibatkan monolith menempel pada kolom dan struktur monolit lebih kuat [17].

Proses Sintesis Kolom Monolith

Proses sintesis kolom monolit dilakukan dengan metode insitu kopolimerisasi pada kolom *silicosteel*, komposisi monolit yang terdiri dari 4-vinilpiridin sebagai *functional monomer* berperan untuk meningkatkan situs pengikatan antara template dan monomer sehingga terbentuk kompleks polimer yang banyak. Jumlah monomer yang lebih banyak daripada template juga mempengaruhi kemampuan adsorpsi polimer terhadap molekul template karena interaksi non-kovalen yang terjadi akan meningkat ketika diaplikasikan sebagai fasa diam [18]. Hasil sintesis monolith dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3, monolith MIP yang berwarna putih memiliki tekstur yang lembut kering dan tidak keras, pada bagian atas botol vial tidak terisisa cairan monolith yang tidak terpolimerisasi, sedangkan monolith MMIP memiliki warn hijau toska dengan tekstur lebut, kering, dan tidak tersisa cairan pada monolith, dibandingkan dengan MIP tekstur MMIP lebih lembut.



Gambar 2. Monolith MIP yang telah disintesis dengan komposisi (T:M:Me:C) 1:5:-:20 selama 18 jam dengan suhu 60°C.

Pengaruh *crosslinker* yang menggunakan larutan EDMA meningkatkan selektivitas dan nilai *imprinting efficiency* pada kolom monolit. Selama reaksi polimerisasi, proses polimerisasi yang membentuk polimer yang berasal dari interaksi antara monomer dan template distabilkan dengan adanya *crosslinker* sehingga polimer yang

dihasilkan menjadi kaku dengan stabilitas mekanik yang baik.

Porogen ionic liquid (IL) yang ditambahkan pada komposisi monolith mempercepat proses polimerisasi dan menstabilkan struktur polimer. Adanya metal pivot juga dapat memperkuat struktur polimer. Logam Cu dipilih berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Sun *et al*

[12]. Logam Cu memiliki kualitas monolit yang kurang baik, akan tetapi adanya modifikasi komposisi didapatkan monolith dengan kualitas yang lebih baik.

Peranan penting lain pada saat polimerisasi juga dipengaruhi adanya radikal inisiator pada porositas poimer yang dihasilkan dan suhu untuk menginisiasi terjadinya polimerisasi. Telah dilakukan pengujian untuk menganalisis faktor suhu dan lama waktu polimerisasi, berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan suhu dan lama waktu polimerisasi yaitu suhu 60°C dan waktu polimerisasi 18 jam, didapatkan

kolom monolit yang kuat, kering, dan tidak ada sisa monolith yang belum terpolimerisasi.

Monolith yang telah disintesis didalam *Silicosteel* dilakukan elusi kolom pada HPLC dengan menggunakan campuran asam asetat dan metanol untuk menghilangkan template dan sisa senyawa yang tidak terpolimerisasi [19]. Proses pencucian dilakukan untuk membuang sisa pelarut, membuang metal pivot dan template molekul pada monolith. Setelah proses pencucian selesai dilakukan, kolom monolith siap digunakan untuk pemisahan campuran enansiomer.



Gambar 3. Monolith MMIP yang telah disintesis dengan komposisi (T:M:Me:C) 1:5:1:20 selama 18 jam dengan suhu 60°C.

Karakterisasi Kolom Monolit

Karakterisasi fisik monolit dilakukan untuk mengetahui bentuk fisik dan morfologi dari polimer yang dihasilkan. Karakterisasi meliputi Uji permeabilitas, SEM, dan FTIR pada kolom monolith.

Uji Permeabilitas

Pengujian permeabilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan kolom (fasa diam) ketika dialiri suatu fasa gerak. Kolom monolith

yang telah disintesis diaplikasikan ke instrumen HPLC untuk diukur penurunan tekanan (*pressure drop*) pada kolom.

Penggunaan fasa gerak methanol dan asam asetat dengan komposisi 90:10 (v/v) dengan laju alir konstan 0.05 mL/menit selama 1 jam, hasil pengujian didapatkan data tekanan balik yang berbanding terbalik dengan nilai permeabilitas berdasarkan persamaan Darcy. Keempat jenis kolom monolith diuji permeabilitasnya.

Tabel 2. Nilai Permeabilitas dari Kolom Monolit NIP, MIP, MNIP, dan MMIP

Notasi Monolith	Permeabilitas (m^2)
Poli-NIP-4VP-EDMA	8.79×10^{-13}
Poli-MIP-4VP-EDMA-R-sitro	4.35×10^{-13}
Poli-MNIP-4VP-EDMA-Cu(II)	8.79×10^{-13}
Poli-MMIP-4VP-EDMA-Cu(II)-R-sitro	5.44×10^{-13}

Berdasarkan nilai permeabilitas pada tiap kolom yang telah diuji pada tabel 2. Monilit NIP dan MNIP memiliki nilai permeabilitas yang paling baik. Monolit MMIP dan MIP memiliki nilai permeabilitas yang lebih rendah daripada monolit NIP dan MNIP. Perbedaan nilai permeabilitas dapat dipengaruhi template yang digunakan. Secara keseluruhan nilai permeabilitas kolom yang dihasilkan relatif baik berdasarkan kualitas

permeabilitas oleh Febrian et al [20]. Peranan jumlah porogen juga dapat mempengaruhi jumlah pori yang terbentuk [19]. Penurunan nilai permeabilitas terjadi seiring dengan naiknya komposisi monomer karena porogen yang terdapat pada polimer sedikit. Jumlah porogen berpengaruh terhadap pembentukan pori, semakin sedikit porogen maka pori yang

terbentuk semakin sedikit, sehingga kerapatan monolit meningkat [21].

Tabel 3. Kualitas Permeabilitas (Febrian et al., 2015)

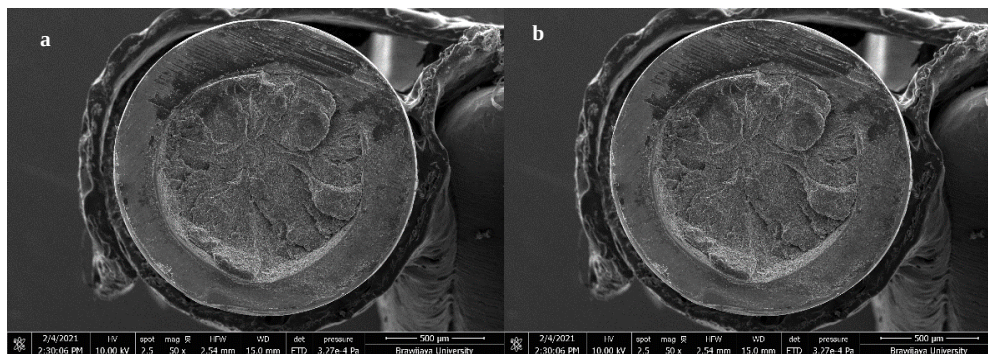
Permeabilitas (mD)	Kriteria
0-5	Buruk
5-10	Sedang
10-100	Baik
100-1000	Sangat baik

Uji SEM

Karakterisasi SEM dilakukan untuk mengetahui morfologi dari kolom monolith yang telah disintesis. Fungsi pelapisan logam emas sebelum dilakukan analisis menggunakan SEM untuk menghindari rusaknya sample akibat instrumen SEM. Adanya panas yang melebihi suhu 60°C dapat mengakibatkan rusaknya sampel pada polimer. Analisis SEM dilakukan pada perbesaran 50× pada ujung kolom dan dilakukan analisis pada perbesaran 1000×.

Hasil analisis SEM ditunjukkan pada gambar 4, monolith MIP memiliki ukuran globular yang

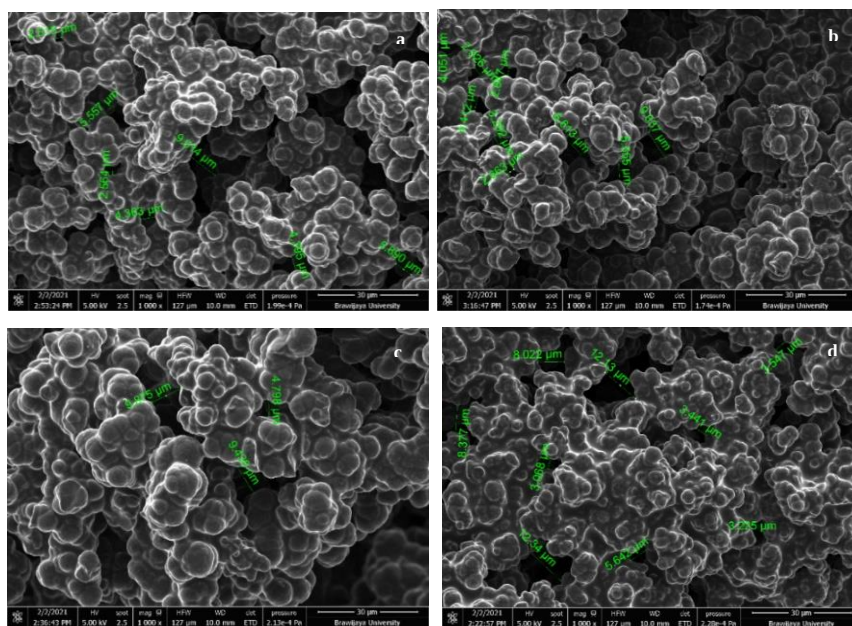
hampir sama satu dengan yang lain, adanya template molekul mengakibatkan ukuran pori yang dihasilkan lebih variatif dan lebih banyak dibandingkan monolith NIP. Sedangkan, monolith MMIP memiliki ukuran globular yang lebih mirip dan lebih kecil, ukuran pori yang dihasilkan lebih variatif dan lebih banyak dibandingkan monolith MNIP. Tidak terdapatnya template molekul pada monolith yang disintesis mempengaruhi monolith yang dihasilkan. Monolith MIP dan MMIP memiliki jumlah pori yang lebih banyak dan berukuran hampir sama daripada monolit NIP dan MNIP.



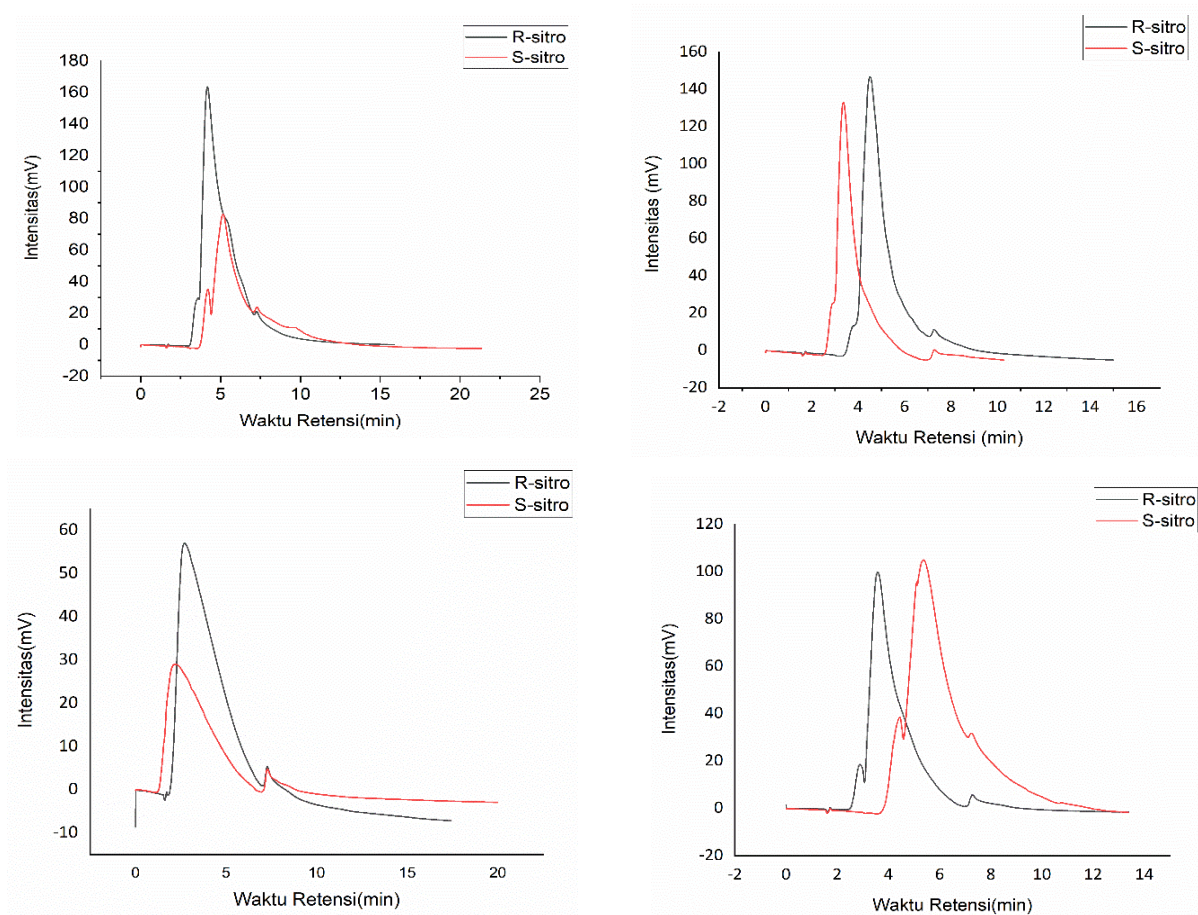
Gambar 4. Hasil analisis SEM pada a) ujung kolom monolit MIP; b) ujung kolom monolit MMIP pada perbesaran 10.000×.

Analisis SEM juga dilakukan pada bagian ujung kolom monolith yang telah disintesis yang dapat dilihat pada Gambar 5. Pengujian dilakukan untuk mengetahui morfologi dan bentuk permukaan dari kolom monolith.

Kolom yang disintesis memiliki bentuk yang tidak retak/pecah sehingga didapatkan hasil kolom monolit yang kuat. Tidak ada perbedaan yang mencolok antara kolom MIP dan MMIP pada hasil analisis.



Gambar 5. Hasil analisis SEM a) monolit NIP; b) monolit MIP; c) monolit MNIP; d) monolit MMIP dengan komposisi yang sama pada perbesaran 1000x.

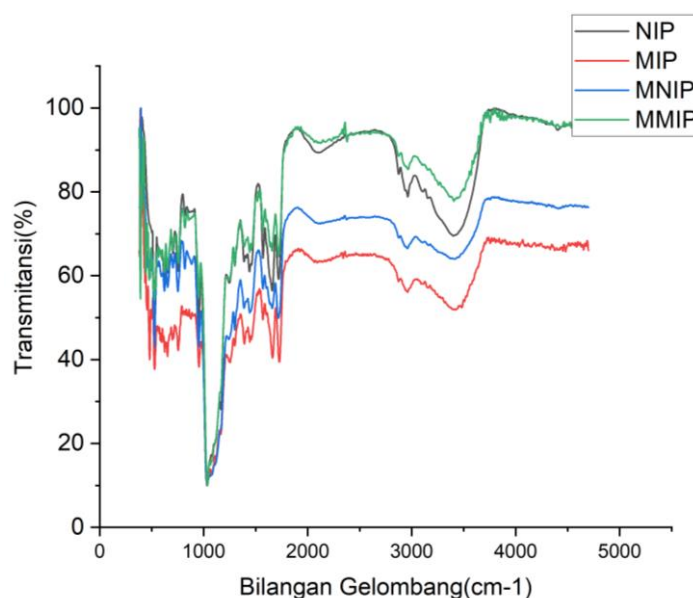


Gambar 6. Hasil Kromatogram Pemisahan R-sitronel dan S-sitronel dengan HPLC. a) monolit MIP; b) monolit MMIP; c) monolit MNIP; d) monolit NIP. (metode pemisahan isokratik; fasa gerak ACN:air 90:10 (v/v); laju alir 0.04 mL/menit; detektor UV 253nm; suhu 25°C)

Uji FTIR

Karakterisasi menggunakan instrumen FTIR bertujuan untuk mengetahui gugus fungsi dan jenis ikatan yang terbentuk pada kolom monolith yang disintesis dan membuktikan bahwa adanya ikatan logam terbentuk pada monolith yang disintesis. Untuk mengetahui

terbentuknya ikatan logam dengan monomer dan template yang terdapat pada kolom monolit MMIP dan MNIP ditinjau dari hasil analisis spektra IR pada panjang gelombang 516,92 cm^{-1} untuk ikatan Cu-N dan panjang gelombang 632,65 untuk ikatan Cu-O.



Gambar 7. Hasil analisis FTIR pada kolom monolit hitam=monolit NIP, merah=MIP, biru= MNIP, dan hijau=MMIP.

Aplikasi Kolom Monolit untuk Pemisahan Campuran Senyawa Enansiomer

Hasil analisis kromatogram menunjukkan pemisahan ditandai waktu retensi dari spesimen S-sitronelal yang keluar terlebih dahulu daripada

R-sitronelal. Adanya efek *imprinting* pada kolom monolit MIP dan MMIP, spesimen R-sitronelal yang tertahan lebih lama dalam kolom karena template molekul yang digunakan adalah R-sitronelal.

Tabel 4. Waktu Retensi Kolom Monolith NIP, MIP, MNIP, dan MMIP pada Pengujian R-sitronelal dan S-sitronelal

Kolom Monolit	Sampel	t_R (menit)	t_0 (menit)	A
NIP	R-sitro	3.601	1.719	2.03
	S-sitro	5.542	1.72	
MIP	R-sitro	4.175	1.72	1.01
	S-sitro	4.145	1.72	
MNIP	R-sitro	2.628	1.71	1.95
	S-sitro	2.186	1.71	
MMIP	R-sitro	4.271	1.71	1.48
	S-sitro	3.441	1.71	

Kolom monolit MMIP memiliki kinerja yang terbaik untuk aplikasi pemisahan senyawa enansiomer dari campuran R-sitronelal dan S-sitronelal. t_0 dari R-sitronelal 3.237 menit dan t_0 dari S-sitronelal 2.325 menit. t_R R-sitronelal 5.366 dan t_R S-sitro 3.351. Kolom MNIP t_0 1.266 untuk S-sitronelal dan t_R 2.14, R-sitronelal t_0 1.712 dan t_R 2.65 sedangkan kolom MIP menunjukkan hasil belum terpisahnya antara S-sitronelal dan R-

sitronelal. Sedangkan kolom NIP menunjukkan hasil pemisahan antara S-sitronelal dan R-sitronelal, akan tetapi jika sampel yang digunakan memiliki banyak spesimen lain atau adanya spesimen lain maka reproduksibilitasnya dan selektifitasnya akan menurun, hal tersebut diakibatkan tidak adanya sisi / rongga spesifik pada kolom monolith untuk pengujian senyawa enansiomer. Adanya *imprinting effect* pada

monolith yang disintesis dapat meningkatkan selektivitas dari pemisahan yang dilakukan jika digunakan sampel lain selain sitronelal.

Hasil penelitian yang dilakukan dapat dimanfaatkan dan dikembangkan lebih lanjut untuk pengujian sampel obat dari bahan alam langsung. Biaya pembuatan material yang relative murah dan tidak ada bahan sisa / limbah yang dibuang ke alam.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, telah berhasil dilakukan sintesis kolom monolit MMIP dengan metode Metal-Mediated Self Assembly (MMSA) dengan menggunakan metal pivot yaitu logam Cu dan template molekul R-sitronelal. Kolom monolit MMIP telah berhasil diaplikasikan sebagai fasa diam untuk pemisahan senyawa campuran. Senyawa enansiomer dari sampel R-sitronelal dan S-sitronelal. Kolom MMIP memiliki kemampuan pemisahan yang paling baik dibandingkan ketiga kolom yang dianalisis. Fasa gerak digunakan acetonitrile:air (90:10) (v/v) dengan laju alir 0.04 mL/min.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Kementrian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (KEMENDIKBUDRISTEK) atas dukungan finansial dalam menyelesaikan riset ini melalui hibah penelitian WCR No. 108/SP2H/LT/DPRM/2021.

DAFTAR PUSTAKA

[1].Galea, CM., Heyden, YV., & Mangelings, D. 2012. Separation of Stereoisomers. *Journal of Supercritical Fluid Chromatography*.

[2].Foster, D., Somogyi, AA., Dyer, KR., White, JM., & Bochner, F. 2001. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol*, 50, 427±440

[3].Yang S, Wang Y, Jiang Y, Li S, & Liu W. 2016. Molecularly Imprinted Polymers for the Identification and Separation of Chiral Drugs and Biomolecules. *Polymers*, 8, 216;

[4].Mitra S, & Chopra P. 2011. Chirality and Anesthetic Drugs : A review and an update. *Indian Journal Anaesth*. 55(6) : 556 – 562.

[5].Pálovics, E., Zsolt, S., Beáta, S., Miklós, B., & Elemé, F. 2018. Separation of Chiral Compounds: Enantiomeric and Diastereomeric

Mixtures. Separation of Chiral Compounds: Enantiomeric and Diastereomeric Mixtures .

- [6].Galea, CM., Heyden, YV., & Mangelings, D. 2012. Separation of Stereoisomers. *Journal of Supercritical Fluid Chromatography*.
- [7]. Aturki, Z., Rocco, A., Rocchi, S., & Fanali, S. 2014. Current applications of miniaturized chromatographic and electrophoretic techniques in drug analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 101 (2014) 194-220.
- [8].Fanali, C. 2019. Enantiomers separation by capillary electrochromatography. *Trend In Analytical Chemistry*. 120 (2019) 115640
- [9]. Rutkowska, M., Plotka-Wasyłka, J., Morrison, C., Wiecek, PP., Namieśnik, J., Marć, M. 2018. Application of molecularly imprinted polymers in an analytical chiral separation and analysis, *Trends in Analytical Chemistry*
- [10]. Fouad A, Ibrahim D, Adly F G, & Ghanem A. 2019. An insight into chiral monolithic stationary phases for enantioselective high-performance liquid chromatography applications. *Journal of Separation Science JSSCCJ* 42 (14) 2299-2466 Vol 42
- [11]. Wang X-H, Zhang J, Peng C, Dong Q, Huang Y-P, & Liu Z-S. 2015. Comparison of multi-recognition molecularly imprinted polymers for recognition of melamine, cyromazine, triamterene, and trimethoprim. *Anal Bioanal Chem* (2015) 407:7145–7155.
- [12]. Sun Y K, Jia M, Yang J, Huang Y – P, Liu Z – S, & Aisa H – S. 2017. A strategy of utilizing Zn(II) as metallic pivot in room temperature ionic liquid to prepare molecularly imprinted polymers for compound with intramolecular hydrogen bonds. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*
- [13]. Iacob B C, Bodoki A E, Oprean L, & Bodoki E. 2018. Metal–Ligand Interactions in Molecular Imprinting. *Intech Open. Ligand*.
- [14]. Shu, S., Kobayashi, H., Kojima, N., Sabarudin, A., dan Umemura, T. (2011) 'Preparation and characterization of lauryl methacrylate-based monolithic microbore column for reversed-phase liquid chromatography', *Journal of Chromatography A*. Elsevier B.V., 1218(31), pp. 5228–5234.
- [15]. Wang X-H, Zhang J, Peng C, Dong Q, Huang Y-P, & Liu Z-S. 2015. Comparison of multi-recognition molecularly imprinted polymers for recognition of melamine, cyromazine, triamterene, and trimethoprim. *Anal Bioanal Chem* (2015) 407:7145–7155.

- [16]. Wang, X. H., Ying, L. L., Chi, S. S., Huang, Y. P., dan Liu, Z. S. (2017) 'Enhancement of selective separation on molecularly imprinted monolith by molecular crowding agent', *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(1), pp. 201–211.
- [17]. Annisa, D., Tasfiyati, A.N., Sulistyarti, H., dan Sabarudin, A. (2015) 'Pembuatan Kolom Monolitik Berbasis Polimer Organik untuk Pemisahan Anion menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi', *Natural B*, 3(1), pp. 8–16.
- [18]. Singco, B., Lin, C., Cheng, Y., Shih, Y., dan Huang, H. (2012) 'Analytica Chimica Acta Ionic liquids as porogens in the microwave-assisted synthesis of methacrylate monoliths for chromatographic application', *Analytica Chimica Acta*. Elsevier B.V., 746, pp. 123–133.
- [19]. Wu X, Du J, Li M, Wu L, Han C, & Su F. 2017. Recent advances in green reagents for molecularly imprinted polymer. *RSC Adv.*, 2018,8, 311–327.
- [20]. Febrian, A. N., Wahyuni, M. G. S. dan Satiawati, L. (2015) 'Studi Laboratorium Pengaruh Penggunaan Fluida Kompleksi CaBr₂ Terhadap Sifat Fisik Batuan Sandstone Sintetik', in *Seminar Nasional Cendekiawan*, pp. 142–150.
- [21]. Singco, B., Lin, C., Cheng, Y., Shih, Y., dan Huang, H. (2012) 'Analytica Chimica Acta Ionic liquids as porogens in the microwave-assisted synthesis of methacrylate monoliths for chromatographic application', *Analytica Chimica Acta*. Elsevier B.V., 746, pp. 123–133.