

SINTESIS DAN UJI SENYAWA 4,4'-DIHIDROKSI-3,3'-DIMETOKSIDIBENZILIDENASETON SEBAGAI BAHAN AKTIF TABIR SURYA DAN ANTIOKSIDAN

SYNTHESIS AND PRELIMINARY EVALUATION OF 4,4'-DIHYDROXY-3,3'- DIMETHOXYDIBENZYLIDENEACETONE AS SUNSCREEN AND ANTIOXIDANT ACTIVE COMPOUND

Harizal^{1*}, Ariyo Prabowo Hidayanto², dan Nindya Wulan Sari³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

²Program Studi Bioteknologi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

³Laboratorium Terpadu Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

*Corresponding Author : harizal@esaunggul.ac.id

Submit : 08 Oktober 2018 Accepted : 09 November 2018

ABSTRACT

Synthesis and preliminary evaluation of 4,4'-dihydroxy-3,3'-dimethoxydibenzylideneacetone (DDB) as sunscreen and antioxidant have been successfully conducted. The compound was prepared through an acid catalyzed condensation reaction between vanillin and acetone using saturated HCl solution in glacial acetic acid. Pre-evaluation of sunscreen active compound candidate was performed by determining electronic absorbance profile, λ_{\max} , ϵ , λ_c , UVA/UVB ratio, and photostability while antioxidant activity test was performed using DPPH radical scavenger method. Based on the results, the compound obtained has very good protective effect in UVA region with high antioxidant activity.

Keywords : vanillin, dibenzylideneacetone, sunscreen, antioxidant

PENDAHULUAN

Radiasi ultraviolet merupakan radiasi yang berbahaya bagi kulit manusia karena dapat menimbulkan berbagai efek negatif baik akut maupun kronis terhadap kulit manusia seperti *erythema* (peradangan) [1, 2], kanker kulit [3, 4], dan penuaan dini [5, 6]. Salah satu langkah yang dapat dilakukan untuk mencegah efek merusak dari radiasi UV pada kulit manusia adalah dengan menggunakan tabir surya ke seluruh permukaan kulit yang terpapar radiasi. Langkah ini telah dibuktikan dengan banyaknya penelitian yang menunjukkan keefektifan penggunaan tabir surya dalam mencegah timbulnya berbagai penyakit kulit yang diinduksi oleh paparan sinar ultraviolet [7, 8].

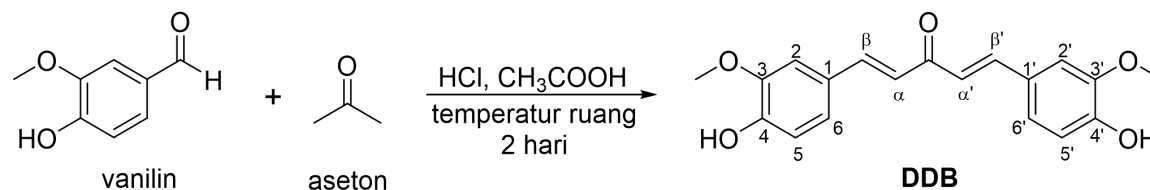
Pengembangan senyawa tabir surya saat ini sedang gencar dilakukan mengingat pentingnya perlindungan kulit terhadap radiasi sinar UV. Pengembangan ini mengacu pada karakteristik tabir surya ideal berupa serapan UV dengan panjang gelombang dengan kisaran yang besar, fotostabilitas yang tinggi, toksisitas yang rendah, resisten terhadap air, dan tidak mudah terserap ke dalam tubuh [9, 10]. Selain itu, sifat radiasi UV yang dapat menginduksi terjadinya reaksi radikal

bebas pada kulit [11, 12] juga menjadi acuan bahwa kulit membutuhkan semacam antioksidan yang dapat melindungi dari bawah permukaan kulit [13].

Salah satu senyawa kelompok senyawa yang memenuhi kriteria ini adalah senyawa turunan dibenzilidenaseton. Kelompok senyawa ini relatif mudah disintesis dan difungsionalisasi menghasilkan berbagai senyawa dengan λ_{\max} yang beragam pada daerah UV dan serapan molar yang tinggi [14], serta aktivitas antioksidan cukup yang tinggi [15]. Fungsionalisasi dengan menambahkan metoksil terbukti memiliki serapan elektronik pada daerah UVB dan UVA [16, 17], dan penambahan gugus hidroksil juga dapat meningkatkan aktivitas antioksidannya secara signifikan [15, 18, 19].

Pada penelitian ini, fokus utama diarahkan pada sintesis senyawa turunan dibenzilidenaseton berbahan dasar vanilin melalui reaksi kondensasi terkatalisis asam. Senyawa ini kemudian diuji efektivitas proteksinya terhadap radiasi UV dengan menentukan profil serapan elektronik, panjang gelombang maksimum (λ_{\max}), konstanta serapan molar (ϵ), panjang gelombang kritis (λ_c), rasio UVA/UVB, dan fotostabilitas, serta efektivitas

antioksidannya melalui uji penangkapan radikal DPPH.



Gambar 1. Reaksi sintesis senyawa **DDB**

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yang diperoleh dari E. Merck meliputi 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (vanilin), aseton, asam asetat glasial, metanol, dan natrium klorida (NaCl) dengan kualitas pro analisis (p.a). Asam klorida pekat (HCl) dan asam sulfat pekat (H₂SO₄) diperoleh dari Mallinckrodt dan 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) diperoleh dari Sigma-Aldrich.

Instrumentasi

Spektra IR diukur menggunakan spektrometer inframerah (FTIR, Bruker Alpha II). Spektra UV-Vis senyawa ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Jasco V-730). Spektra ¹H- dan ¹³C-NMR diukur menggunakan spektrometer resonansi magnet inti proton dan karbon (Agilent Varian 500 MHz, Waters LCT Premier Xe) (¹H (500 MHz) dan ¹³C (125 MHz)). Uji kromatografi lapis tipis (KLT) dilakukan dengan menggunakan plat KLT silika gel 60 GF254 0,25 mm (Merck) dengan eluen n-heksana:etil asetat (1:3) dan penampak noda menggunakan uap iodin.

Sintesis Senyawa 4,4'-dihidroksi-3,3'-dimetoksibenzilidenaseton (DDB)

Sintesis senyawa **DDB** dilakukan dengan menggunakan prosedur yang telah dikembangkan sebelumnya [20, 21]. Campuran vanilin (3,04 g; 20 mmol) dan aseton (0,58 g; 10 mmol) dilarutkan dalam asam asetat glasial yang dijenuhkan dengan HCl anhidrat (50 mL) dan diaduk pada temperatur ruang selama 2 hari. Campuran ditambahkan

dengan air dingin dan endapan yang terbentuk disaring. Padatan yang diperoleh dicuci dengan air dingin, dikeringkan, dan direkristalisasi dari metanol menghasilkan padatan jingga senyawa **DDB** (rendemen 82,5%); IR (pelet KBr) bilangan gelombang dalam cm⁻¹: 3394 (O-H), 2900 (C_{sp3}-H), 1585 (C=O), dan 1266 dan 1104 (C-O-C); ¹H-NMR (500 MHz; DMSO-6d) δ dalam ppm: 3,85 (3H, s, -CH₃), 6,84 dan 6,83 (2H, d, Ar-H_{5,5'}), 7,17 dan 7,13 (2H, d, C_{sp2}-Hα), 7,21-7,19 (2H, dd, Ar-H_{6,6'}), 7,37 dan 7,37 (2H, d, Ar-H_{2,2'}), 7,67-7,64 (2H, d, C_{sp2}-Hβ), 9,64 (2H, s, OH); ¹³C-NMR (125 MHz; DMSO-6d) δ dalam ppm: 55, 111, 115, 123, 123, 126, 142, 147, 149, dan 188 ppm.

Uji Spektroskopi UV-Vis

Uji Spektrofotometri UV dilakukan dengan menentukan spektra serapan UV, λ_{maks}, ε, nilai SPF, panjang gelombang kritis (λ_c), dan rasio UVA/UVB dari senyawa **DDB** dalam pelarut metanol pada kisaran panjang gelombang 200-400 nm dengan kuvet quartz berukuran 1 cm. Penentuan harga ε dilakukan dengan menentukan gradien dari persamaan regresi linear A vs molaritas dari empat larutan dengan konsentrasi berada pada kisaran 10⁻⁴-10⁻⁵ M [22].

Nilai SPF merupakan indikator universal yang menunjukkan efisiensi tabir surya dalam melindungi kulit dari radiasi UVB (290-320 nm). Penentuan nilai SPF dilakukan dengan metode spektroskopi UV dan dihitung menggunakan persamaan Mansur [23] sebagai berikut:

$$\text{SPF} = \text{CF} \times \sum_{290}^{320} \text{EE}(\lambda) \times I(\lambda) \times A(\lambda) \quad (1)$$

Tabel 1. Nilai $EE \times I$ ternormalisasi dalam perhitungan nilai SPF [24]

Panjang gelombang (λ)	$EE \times I$ (ternormalisasi)
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,0180
Total	1

dimana $EE(\lambda)$ – spektrum efek eritemal, $I(\lambda)$ – spektrum intensitas matahari, $A(\lambda)$ – serapan senyawa tabir surya, dan CF – faktor koreksi bernilai 10. Nilai $EE \times I$ merupakan konstanta yang telah ditentukan sebelumnya [24] dan ditunjukkan pada Tabel 1.

Penentuan efek proteksi terhadap radiasi UVA dilakukan dengan mengukur parameter panjang gelombang kritis (λ_c) [25]. Panjang gelombang kritis (λ_c) merupakan batas atas panjang gelombang dari 90% integral spektra serapan dengan rentang 290-400 nm yang ditentukan dengan persamaan berikut:

$$\int_{290}^{\lambda_c} A(\lambda) d\lambda = 0,9 \int_{290}^{400} A(\lambda) d\lambda \quad (2)$$

dimana λ_c merupakan panjang gelombang kritis, $A(\lambda)$ rerata absorbansi pada tiap panjang gelombang, dan $d\lambda$ merupakan interval panjang gelombang antar tiap pengukuran. Lima skala yang digunakan sebagai acuan dalam pengklasifikasian tabir surya menggunakan metode ini yaitu $\lambda_c < 325$ nm (rating 0), $325 \leq \lambda_c < 335$ nm (rating 1), $335 \leq \lambda_c < 350$ nm (lebar 2), $350 \leq \lambda_c < 370$ nm (rating 3), $\lambda_c \geq 370$ nm (rating 4) [25]. Pada senyawa **DDB**, pengukuran absorbansi dilakukan menggunakan larutan dengan konsentrasi 8 mg/L.

Data yang diperoleh dari penentuan λ_c juga digunakan untuk menentukan rasio UVA/UVB. Penentuan rasio UVA/UVB dilakukan berdasarkan rerata absorbansi dan luas daerah dibawah kurva pada daerah UVA (321-400 nm) dan UVB (290-320 nm). Hasil perhitungan rasio UVA/UVB digunakan untuk mengetahui daerah proteksi yang dominan dari masing-masing senyawa [22].

Uji Fotostabilitas

Uji fotostabilitas yang digunakan pada penelitian ini mengacu pada metode yang digunakan sebelumnya [22]. Larutan senyawa **DDB** dipreparasi menggunakan pelarut metanol dengan konsentrasi 8 mg/L. Sebanyak 4 mL larutan sampel dimasukkan masing-masing ke dalam botol vial tertutup dan disinari dengan sinar matahari alami selama 0, 30, 60, 90, 300, 600, 900, dan 1800 detik. Setelah penyinaran pada rentang waktu tertentu, larutan diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV. Spektrum setiap larutan uji pada tiap waktu penyinaran dibandingkan sehingga akan diketahui perubahan spektrum serapan masing-masing.

Uji Antioksidan

Uji penangkapan radikal DPPH dilakukan berdasarkan metode yang telah dikembangkan sebelumnya [26]. Sebanyak 2 mL larutan induk 2,2-difenilpicrilhidrazil (DPPH) 0,5 mM ditambahkan ke dalam 2 mL metanol, dihomogenkan dengan vortex, diinkubasi dalam ruangan gelap selama 30 menit, dan serapannya diukur pada panjang gelombang 517 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Berbagai konsentrasi asam askorbat sebagai standar (1, 2, 4, 5, 6, 8, dan 10 ppm) dan senyawa yang telah disintesis (2, 5, 10, 20, dan 40 mg/L) juga dipreparasi dalam metanol. Semua larutan standar dan sampel, masing-masing 2 mL ditambahkan dengan 3 mL larutan DPPH 0,5 mM. Serapan dari masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang 517 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan metanol sebagai

blanko. Aktivitas antioksidan dengan metode DPPH dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{uji}}}{A_{\text{kontrol}}} \times 100\% \quad (3)$$

dimana A_{kontrol} adalah absorbansi larutan DPPH tanpa senyawa sampel dan A_{uji} adalah absorbansi larutan DPPH dengan senyawa sampel atau asam askorbat. Penentuan harga IC_{50} senyawa sampel dan asam askorbat dilakukan melalui analisis regresi linier dengan memplotkan persen inhibisi pada sumbu-y dan konsentrasi pada sumbu-x. Substitusi harga persen inhibisi sebesar 50% ($y = 50$) pada persamaan yang dihasilkan akan menunjukkan harga IC_{50} dari masing-masing senyawa.

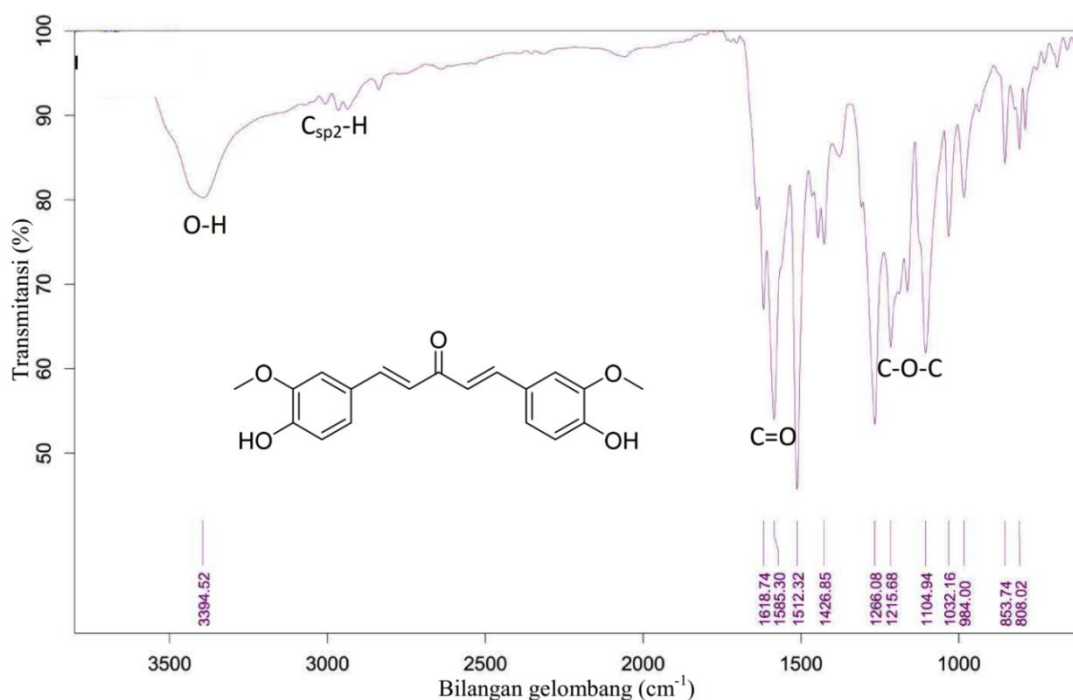
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa DDB

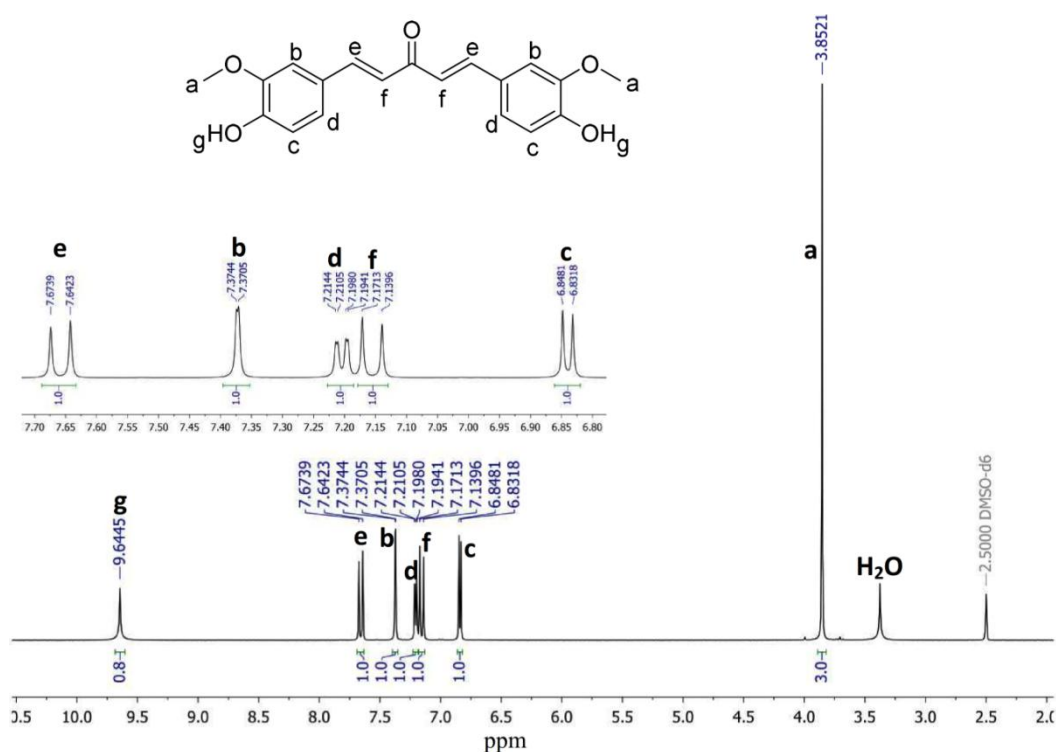
Reaksi pembentukan senyawa **DDB** dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt menggunakan vanilin dan aseton sebagai bahan dasar dan larutan HCl jenuh dalam asam asetat glasial sebagai katalis asam. Produk yang dihasilkan dari reaksi ini berupa padatan berwarna jingga dengan rendemen 82,5%. Katalis asam pada reaksi ini dipreparasi dengan melarutkan gas HCl ke dalam asam asetat glasial dimana gas HCl yang digunakan diperoleh melalui reaksi antara garam NaCl dan H_2SO_4 pekat. Mekanisme kondensasi terkatalisis asam yang digunakan pada penelitian ini terjadi melalui intermediet enol [27].

Spektra IR dari produk yang diperoleh (Gambar 2) menunjukkan beberapa puncak-puncak khas untuk gugus fungsi yang terdapat pada senyawa **DDB** diantaranya gugus O-H pada daerah 3394 cm^{-1} , gugus $C_{\text{sp}^3}\text{-H}$ pada daerah 2900 cm^{-1} , gugus C=O keton terkonjugasi pada daerah 1585 cm^{-1} , dan ikatan C-O-C pada daerah 1266 dan 1104 cm^{-1} . Hilangnya puncak gugus karbonil vanilin pada daerah 1695 cm^{-1} dan gugus karbonil aseton pada daerah 1715 cm^{-1} menunjukkan bahwa gugus karbonil vanilin telah bereaksi membentuk ikatan C=C yang membentuk sistem enon terkonjugasi dengan serapan pada daerah 1585 cm^{-1} .

Elusidasi produk sintesis **DDB** lebih lanjut dilakukan dengan menggunakan spektra $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 3) dan $^{13}\text{C-NMR}$ (Gambar 4). Spektra $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan bahwa terdapat tujuh jenis proton yang bersesuaian dengan jumlah jenis proton pada senyawa **DDB**. Puncak-puncak yang ditunjukkan diantaranya puncak singlet pada δ 3,85 ppm untuk proton metil, puncak duplet pada δ 6,84 dan 6,83 ppm untuk proton aril pada posisi 5 dan 5', puncak duplet pada δ 7,17 dan 7,13 ppm untuk proton α , puncak *doublet of doublet* pada δ 7,21-7,19 ppm untuk proton pada posisi 6 dan 6', puncak duplet pada δ 7,37 ppm untuk proton aril pada posisi 2 dan 2', puncak duplet pada δ 7,67 dan 7,64 ppm untuk proton beta, dan puncak singlet pada δ 9,64 ppm untuk proton gugus hidroksi. Keberadaan puncak-puncak ini menunjukkan bahwa senyawa **DDB** telah terbentuk dengan kemurnian yang cukup baik.



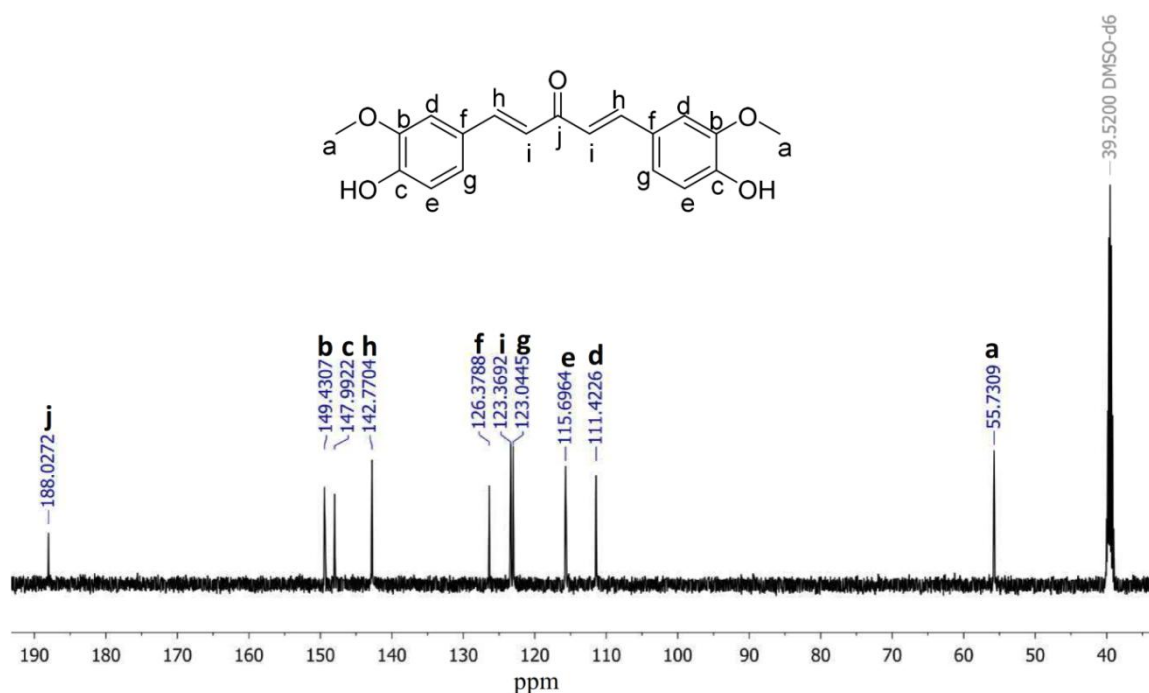
Gambar 2. Spektra IR produk sintesis senyawa **DDB**



Gambar 3. Spektra ¹H-NMR senyawa **DDB**

Pembentukan senyawa **DDB** juga dapat diamati pada spektra ¹³C-NMR dimana terdapat 10 jenis karbon pada δ 55, 111, 115, 123, 123, 126, 142, 147, 149, dan 188 ppm. Jumlah puncak pada

spektra ini bersesuaian dengan jumlah jenis atom karbon pada senyawa **DDB** sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa **DDB** telah terbentuk pada reaksi ini.



Gambar 4. Spektra ^{13}C -NMR senyawa **DDB**

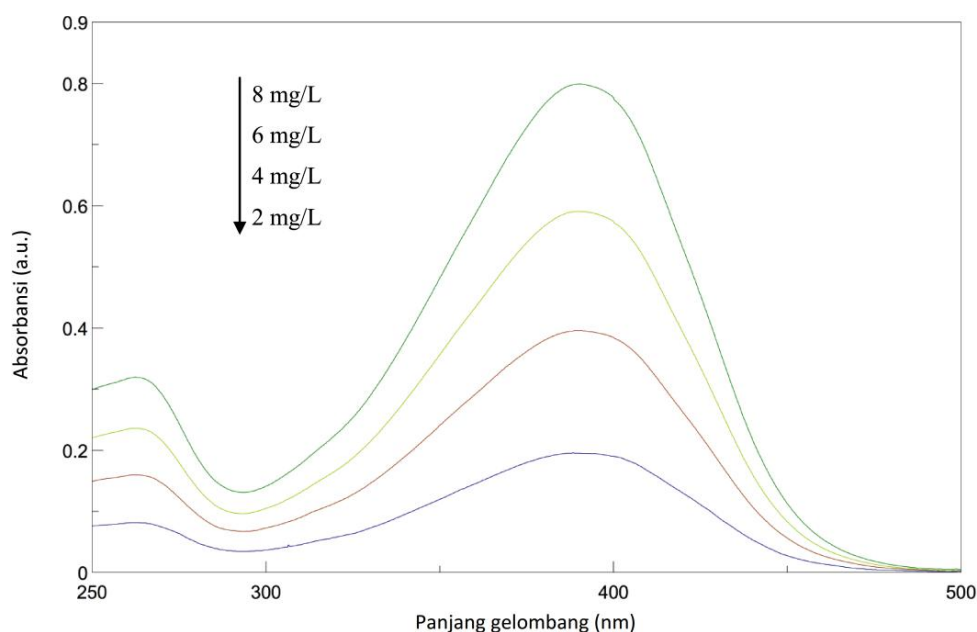
Uji Spektroskopi UV-Vis

Profil serapan UV dan ϵ

Produk berupa senyawa **DDB** diuji serapan elektroniknya menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui profil serapan elektronik, panjang gelombang maksimum (λ_{maks}), konstanta serapan molar (ϵ), *sun protection factor* (SPF), panjang gelombang kritis (λ_c), dan rasio UVA/UVB. Profil serapan elektronik dan λ_{maks} diamati dari spektra serapan UV-Vis senyawa **DDB** yang diukur pada pelarut metanol (Gambar 5). Spektra senyawa **DDB** menunjukkan adanya serapan pada daerah UVA I, UVA II, dan sinar tampak dengan λ_{maks} berada pada 390 nm dan ϵ yang cukup tinggi sebesar $32,714 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Nilai *sun protection factor* (SPF)

Penentuan harga SPF senyawa **DDB** dilakukan menggunakan persamaan Mansur [23]. Pada penelitian ini, penentuan harga SPF dilakukan dengan menggunakan larutan senyawa **DDB** dalam metanol dengan konsentrasi 8 mg/L dan menunjukkan hasil perhitungan nilai SPF yang relatif kecil sebesar 1,59. Rendahnya nilai SPF pada larutan senyawa **DDB** diyakini dikarenakan penggunaan konsentrasi bahan aktif yang rendah. Formulasi tabir surya yang lengkap dengan konsentrasi bahan aktif yang lebih tinggi diyakini akan meningkatkan nilai SPF dari senyawa **DDB**.



Gambar 5. Profil serapan elektronik senyawa **DDB**

Panjang gelombang kritis (λ_c)

Panjang gelombang kritis (λ_c) merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk mengetahui efek proteksi senyawa aktif tabir surya pada daerah UVA. Panjang gelombang kritis dapat dihitung dengan menggunakan rumus yang dikembangkan pada penelitian sebelumnya [25]. Hasil penentuan panjang gelombang kritis senyawa **DDB** menunjukkan efek proteksi yang besar pada daerah UVA dimana senyawa **DDB** memiliki rating 4 dengan λ_c sebesar 393 nm. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa **DDB** memiliki efek proteksi yang relatif besar pada daerah UVA I dan UVA II.

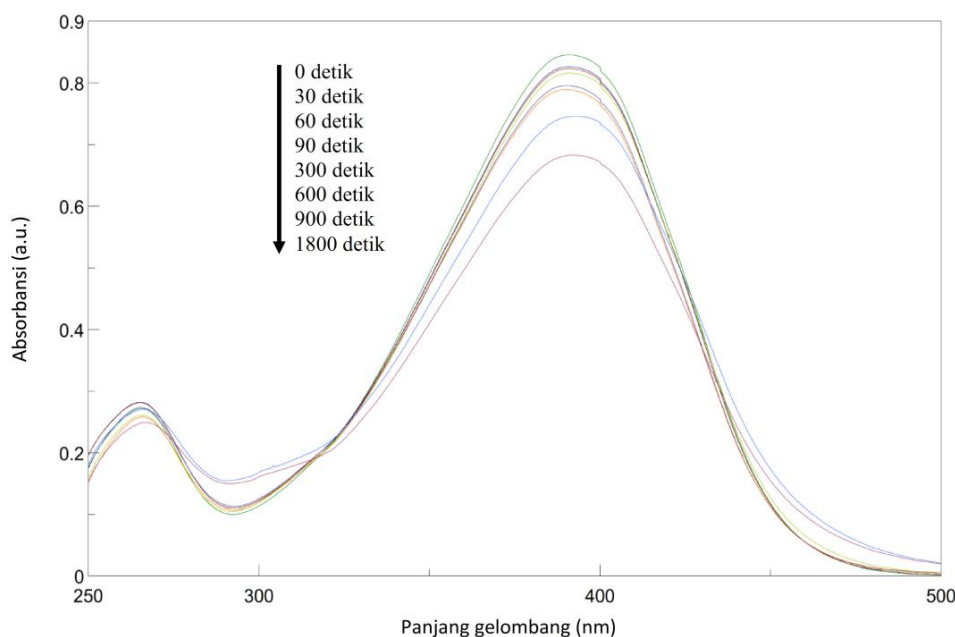
Rasio UVA/UVB

Penentuan rasio UVA/UVB pada spektra UV senyawa **DDB** dapat dilakukan secara aritmatika melalui perbandingan absorbansi rata-rata dan perbandingan total area. Hasil penentuan rasio UVA/UVB pada senyawa **DDB** menunjukkan bahwa senyawa **DDB** memiliki serapan UV yang

dominan pada daerah UVA. Hal ini dapat dilihat pada nilai rasio UVA/UVB yang cukup besar (rasio rerata absorbansi = 3,428; rasio total area = 8,847).

Uji Fotostabilitas

Uji fotostabilitas dilakukan untuk mengetahui stabilitas senyawa ketika terpapar radiasi UV. Serapan UV senyawa aktif umumnya mengalami perubahan (baik dalam bentuk penurunan serapan maupun pergeseran λ_{maks}) akibat adanya reaksi terinduksi UV yang dialami senyawa aktif. Hasil uji fotostabilitas senyawa **DDB** (Gambar 6) menunjukkan kecenderungan penurunan serapan UV yang cukup signifikan (19,4%) dan relatif teratur selama 30 menit. Penurunan serapan UV pada senyawa ini kemungkinan besar terjadi akibat adanya perubahan kromofor melalui beberapa jenis reaksi seperti isomerisasi cis-trans dan sikloadisi terinduksi UV membentuk cincin siklobutana [28, 29].

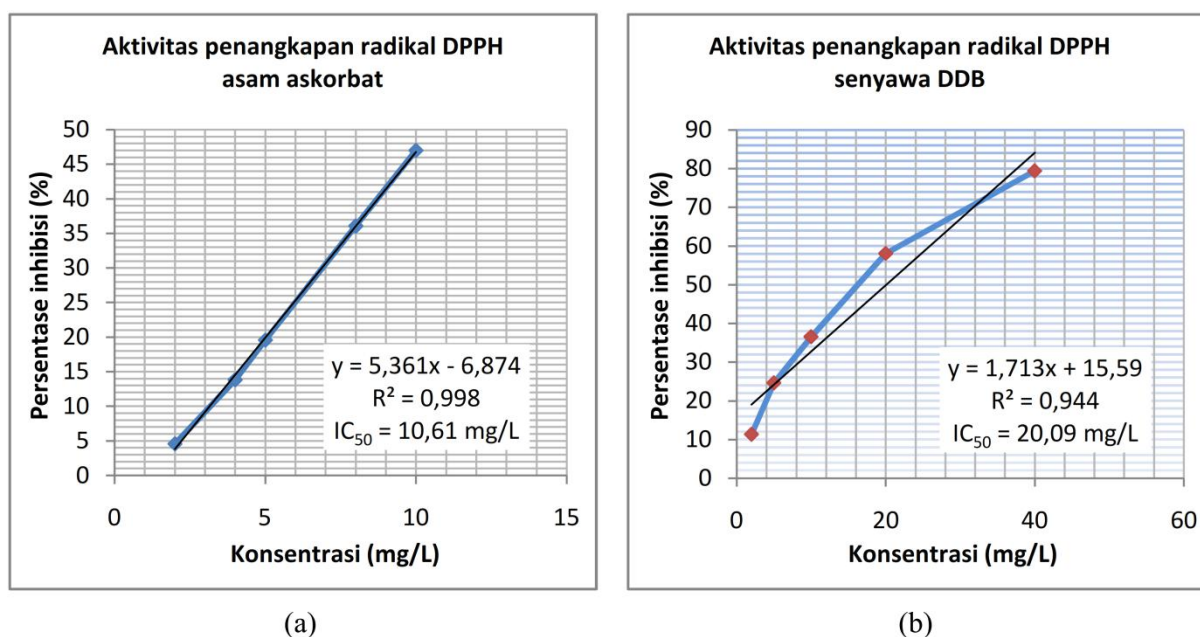


Gambar 6. Uji fotostabilitas menggunakan radiasi matahari alami untuk senyawa **DDB**

Uji Antioksidan

Aktivitas antioksidan senyawa hasil sintesis diuji dengan menggunakan metode uji penangkapan radikal DPPH. Hasil uji antioksidan senyawa **DDB** (Gambar 7a) menunjukkan aktivitas penangkapan radikal DPPH yang sangat tinggi dengan IC_{50} sebesar 20,09 mg/L. Hasil ini mengindikasikan bahwa senyawa **DDB** memiliki aktivitas antioksidan yang sangat baik, meskipun masih lebih rendah dibandingkan dengan asam askorbat (10,61

mg/L) (Gambar 7b). Aktivitas antioksidan ini diyakini berasal dari dua gugus fenol yang terkonjugasi satu sama lain pada molekul senyawa **DDB** dimana keberadaan sistem terkonjugasi dapat menstabilkan radikal fenolat yang terbentuk setelah terjadi transfer atom H atau elektron dari senyawa **DDB** ke radikal DPPH [30]. Selain itu, keberadaan gugus fungsi pada posisi orto juga diyakini memiliki peranan penting pada tingginya aktivitas antioksidan senyawa **DDB** [31–33].



Gambar 7. Aktivitas penangkapan radikal DPPH (a) asam askorbat dan (b) senyawa **DDB**

KESIMPULAN

Senyawa 3,3'-dihidroksi-4,4'-dimetoksibenzilidenaseton (DDB) telah berhasil disintesis dengan rendemen yang cukup baik. Senyawa ini memiliki efek proteksi terhadap radiasi UV yang dominan pada daerah UVA dengan harga ϵ yang relatif tinggi. Senyawa produk diketahui memiliki fotostabilitas yang relatif rendah pada penyinaran dengan menggunakan sinar matahari alami dengan penurunan serapan sebesar 19,4% dalam waktu 30 menit. Efek proteksi senyawa produk terhadap radiasi UV juga ditunjukkan dengan aktivitas antioksidan yang tinggi. Dari data awal yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa senyawa produk memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai bahan aktif tabir surya dengan aktivitas ganda sebagai antioksidan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat, Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui skema Penelitian Dosen Pemula tahun pelaksanaan 2018 dengan kontrak penelitian No. 020/KM/PNT/2018..

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kohli, I., Chaowattanapanit, S., Mohammad, T. F., Nicholson, C. L., Fatima, S., Jacobsen, G., & Hamzavi, I. H. (2018). Synergistic effects of long-wavelength ultraviolet A1 and visible light on pigmentation and erythema. *British Journal of Dermatology*, 178(5), 1173–1180. <https://doi.org/10.1111/bjd.15940>
- [2] Sklar, L. R., Almutawa, F., Lim, H. W., & Hamzavi, I. (2013). Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: A review. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 12(1), 54–64. <https://doi.org/10.1039/c2pp25152c>
- [3] Narayanan, D. L., Saladi, R. N., & Fox, J. L. (2010). Ultraviolet radiation and skin cancer. *International Journal of Dermatology*, 49(9), 978–986. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x>
- [4] Pfeifer, G. P., & Besaratinia, A. (2012). UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 11(1), 90–97. <https://doi.org/10.1039/c1pp05144j>
- [5] Battie, C., Jitsukawa, S., Bernerd, F., Del Bino, S., Marionnet, C., & Verschoore, M. (2014). New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Experimental Dermatology*, 23, 7–12. <https://doi.org/10.1111/exd.12388>
- [6] Bosch, R., Philips, N., Suárez-Pérez, J., Juarranz, A., Devmurari, A., Chalensouk-Khaosaat, J., & González, S. (2015). Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals. *Antioxidants*, 4(2), 248–268. <https://doi.org/10.3390/antiox4020248>
- [7] Jansen, R., Osterwalder, U., Wang, S. Q., Burnett, M., & Lim, H. W. (2013). Photoprotection Part II. Sunscreen: Development, efficacy, and controversies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(6), 867.e1-867.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.022>
- [8] Morabito, K., Shapley, N. C., Steeley, K. G., & Tripathi, A. (2011). Review of sunscreen and the emergence of non-conventional absorbers and their applications in ultraviolet protection. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(5), 385–390. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00654.x>
- [9] Shaath, N. A. (2005). The chemistry of ultraviolet filters. In N. A. Shaath (Ed.), *Sunscreens: Regulations and commercial development* (third, pp. 217–238). Boca raton: Tailor & Francis Group.
- [10] Osterwalder, U., & Herzog, B. (2010). The long way towards the ideal sunscreen - Where we stand and what still needs to be done. *Photochemical and Photobiological*

- Sciences, 9(4), 470–481. <https://doi.org/10.1039/b9pp00178f>
- [11] Kammeyer, A., & Luiten, R. M. (2015). Oxidation events and skin aging. *Ageing Research Reviews*, 21, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.01.001>
- [12] Birch-Machin, M. A., & Bowman, A. (2016). Oxidative stress and ageing. *British Journal of Dermatology*, 175, 26–29. <https://doi.org/10.1111/bjd.14906>
- [13] Godic, A., Poljšak, B., Adamic, M., & Dahmane, R. (2014). The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 860479. <https://doi.org/10.1155/2014/860479>
- [14] Huck, L. A., & Leigh, W. J. (2010). A better sunscreen: structural effects on spectral properties. *Journal of Chemical Education*, 87(12), 1384–1387. <https://doi.org/10.1021/ed1004867>
- [15] Shang, Y. J., Jin, X. L., Shang, X. L., Tang, J. J., Liu, G. Y., Dai, F., & Zhou, B. (2010). Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: Structure-activity relationship and influence of microenvironment. *Food Chemistry*, 119(4), 1435–1442. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.09.024>
- [16] Handayani, S. (2009). Synthesis and activity test of two asymmetric dibenzalacetones as potential sunscreen material. In L. Kai (Ed.), *Chemical, Biological, and Environmental Engineering: Proceedings of the International Conference on CBEE 2009* (pp. 119–122). Singapore: World Scientific. https://doi.org/10.1142/9789814295048_0024
- [17] Handayani, S., & Arty, I. S. (2009). Synthesis and activity test of some compounds 1,5-diphenyl-1,4-pentadiene-3-one as potensial sunscreen material. In *International Seminar on Science and Technology* (pp. 24–26). Yogyakarta.
- [18] Handayani, S., & Arty, I. S. (2008). Synthesis of hydroxyl radical scavengers from benzalacetone and its derivatives. *Journal of Physical Science*, 19(2), 61–68. Retrieved from [http://web.usm.my/jps/19-2-08/article 19-2-7.pdf](http://web.usm.my/jps/19-2-08/article%2019-2-7.pdf)
- [19] Handayani, S., Matsjeh, S., Anwar, C. and Atun, S. (2010). Synthesis and activity test as antioxidant of two hydroxydibenzalacetones. In *Pure and Applied Chemistry international Conference 2010 Proceedings* (pp. 686–688). Ubon Ratchathani.
- [20] Du, Z. Y., Bao, Y. D., Liu, Z., Qiao, W., Ma, L., Huang, Z. S., & Chan, A. S. C. (2006). Curcumin analogs as potent aldose reductase inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 339(3), 123–128. <https://doi.org/10.1002/ardp.200500205>
- [21] Du, Z. Y., Liu, R. R., Shao, W. Y., Mao, X. P., Ma, L., Gu, L. Q., & Chan, A. S. C. (2006). α -Glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(2), 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.10.012>
- [22] Chawla, H. M., Pant, N., Kumar, S., Mrig, S., Srivastava, B., Kumar, N., & Black, D. S. (2011). Synthesis and evaluation of novel tetrapropoxycalix[4]arene enones and cinnamates for protection from ultraviolet radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 105(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2011.06.007>
- [23] Dutra, E. A., Oliveira, D. A. G. da C. e, Kedor-, E. R. M., Hackmann, & Santoro, M. I. R. M. (2004). Determination of sun protection factor (SPF) of sunscreens by ultraviolet spectrophotometry. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40(3), 381–385. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000300014>
- [24] Sayre, R. M., Agin, P. P., Le Vee, G. J., & Marlowe, E. (1979). A Comparison of in vivo and in vitro testing of suncreening formulas. *Photochemistry and Photobiology*, 29, 559–566. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1979.tb07090.x>
- [25] Diffey, B. L. (1994). A method for broad spectrum classification of sunscreens. *International Journal of Cosmetic Science*, 16, 47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.1994.tb00082.x>
- [26] Xie, J., & Schaich, K. M. (2014). Re-evaluation of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical (DPPH) assay for antioxidant activity. *Journal of Agricultural*

- and Food Chemistry, 62(19), 4251–4260.
<https://doi.org/10.1021/jf500180u>
- [27] Nielsen, A. T., & Houlihan, W. J. (2011). The aldol condensation. *Organic Reactions*, 16, 1–438.
<https://doi.org/10.1002/0471264180.or016.01>
- [28] Rao, G. N., Janardhana, C., Ramanathan, V., Rajesh, T., & Kumar, P. H. (2006). Photochemical dimerization of dibenzylideneacetone. A convenient exercise in [2+2] cycloaddition using chemical ionization mass spectrometry. *Journal of Chemical Education*, 83(11), 1667.
<https://doi.org/10.1021/ed083p1667>
- [29] Schwarzer, A., & Weber, E. (2014). Photochemical dimerization of a fluorinated dibenzylideneacetone in chloroform solution. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 70(2), 202–206.
<https://doi.org/10.1107/S2053229613034232>
- [30] Leopoldini, M., Marino, T., Russo, N., & Toscano, M. (2004). Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism. *Journal of Physical Chemistry A*, 108(22), 4916–4922.
<https://doi.org/10.1021/jp037247d>
- [31] Najafi, M. (2014). On the antioxidant activity of the ortho and meta substituted daidzein derivatives in the gas phase and solvent environment. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 58(1), 36–45.
- [32] Nishida, J., & Kawabata, J. (2006). DPPH radical scavenging reaction of hydroxy- and methoxychalcones. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(1), 193–202. <https://doi.org/10.1271/bbb.70.193>
- [33] Todorova, I. T., Batovska, D. I., Stamboliyska, B. A., & Parushev, S. P. (2011). Evaluation of the radical scavenging activity of a series of synthetic hydroxychalcones towards the DPPH radical. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 76(4), 491–497.
<https://doi.org/10.2298/JSC100517043T>