

**PENGARUH SUBSTITUEN KORO PADA SENYAWA
2,2'-DIKLODIBENZALASETON TERHADAP
AKTIVITAS ANTIMALARIA DENGAN METODE
MIKROSKOPIS PEWARNAAN GIEMSA**



KRISTINA VIRANDA TANBORA

2443018221

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2022**

**PENGARUH SUBSTITUEN KLOORO PADA SENYAWA
2,2'-DIKLORODIBENZALSETON TERHADAP AKTIVITAS
ANTIMALARIA DENGAN METODE MIKROSKOPIS
PEWARNAAN GIEMSA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

KRISTINA VIRANDA TANBORA

2443018221

Telah disetujui pada tanggal 06 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Prof. Dr. apt. Tutuk Budiati, MS.
NIK. 241.18.0996

Pembimbing II,



apt. Melanny Ika S., S.Farm., M.Sc., Ph.D.
NIP. 198205052006042001

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. C. Caroline, S.Si., M.Sc.
NIK. 241.00.0444

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/ karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Substituen Kloro pada Senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton terhadap Aktivitas Antimalaria dengan Metode Mikroskopis Pewarnaan Giemsa** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian persyaratan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 06 Juni 2022



Kristina Viranda Tanbora
2443018221

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 06 Juni 2022



Kristina Viranda Tanbora
2443018221

ABSTRAK

PENGARUH SUBSTITUEN KLOORO PADA SENYAWA 2,2'-DIKLORODIBENZALASETON TERHADAP AKTIVITAS ANTIMALARIA DENGAN METODE MIKROSKOPIS PEWARNAAN GIEMSA

KRISTINA VIRANDA TANBORA
2443018221

Senyawa dibenzalaseton merupakan analog monokarbonil dengan struktur mirip kurkumin, yang salah satu aktivitasnya sebagai antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh dari gugus 2-kloro pada senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton (3) terhadap aktivitas antimalaria dibandingkan dengan senyawa dibenzalaseton (2). Senyawa (3) disintesis berdasarkan reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dengan mereaksikan 2-klorobenzaldehida dan aseton (2:1) menggunakan katalis NaOH 20% dengan pengadukan pada suhu kamar selama 30 menit. Hasil uji IR dan ¹H-RMI menunjukkan adanya cincin benzena, substituen kloro posisi orto, keton terkonjugasi, dan gugus alkena konformasi *trans*. Dapat disimpulkan sebagai senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton (rendemen 85%, serbuk kuning, tl. 125-127°C). Uji aktivitas antimalaria dilakukan dengan metode mikroskopis pewarnaan Giemsa terhadap *Plasmodium falciparum* strain 3D7 sensitif klorokuin. Tiga sampel yang diuji; yaitu klorokuin (1), dibenzalaseton (2), dan 2,2'-diklorodibenzalaseton (3) dengan konsentrasi 0,001 ppm, 0,01 ppm; 0,1 ppm, 1 ppm, 10 ppm dan 100 ppm. Hasil uji menunjukkan nilai IC₅₀ senyawa (1), (2) dan (3) berturut-turut (0,014, 2,273 dan 18,334) µg/ml. Senyawa (2) dan (3) aktif sebagai antimalaria, tetapi kurang potensial dibandingkan dengan senyawa (1). Gugus 2-kloro pada senyawa (3) menurunkan aktivitas antimalaria.

Kata kunci: kondensasi Claisen-Schmidt, 2,2'-diklorodibenzalaseton, antimalaria, pewarnaan Giemsa

ABSTRACT

CHLORO GROUP EFFECT IN 2,2'- DICHLORODIBENZALACETON ON ANTIMALARIAL ACTIVITY BY GIEMSA STAINING MICROSCOPIC METHOD

**KRISTINA VIRANDA TANBORA
2443018221**

Dibenzalacetone is a monocarbonyl analogue to curcumin, which one of its activities is as antimalarial against *Plasmodium falciparum*. This research aimed to determine the effect of 2-chloro substituent on 2,2'-dichlorodibenzalacetone (3) affected its antimalarial activity compared with dibenzalacetone (2). The compound (3) was synthesized by the Claisen-Schmidt condensation reaction by reacting 2-chlorobenzaldehyde and acetone (2:1) with 20% NaOH as catalyst with stirring at room temperature for 30 min. The results of IR and ¹H-NMR test showed the presence of benzene ring, ortho-position chloro substituent, conjugated ketones, and trans-conforming alkene groups. It can be concluded as a 2,2'-dichlorodibenzalacetone compound (85% yield, yellow powder, mp. 125-127°C). The antimalarial activity test was determined using a Giemsa staining microscopic method against *P. falciparum* strain 3D7 sensitive chloroquine. Three samples were tested; namely chloroquine (1), dibenzalacetone (2), and 2,2'-dichlorodibenzalacetone (3) with concentrations 0.001; 0.01; 0.1; 1; 10 and 100 ppm. The results showed IC₅₀ values of compounds (1), (2) and (3), respectively (0.014, 2.273, and 18.334) µg/ml. Compound (2) and (3) were active as antimalarial agent, but had less potency than compound (1). The 2-chloro substituent of compound (3) reduced the antimalarial activity.

Keywords: Claisen-Schmidt condensation, 2,2'-dichlorodibenzalacetone, antimalarial, Giemsa staining

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat rahmat, kasih dan karunia-Nya, sehingga skripsi yang berjudul **“Pengaruh Substituen Kloro pada Senyawa 2,2’-diklorodibenzalaseton terhadap Aktivitas Antimalaria dengan Metode Mikroskopis Pewarnaan Giemsa”** dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini disusun sebagai salah satu pemenuhan syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Dalam penyusunan naskah skripsi ini tentunya tidak terlepas dari doa, bantuan dan dukungan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. apt. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip. Sc. selaku Rektor, apt. Sumi Wijaya, S. Si., Ph. D. selaku Dekan, dan apt. Diga Albrian S, S. Farm., M. Farm. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan fasilitas dalam menunjang penelitian sehingga penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. apt. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS. selaku pembimbing I dan apt. Melanny Ika S., S. Farm., M.Sc., Ph.D. selaku pembimbing II yang senantiasa meluangkan waktunya untuk memberikan arahan dan bimbingan dengan sabar, serta dukungan selama proses penelitian sampai penyusunan naskah skripsi.
3. Ibu apt. C. Caroline, S. Si., M. Sc. selaku penguji I dan ibu apt. Ida Ayu Andri P, S. Farm., M. Farm. selaku penguji II yang telah memberikan banyak kritikan dan saran yang bermanfaat dalam penyempurnaan penyusunan naskah skripsi ini.

4. Keluarga terkhususnya untuk mama, papa, dan kakak yang sudah menemani disaat-saat susah dan senang, selalu memberikan dukungan dan motivasi dari awal hingga akhir, dan telah memberikan dukungan secara moral dan material, serta doa sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Seluruh Laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu menyediakan segala kebutuhan selama proses penelitian sehingga semuanya dapat berjalan dengan baik.
6. Stanley Tanjaya yang telah direpotkan dalam segala hal. Terima kasih atas dukungan dan kesabarannya.
7. Tim Anti-malaria *fighter* dan tim seperjuangan skripsi kimia organik yang sudah mau membantu dan memberikan semangat selama proses penelitian.
8. Senior-senior skripsi KO yang telah memberikan masukan, ilmu dan dukungan selama penelitian.
9. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 06 Juni 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Hipotesis Penelitian	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Tinjauan tentang Kurkumin.....	9
2.2 Tinjauan tentang Malaria.....	11
2.2.1 Patogenesis Malaria	11
2.2.2 Obat Golongan Antimalaria.....	12
2.3 Tinjauan tentang <i>Plasmodium falciparum</i>	15
2.3.1 Siklus Hidup <i>Plasmodium falciparum</i>	15
2.3.2 Masa Inkubasi Spesies <i>Plasmodium</i>	17
2.4 Tinjauan Struktur-Fungsi pada Obat Klorokuin	17
2.5 Tinjauan tentang Senyawa.....	19
2.5.1 Senyawa Dibenzalaseton	19
2.5.2 Senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton	20

	Halaman
2.6	Tinjauan tentang Reaksi Organik Dibenzalaseton dan Turunannya..... 21
2.7	Tinjauan tentang Metode Sintesis Dibenzalaseton dan Turunannya..... 23
2.8	Tinjauan tentang Rekrystalisasi..... 24
2.9	Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis 25
	2.9.1 Uji Titik Leleh 25
	2.9.2 Uji Kromatografi Lapis Tipis 26
2.10	Tinjauan tentang Uji Identifikasi Struktur 28
	2.10.1 Uji Spektroskopi Inframerah 28
	2.10.2 Uji Spektroskopi Resonansi Magnet Inti..... 28
2.11	Tinjauan tentang Metode Uji Aktivitas Antimalaria 29
	2.11.1 Metode Pengujian Antimalaria secara In Vivo (Efikasi Terapeutik) 29
	2.11.2 Metode Pengujian Antimalaria dengan Penanda Molekuler..... 30
	2.11.3 Metode Pengujian Antimalaria dengan Pengukuran Konsentrasi Obat 30
	2.11.4 Metode Pengujian Antimalaria secara In Vitro..... 30
2.12	Tinjauan tentang Bahan untuk Sintesis 32
	2.12.1 Aseton..... 32
	2.12.2 Etanol..... 32
	2.12.3 Natrium Hidroksida 33
	2.12.4 Senyawa 2-Klorobenzaldehida 33
BAB 3.	METODE PENELITIAN 34
3.1	Jenis Penelitian 34
3.2	Alat dan Bahan Penelitian 34
	3.2.1 Alat Penelitian 34

	Halaman
3.2.2	Bahan Penelitian 35
3.3	Variabel Penelitian 35
3.4	Tahapan Penelitian 35
3.5	Metode Penelitian..... 36
3.5.1	Penentuan Kondisi Optimum Sintesis Senyawa 2,2'- diklorodibenzalaseton dengan Metode Konvensional 36
3.5.2	Sintesis Senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton pada Kondisi Optimum 37
3.6	Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis..... 37
3.6.1	Kromatografi Lapis Tipis 37
3.6.2	Uji Titik Leleh 38
3.7	Uji Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis..... 38
3.7.1	Uji Spektroskopi Inframerah 38
3.7.2	Uji Spektroskopi RMI..... 39
3.8	Uji Aktivitas Antimalaria 39
3.8.1	Prosedur Preparasi Parasit Uji 39
3.8.2	Prosedur Preparasi Sampel Uji 40
3.8.3	Prosedur Uji..... 41
3.9	Analisis Data 42
3.9.1	Analisis Data Hasil Sintesis..... 42
3.9.2	Analisis Data Hasil Uji Aktivitas Antimalaria..... 42
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 44	
4.1	Penentuan Kondisi Optimum Sintesis Senyawa 2,2'- diklorodibenzalaseton dengan Metode Konvensional 44
4.2	Sintesis Senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton pada Kondisi Optimum..... 46
4.3	Uji Kemurniaan Senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton 48

	Halaman
4.3.1 Uji Kemurniaan Senyawa dengan Kromatografi Lapis Tipis	48
4.3.2 Uji Kemurnian Senyawa dengan Titik Leleh.....	50
4.4.1 Identifikasi Struktur menggunakan Spektrofotometri Inframerah (IR).....	51
4.4.2 Identifikasi Struktur menggunakan Spektroskopi RMI	54
4.5 Hasil Uji Aktivitas Antimalaria Senyawa Klorokuin, Dibenzalaseton, dan 2,2'-diklorodibenzalaseton	59
4.5.1 Preparasi Parasit Uji	59
4.5.2 Preparasi Sampel Uji	60
4.5.3 Pengujian Sampel	60
4.5.4 Pengamatan Eritrosit Terinfeksi Parasit pada Mikroskop.....	61
4.5.5 Perhitungan Hambatan Rata-Rata Senyawa Uji	62
4.5.6 Penentuan Aktivitas Antimalaria Senyawa Uji.....	66
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	69
5.1 Kesimpulan.....	69
5.2 Saran.....	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Masa inkubasi penyakit malaria berdasarkan spesies <i>Plasmodium</i> (KEMENKES, 2014)17
Tabel 4.1	Data hasil optimasi sintesis senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton dengan metode konvensional dalam berbagai kondisi.....46
Tabel 4.2	Data persentase rendemen hasil sintesis senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton dengan metode konvensional.....47
Tabel 4.3	Data nilai Rf senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton49
Tabel 4.4	Hasil uji titik leleh senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton....50
Tabel 4.5	Interpretasi data analisis spektrum inframerah senyawa 2-klorobenzaldehida dan 2,2'-diklorodibenzalaseton.....52
Tabel 4.6	Interpretasi data spektrum ¹ H-RMI senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton55
Tabel 4.7	Konsentrasi serial pengenceran larutan induk sampel uji...60
Tabel 4.8	Konsentrasi akhir masing-masing sampel uji61
Tabel 4.9	Nilai hambatan rata-rata kontrol negatif.....63
Tabel 4.10	Data parasitemia senyawa uji klorokuin, dibenzalaseton dan 2,2'-diklorodibenzalaseton64
Tabel 4.11	Ringkasan nilai hambatan rata-rata masing-masing sampel uji64
Tabel 4.12	Kemampuan aktivitas senyawa antimalaria (Widyawaruyanti, 2014).....66
Tabel 4.13	Data nilai IC ₅₀ senyawa uji.....67

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1	Struktur kimia (a) senyawa kurkumin dan (b) DBA 3
Gambar 1.2	Reaksi sintesis senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton 4
Gambar 1.3	Struktur klorokuin 5
Gambar 2.1	Struktur kimia kurkuminoid (1) Kurkumin: $R_1=R_2=OCH_3$, (2) Demetoksikurkumin: $R_1=H$; $R_2=OCH_3$, (3) Bisdemetoksikurkumin: $R_1=R_2=H$ (Jain <i>et al.</i> , 2013)..... 9
Gambar 2.2	Siklus hidup <i>P. falciparum</i> pada manusia dan nyamuk <i>Anopheles</i> betina (Maier <i>et al.</i> , 2018).....16
Gambar 2.3	Struktur senyawa dibenzalaseton19
Gambar 2.4	Struktur senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton20
Gambar 2.5	Mekanisme reaksi senyawa dibenzalaseton dan turunannya.....22
Gambar 2.6	Struktur senyawa aseton32
Gambar 2.7	Struktur senyawa 2-klorobenzaldehida33
Gambar 3.1	Skema kerja preparasi sampel uji41
Gambar 3.2	Skema kerja prosedur pengujian42
Gambar 4.1	Uji KLT penentuan kondisi optimum sintesis senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton dengan fase gerak n-heksana: kloroform (1:1, v/v).....45
Gambar 4.2	Senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton (a) sebelum rekristalisasi dan (b) sesudah rekristalisasi47
Gambar 4.3	Hasil uji kemurnian senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton dengan KLT48
Gambar 4.4	Spektrum inframerah senyawa 2-klorobenzaldehida.....51
Gambar 4.5	Spektrum inframerah senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton52
Gambar 4.6	Spektrum 1H -RMI senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton55
Gambar 4.7	Struktur kimia senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton57

	Halaman
Gambar 4.8	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton58
Gambar 4.9	Pengamatan mikroskopis eritrosit terinfeksi <i>P. falciparum</i>61
Gambar 4.10	Grafik konsentrasi-hambatan rata-rata senyawa uji.....65

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Skema optimasi dan sintesis senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton dengan metode konvensional.....75
Lampiran 2	Perhitungan berat teoritis senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton76
Lampiran 3	Spektrum ¹ H-RMI senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton77
Lampiran 4	Spektrum ¹ H-RMI senyawa 2,2'-diklorodibenzalaseton (MNOVA)78
Lampiran 5	Skema kerja preparasi hapusan darah parasit sinkron79
Lampiran 6	Skema kerja uji aktivitas antimalaria.....80
Lampiran 7	Perhitungan pengenceran parasit uji.....81
Lampiran 8	Data persen pertumbuhan dan penghambatan sampel uji...82
Lampiran 9	Hasil analisis statistik dengan analisis probit spss versi 20 senyawa uji klorokuin84
Lampiran 10	Hasil analisis statistik dengan analisis probit spss versi 20 senyawa uji dibenzalaseton86
Lampiran 11	Hasil analisis statistik dengan analisis probit spss versi 20 senyawa uji 2,2-diklorodibenzalaseton.....88