SINTESIS, KARAKTERISASI, SERTA UJI BIOAKTIVITAS SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 2-NITROBENZOAT DAN TRIFENILTIMAH(IV) 2-KLOROBENZOAT TERHADAP PARASIT MALARIA JENIS *Plasmodium falciparum*

(Skripsi)

Oleh

NOVA TRI IRIANTI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017

ABSTRAK

SINTESIS, KARAKTERISASI, SERTA UJI BIOAKTIVITAS SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 2-NITROBENZOAT DAN TRIFENILTIMAH(IV) 2-KLOROBENZOAT TERHADAP PARASIT MALARIA JENIS *Plasmodium falciparum*

Oleh

Nova Tri Irianti

Pada penelitian ini telah dilakukan proses sintesis untuk dapat menghasilkan senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat dengan menggunakan trifeniltimah(IV) klorida sebagai senyawa prekusor pada waktu refluks selama 4 jam dengan rendemen masing-masing senyawa yang dihasilkan 93,70% dan 84,36%. Kedua senyawa tersebut selanjutnya dikarakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer *IR*, *UV-Vis*, *NMR* dan dianalisis unsur dengan menggunakan *microelementer analyzer*. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa tersebut telah berhasil disintesis dan merupakan senyawa yang telah murni karena memiliki perbedaan hasil perhitungan secara teori dan analisis berkisar 1-2%. Sedangkan pengujian aktivitas antimalaria pada senyawa tersebut menunjukan bahwa senyawa trifeniltimah(IV) 2-klorobezoat memiliki aktivitas yang lebih baik sebagai antimalaria dengan nilai IC_{50} sebesar 2,09 µg/Ml jika dibandingkan terhadap trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dengan nilai IC_{50} sebesar 14,81 µg/mL. Namun, jika kedua senyawa ini dibandingkan dengan klorokuin (kontrol positif) senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat ini memiliki aktivitas yang lebih rendah sebagai antimalaria dengan nilai IC_{50} klorokuin sebesar 0,002 µg/mL.

Kata Kunci: *trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat, trifenitimah(IV) 2-klorobenzoat, plasmodium falciparum, antimalaria*

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND BIOACTIVITY TEST OF TRIPHENYLTIN(IV) 2-NITROBENZOATE AND TRIPHENYLTIN(IV) 2-CHLOROBENZOATE COMPOUND ON MALARIA PARASITES *Plasmodium falciparum*

By

Nova Tri Irianti

In this research has been carried out to produce trifenyltimamine (IV) 2-nitrobenzoate and triphenyltin(IV) 2-chlorobenzoate compound used triphenyltimah (IV) chloride as a precursor compound at reflux 4 hours with yield of each compound 93,70% and 84,36%. Both compounds were further characterized used *IR*, *UV*, *NMR* spectrophotometer and the element analysis used *microelementer analyzer*. The results showed that the compound has been synthesized and a compound that has been pure because of differences in the results of calculations in theory and analysis ranges 1-2%. While antimalarial activity test on the compound indicates that the triphenyltin(IV) 2-chlorobenzoate compound have better activity as antimalarial IC_{50} values of 2.09 µg/mL compared to triphenyltin(IV) 2-nitrobenzoate with IC_{50} values of 14.81 µg/mL. But both of these compounds as compared to chloroquine (positive control), triphenyltin(IV) 2-nitrobenzoate and triphenyltin(IV) 2-chlorobenzoate compound has a lower activity as antimalarial chloroquine a value IC_{50} of 0.002 µg/mL.

Keywords: *triphenyltin(IV) chloride, triphenyltin(IV) hydroxide, triphenyltin(IV) 2-nitrobenzoate, triphenyltin(IV) 2-chlorobenzoate, plasmodium falciparum, antimalarial*

SINTESIS, KARAKTERISASI, SERTA UJI BIOAKTIVITAS SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 2-NITROBENZOAT DAN TRIFENILTIMAH(IV) 2-KLOROBENZOAT TERHADAP PARASIT MALARIA JENIS *Plasmodium falciparum*

Oleh

Nova Tri Irianti

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA SAINS

Pada

Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017

Judul Skripsi : **SINTESIS, KARAKTERISASI, SERTA UJI BIOAKTIVITAS SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 2-NITROBENZOAT DAN TRIFENILTIMAH(IV) 2-KLOROBENZOAT TERHADAP PARASIT MALARIA JENIS *Plasmodium falciparum***

Nama Mahasiswa : Nova Tri Irianti

No. Pokok Mahasiswa : 1317011051

Jurusan : Kimia

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D.
NIP 19710415 199512 1 001

Dr. Noviany, S.Si., M.Si.
NIP 19731119 199802 2 001

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA

Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, M.T.
NIP 19740705 200003 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D.** .....

Sekretaris : **Dr. Noviany, S.Si., M.Si.** .....

Penguji
Bukan Pembimbing : **Mulyono, Ph.D.** .....

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D.
NIP 19710212 199512 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **11 Juli 2017**

RIWAYAT HIDUP

Nova Tri Yrianti dilahirkan di Palembang, pada tanggal 03 November 1994 sebagai anak ke-3 dari empat bersaudara pasangan bapak Romli AM dan ibu Septi Dartini, dengan dua orang kakak perempuan yang bernama Rika Septa Puspitasari dan Tia maretha Anggraini (Alm) serta seorang adik laki-laki bernama Muhammad Reza Syahputra yang sedang menempuh pendidikan di Jurusan Perternakan Fakultas Pertanian Universitas Lampung.

Penulis telah menamatkan pendidikan mulai dari Sekolah Dasar di SD Negeri 1 Untoro Trimurjo Lampung Tengah pada Tahun 2006, pendidikan sekolah menengah pertama di SMP Negeri 1 Trimurjo pada tahun 2009 dan pendidikan sekolah menengah atas di SMA Muhammadiyah 1 Metro pada tahun 2013. Kemudian pada tahun 2013 penulis diterima sebagai mahasiswi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung melalui jalur seleksi bersama masuk perguruan tinggi negeri (SBMPTN) pada pilihan ketiga.

Selama menjadi mahasiswi, penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Kimia Dalam Kehidupan (KDK) Jurusan Kimia angkatan 2015, asisten

praktikum mata kuliah Kimia Dasar Jurusan Argoteknologi angkatan 2016, asisten praktikum mata kuliah Kimia Dasar Jurusan Agribisnis angkatan 2016, asisten praktikum mata kuliah Anorganik II Jurusan Kimia angkatan 2014, dan asisten praktikum mata kuliah Anorgantik I Jurusan Kimia angkatan 2015. Penulis juga tercatat sebagai pengurus Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMAKI) periode 2014/2015 dan 2015/2016 sebagai anggota Bidang Kesekertariatan (Kestari). Selama kuliah penulis pernah mendapatkan beasiswa Peningkatan Prestasi Akademik (PPA) selama dua periode yaitu pada tahun 2013/2014 dan 2014/2015. Kemudian, pada tahun 2016 penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) Tematik di Desa Taman Sari Kecamatan Selagai Lingga Kabupaten Lampung Tengah.

Motto

"Yang Penting Berusaha, Hasilnya? Biar Allah Yang Menentukan"

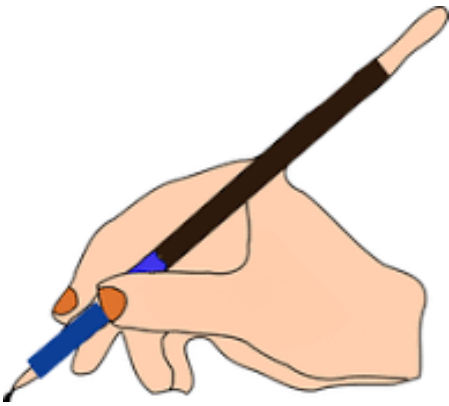
(Penulis)

"Do The Best, Be Good, They You Will The Best"

(Anonim)

"Kualitas Hidup Seseorang Ditentukan Oleh Kesungguhan Niat, Bukan Otak Yang Cemerlang"

(Anonim)



PERSEMBAHAN KU....

Puji syukur kehadiran Allah SWT, atas berkah karunia-Nya

Dengan segala kerendahan hati, ku persembahkan karya ini sebagai tanda cinta, kasih sayang, dan baktiku kepada:

Ibundaku tercinta (Septi Dartini) dan Ayahanda tercinta (Romli AM)
Yang dengan penuh keikhlasan telah merawat, mendidik dan membesarkanku dengan penuh kesabaran

Ayunda tercinta Rika Septa Puspitasari dan Tia Maretha Anggraini (Alm)
Yang telah memberikan arahan, dukungan, dan motivasi untuk terus melangkah maju menggapai cita-citaku

Ananda tercinta Muhammad Reza Syahputra
Yang telah menjadi teman sekaligus sahabat dikala susah dan senang melewati masa-masa sulit diperkuliahan. Terimakasih atas dukungan, kritik serta saran yang diberikan

Ponakan tercinta Muhammad Dika Pratama dan Haliza Azzarah Rahmadhani
Yang telah menghiburku dengan kelucuan dan kepolosannya. Semoga kelak menjadi anak cerdas, pintar dan berbakti kepada orang tua.

Rasa hormatku kepada
Bapak Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D.

Para pendidik, keluarga besar, dan sahabat-sahabatku yang telah berkenan memberikan semangat dan bantuan untukku
serta

Almamaterku tercinta Program Studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung

SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT yang telah menciptakan alam semesta ini dengan penuh teka-teki dan tak akan pernah ada habis untuk dipelajari. Berkat anugerah iman, sehat, rahmat, hidayah, petujuk serta karunia-Nya, sehingga penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **"Sintesis, Karakterisasi, Serta Uji Bioaktivitas Senyawa Trifeniltimah(IV) 2-Nitrobenzoat Dan Trifeniltimah(IV) 2-Klorobenzoat Terhadap Parasit Malaria Jenis *Plasmodium falciparum*"** dapat terselesaikan, sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penelitian dan penulisan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, teriring doa nan tulus *jazaakumullah khaiiran katsir*, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada:

1. Ibu dan Ayah tercinta atas seluruh cinta, kasih sayang, kesabaran, yang dengan penuh keikhlasan telah mendidik dan menyebut nama penulis dalam setiap do'a tanpa diminta. Semoga Allah membalas kebaikan dengan *barookah* yang tak ternilai harganya, *aamiin Allahuma aamiin.*
2. Bapak Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D., selaku Dosen Pembimbing I sekaligus pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dengan penuh kesabaran, memotivasi, memberikan nasihat dan membantu selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Noviany, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing II atas bimbingan, saran, arahan, nasihat, motivasi, waktu dan binaan yang telah diberikan selama penulis menyelesaikan penulisan skripsi ini.
4. Bapak Mulyono, Ph.D., selaku Dosen Pembahas atas bimbingan, petunjuk, motivasi, nasihat dan saran selama penulis menulis skripsi ini.
5. Prof. Dr. Buhani, M.Si., selaku Kepala Laboratorium Kimia Anorganik-Fisik yang telah memberikan izin kepada penulis untuk dapat menyelesaikan penelitian.
6. Bapak Dr. Eng. Suripto Dwi Yuwono, M.T., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Universitas Lampung.

7. Ibu Kamisah Pandiangan, M.Si., atas seluruh nasihat, saran, motivasi, dan bimbingan kepada penulis selama menjalani perkuliahan. Semoga Allah dapat membalas kebaikan beliau.
8. Bapak Ibu dosen jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung atas segala ilmu, pengalaman, arahan, motivasi dan bimbingan yang telah diberikan selama penulis menjalanin perkuliahan. Semoga Allah melimpahkan *baraakah* kepada Bapak dan Ibu yang tidak ternilai.
9. Bapak Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D., selaku dekan Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung..
10. Prof. Dr. Klaus Jurkschat atas pengalaman luar biasa, maaf belum maksimal dalam sidang kompre. Terimakasih telah memberikan dukungan dan merekomendasikan saya lulus. Semoga Allah memberikan kesempatan untuk bertemu kembali. *Amiin.*
11. Ayunda tercinta Rika Septa Puspitasari atas segala kasih sayang, semangat, motivasi, nasihat, arahan dan bantuan baik moril maupun materil yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
12. Ananda tercinta Muhammad Reza Syahputra atas segala dukungan, motivasi, saran dan kebersamaan selama penulis menempuh pendidikan. Semoga ananda selalu menjadi kesayangan dan kebanggaan keluarga.

13. Ponakanku tercinta Muhammad Dika Pratama dan Haliza Azzarah Rahmadhani atas segala kelucuan, kepolosan dan keceriaan yang diberikan sehingga memberikan semangat tersendiri kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
14. Sepupu ulayku tersayang Muhammad Agung Wijaya S.Ked., yang senantiasa memberikan motivasi, arahan dan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Terimakasih atas keceriaan dan kebersamaannya selama kita menempuh pendidikan.
15. Ponakanku tersayang Della Apriyani yang senatiasa menemani, motivasi dan memberikan dukungan kepada penulis. Terima kasih untuk keceriaan, canda tawa, kebersamaan dan rasa kekeluargaan yang penuh kehangatan selama penulis menyelesaikan perkuliahan. Semoga Allah memudah urusan perkuliahan adinda.
16. Keluarga Besarku yang telah memberikan nasihat, arahan, motivasi untuk selalu semangat dalam menuntut ilmu dan terus menggapai cita-citaku.
17. Teman-teman satu bimbingan *Sutopo Hadi's Research*: Ismi Ambalika, S.Si., Kartika Agus Kusuma, S.Si., Della Mita Andini, S.Si., atas segala bantuan yang diberikan kepada penulis dalam penelitian maupun penyusun skripsi ini, mbak Hapin Afriyani, M.Si., kak Sukamto, S.Si., kak Adi Setiawan, S.Si., mbak Murni Fitria, S.Si., mbak Jean Pitaloka, S.Si., serta adik-adikku bayu,

dira, deni dan widia atas semangat dan dukungan yang diberikan kepada penulis.

18. Partner senasib seperjuanganku Febri Ardhiyansyah, S.Si., untuk segala bantuan, kesabaran, motivasi, dukungan, dan arahan yang diberikan kepada penulis. Semoga Allah yang membalas segalanya, pesan dari penulis: Tetap semangat ya feb dalam menggapai cita-cita walaupun ekspektasi kadang tak sejalan dengan realita. Semoga silahturahmi kita tetap terjalin. *Amiin.*
19. Teman sepermabaanku: Maya Retna Sari dan Mega Mawarti untuk segala semangat, dukungan dan motivasi yang diberikan kepada penulis. Pesan dari penulis: Jangan pernah lupakan kenakalan kecil yang kita buat dibangku kuliah ya shay :* Semoga hubungan baik tetap terus terjalin. *Amiin.*
20. Teman-teman Ex-gambleh yang telah bubar dengan sendirinya: Anton, Febri, Dona, Auls, Shela dan Siti untuk segala keceriaan, kebersamaan, canda dan tawa. Ayok geh kita kumpul lagi ☺
21. Beb**bs aku: Christian Paul dan Ferdian Diki untuk segala bantuan, dukungan dan semangat yang diberikan kepada penulis.
22. Temen satu SMA ku: Riyan Wahyudi yang telah memberikan dukungan kepada penulis. Semoga Allah mempermudah urusan perkuliannya.
23. Para asisten-asisten kesayangan praktikan: Indah, Yulia, Jambu dan Eka yang telah memberikan motivasi kepada penulis untuk ber*unjing ria.

24. Partner senasib korban tikungan tajam: Nur Hastriana, S.Si., Fatimah, S.Si., terima kasih atas bantuannya, mulai dari ngurus berkas sampai ngeprint skripsi. Maafin doms yang selalu ngerepotin hehe :D
25. Partner kesayanganku: Ismi Ambalika, S.Si., yang nikung gak ngerem malah ngegas terima kasih atas segala bantuan, motivasi, saran, dukungan dan semangat yang diberikan. Semoga silahturahmi kita tetap terjalin. *Amiin.* ☺
26. Teman-teman penghuni Lab Kimia Anorganik-Fisik: Radho, Murnita, Megafhit, Mak ita, Fentri, Mita, Dewi Rumondang, Siti Nabila, Widya, Linda, Renita, Esti, Awan dan Arif untuk segala kebersamaannya.
27. Teman-teman kimia 2013: Fera, Kiki, Anita, Yuvica, Nurul, Badi, Vicka, Inggit, Arni, Khalimatus Sa'diah, S.Si., Shela Anggun Septiana, S.Si., Dilla, Ocik, Doddy, Eka M, Korina, Ridho, Uut, Verdi, Yolanda, Dona, Auls, Siti, Gita, Bara, Celi, Riska, Citra, Ines, Wahyuni Dewi, Anggun, Erva, Nita, Lulu, Dian, Nurma, Eky, Rian Amha, Tika, Mia, Fika, Nia, Atun, Ezra Rheinsky Tiarsa, S.Si., Sinta, Yuni, Melia, Vyna, Monica, Shelta, Gesa, Anton, Yudha, Netty, Herma, Yunitri dan Nora sebagai keluarga kedua. Semoga kita semua akan sukses kedepannya.
28. Teman-teman kelompok KKNku: Fabs, Dede Ams, Wiks, Mbak Seps, Bang Yuds, dan Jans atas keceriaan, kebersamaan, canda tawa, do'a serta semangat yang telah diberikan kepada penulis. Semoga silahturahmi kita tetap terjalin.

29. Keluarga besar Jurusan Kimia FMIPA Angkatan 2011-2016 dan segenap pihak yang tidak dapat disebut satu persatu.

Akhir kata, penulis hanya bisa mendo'akan semoga segala dukungan baik moril dan materil maupun spiritual yang telah penulis terima selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini mendapat imbalan dan pahala yang berlipat ganda dari Allah SWT dengan kebaikan yang tak ternilai harganya. Penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat menambah wawasan keilmuan dan bermanfaat bagi kita semua, *aamiin Allahuma aamiin.*

Bandar Lampung, 20 Juli 2017
Penulis

Nova Tri Irianti

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR TABEL iii

DAFTAR GAMBAR iv

I. PENDAHULUAN
A. Latar Belakang 1
B. Tujuan Penelitian 4
C. Manfaat Penelitian 4

II. TINJAUAN PUSTAKA
A. Timah 5
B. Seyawa Organologam 6
C. Senyawa Organotimah 8
D. Senyawa Turunan Organotimah 9
1. Senyawa Organotimah Halida 9
2. Senyawa Organotimah Hidroksida dan Oksida 10
3. Senyawa Organotimah Karboksilat 10
E. Asam 2-nitrobenzoat dan asam 2-klorobenzoat 11
F. Sintesis Senyawa Organotimah 13
G. Aplikasi Organotimah 15
H. Analisis Senyawa Organotimah 16
1. Spektrofotometer *IR* 16
2. Spektrofotometer *UV-Vis* 17
3. Spektrofotometer *NMR* 19
4. Analisis mikroelementer 21
I. Malaria 22
J. Siklus Hidup Plasmodium 22
1. Siklus di dalam Tubuh Manusia 23
2. Siklus didalam Tubuh Nyamuk *Anopheles spp.* 24
K. Senyawa Antimalaria 24
L. Klorokuin 26
M. Analisis Data Kefektifan Antimalaria 27

III. METODOLOGI PENELITIAN
A. Waktu dan Tempat Penelitian 29

B. Alat dan Bahan 29
C. Prosedur Penelitian 30
1. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) Hidroksida 30
2. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 31
3. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 31
4. Uji Bioaktivitas Antimalaria Secara *In Vitro* 32

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN
A. Sintesis Senyawa Uji Trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat..... 34
B. Karakterisasi dengan Menggunakan Berbagai Instrumentasi..... 40
1. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometer *IR* 40
a. Perbandingan Spektrum senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dan trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat..... 40
b. Perbandingan Spektrum senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat..... 43
2. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometer *UV-Vis* 47
a. Perbandingan Spektrum senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dan trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 47
b. Perbandingan Spektrum senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 49
3. Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometer *NMR*..... 52
4. Analisis Unsur Menggunakan *Microelemental Analyzer*..... 56
C. Uji Bioaktivitas Antimalaria secara *In Vitro*..... 57

V. KESIMPULAN DAN SARAN
A. Simpulan 62
B. Saran 63

DAFTAR PUSTAKA..... 64

LAMPIRAN
1. Bagan kerja penelitian..... 71
2. Perhitungan presentase senyawa hasil sintesis..... 72
3. Perhitungan data mikroanalisis..... 75
4. Uji bioaktivitas antimalaria secara *in vitro* terhadap *P. falciparum* 80
5. Perhitungan data IC_{50}..... 103
6. Gambar proses sintesis dan hasil sintesis..... 104

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

1. Harga pKa untuk beberapa asam benzoat 12

2. Serapan karakteristik *IR* untuk asam-asam karboksilat 17

3. Letak pergeseran kimia dalam spektra ^{1}H *NMR* 20

4. Letak pergeseran kimia dalam spektra ^{13}C *NMR* 21

5. Perbandingan persen rendemen hasil sintesis 38

6. Bilangan gelombang untuk gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dan trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 43

7. Bilangan gelombang untuk gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat..... 46

8. Data perbandingan pergeseran λmax senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dam trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 49

9. Data perbandingan pergeseran λmax senyawa trifeniltimah(IV) klorida, trifeniltimah(IV) hidroksida, dam trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 51

10. Hasil mikroanalisis unsur 57

11. Hasil penentuan aktivitas antimalaria terhadap *P. falciparum* 58

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

1. Struktur asam 2-nitrobenzoat 11

2. Struktur asam 2-klorobenzoat 12

3. Skema reaksi sintesis senyawa organotimah 13

4. Reaksi sintesis senyawa (a) trifeniltimah(IV) hidroksida (b) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan (c) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 14

5. Skema transisi elektronik dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi 18

6. Siklus hidup *plasmodium* penyebab malaria..... 23

7. Struktur klorokuin 26

8. Reaksi senyawa (a) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan (b) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat..... 36

9. Kristal senyawa (a) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan (b) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat..... 38

10. Spektrum *IR* (A) trifeniltimah(IV) klorida, (b) trifeniltimah(IV) hidroksida, dan (c) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 41

11. Spektrum *IR* (a) trifeniltimah(IV) klorida, (b) trifeniltimah(IV) hidroksida, dan (c) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 44

12. Spektrum *UV-Vis* (a) trifeniltimah(IV) klorida, (b) trifeniltimah(IV) hidroksida, dan (c) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 47

13. Spektrum *UV-Vis* (a) trifeniltimah(IV) klorida, (b) trifeniltimah(IV) hidroksida, dan (c) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 50

14. Spektrum (a) ^{1}H *NMR* dan (b) ^{13}C *NMR* senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat 53

15. Spektrum (a) ^{1}H *NMR* dan (b) ^{13}C *NMR* senyawa trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 54

16. Struktur (a) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan (b) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 56

17. Kurva regresi linier senyawa uji (a) klorokuin, (b) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat, dan (c) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat 61

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Di negara-negara berkembang penyakit infeksi menjadi penyakit yang paling sering diderita penduduknya. Salah satu jenis penyakit yang disebabkan infeksi adalah malaria. Malaria merupakan jenis penyakit infeksi serius dan kompleks, disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* yang hingga saat ini menjadi masalah utama kesehatan penduduk dunia (WHO, 2010). Setiap tahunnya lebih dari satu juta manusia meninggal dan sekitar 300-500 juta manusia di dunia terinfeksi malaria (Trigg, 1998). Penyakit ini tidak hanya menyerang daerah tropis tetapi juga menyerang daerah subtropis di seluruh dunia. Namun, biasanya penyakit ini lebih sering terjadi di daerah tropis yang beriklim panas dan basah seperti di Indonesia (Shulman, 1992).

Di Indonesia, malaria menjadi salah satu penyakit endemik yang tergolong penyakit menular dan merupakan masalah serius yang perlu diatasi. Sebanyak 30% penduduknya tinggal didaerah yang beresiko terinfeksi malaria (Harijanto, 2009). Penyakit ini berjangkit di semua pulau di Indonesia, mulai dari dataran rendah hingga dataran tinggi, baik di kota maupun di desa. Proses penularan penyakit malaria relatif sangat cepat melalui sel-sel darah merah oleh plasmodium yang terdiri dari empat jenis yaitu *Plasmodium falciparum*,

Plasmodium ovale, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium vivax*. Dari keempat jenis plasmodium yang menyebabkan penyakit malaria pada manusia, *P. falciparum* adalah yang paling parah dan fatal yang dapat menyebabkan kematian (Katzung, 2006).

Penanggulangan mengenai penyebaran penyakit malaria ini perlu dilakukan dengan menggunakan obat antimalaria. Namun, dalam beberapa tahun terakhir ini telah banyak laporan yang menunjukkan terjadinya peningkatan resistensi hampir semua obat antimalaria diantaranya amodiakuin, klorokuin, meflokuin, kina, sulfadoksin-pirimetamin dan tidak terkecuali derivatif artemisin (WHO, 2010). Hal ini dikarenakan gen tersebut mengalami mutasi dalam tubuh parasit dan memungkinkan parasit menjadi resisten terhadap suatu obat dengan dosis tertentu (Tuti, 1992).

Sehingga banyak penelitian dilakukan untuk mendapatkan senyawa baru yang tidak bersifat resisten dengan mengembangkan obat berbasis logam sebagai agen antimalaria (Bharti dan Singh, 2009; Prudhomme *et al*., 2008). Ketertarikan terhadap pengembangan obat berbasis logam ini disebabkan ion logam tersebut dapat mempercepat kerja suatu obat dengan adanya ikatan koordinasi (Klofutar *et al*., 1975). Salah satu caranya melalui mekanisme reaksi sintesis dengan menggunakan senyawa organotimah. Senyawa organotimah adalah suatu senyawa yang memiliki atom karbon (C) dari gugus organik dan terikat pada logam timah (Sn). Sebagian besar senyawa organotimah dapat dianggap sebagai turunan dari $RnSnX_{4-n}$ (n = 1-4) dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri-, dan

tetra- organotimah(IV), tergantung pada jumlah gugus alkil (R) atau aril (Ar) yang terikat (Pellerito and Nagy, 2002).

Berbagai penelitian terdahulu telah diketahui bahwa senyawa turunan organotimah memiliki rentang aplikasi yang sangat luas dengan bioaktivitas yang signifikan diantaranya antifungi (Bonire *et al.,* 1998; Hadi *et al.,* 2009), sebagai katalis (Blunden *et al.,* 1987), antikanker (de Vos *et al.,* 1998; Gielen, 2003; Hadi and Rilyanti, 2010; Hadi *et al.,* 2012), antibakteri (Gleeson *et al.,* 2008), antijamur (Manav *et al.,* 2000; Singh dan Kaushik, 2008), antitumor (Hadi *et al,* 2012; Hadi and Rilyanti, 2010), dan antiviral (Singh *et al.,* 2000).

Dalam penelitian terbaru juga diketahui bahwa senyawa turunan organotimah menunjukkan adanya aktivitas biologis yang dapat digunakan sebagai antimalaria (Wasi and Singh, 1987; Awang *et al.,* 2014). Salah satu senyawa turunan organotimah yang diberikan perhatian khusus adalah senyawa organotimah karboksilat. Hal ini disebabkan senyawa organotimah karboksilat ini memiliki kemampuan biologis yang lebih kuat dibandingkan senyawa organotimah lainnya (Pellerito and Nagy, 2002). Senyawa organotimah karboksilat pada umumnya dapat disintesis melalui dua cara yaitu dari organotimah oksida atau organotimah hidroksidanya dengan asam karboksilat, dan dari organotimah halidanya dengan garam karboksilat. Namun, metode yang biasa digunakan untuk sintesis organotimah karboksilat adalah dengan menggunakan organotimah halida sebagai material awal halida direaksikan dengan garam karboksilat dalam pelarut yang sesuai (Cotton dan Wilkinson, 1989).

Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa turunan organotimah(IV) karboksilat berupa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat melalui senyawa prekusor trifeniltimah(IV) klorida yang diharapkan dapat digunakan sebagai senyawa yang tidak bersifat resisten untuk menghambat (membunuh) pertumbuhan parasit malaria jenis *P. falciparum*.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mensintesis senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat.
2. Mengetahui telah terbentuknya senyawa kompleks dengan membandingkan hasil karakterisasinya terhadap senyawa awal dan ligan yang digunakan.
3. Menguji serta membandingkan aktivitas antimalaria senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat terhadap parasit malaria jenis *P. falciparum.*

C. Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini diantaranya sebagai uji pendahuluan untuk memberikan informasi mengenai senyawa turunan organotimah(IV) karboksilat yang dapat menghambat (membunuh) pertumbuhan parasit malaria jenis *P. falciparum*.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Timah (Sn)

Timah atau *stannum* (Sn) merupakan salah satu unsur yang berlimpah pada kerak bumi (Bakirdere, 2013). Unsur ini mempunyai warna keperakan, sulit teroksidasi udara, dapat ditempa *(malleable)*, banyak ditemukan dalam bentuk *alloy*, dan sering digunakan untuk melapisi logam lainnya. Timah dapat ditempa dan liat pada suhu biasa, tetapi pada suhu rendah menjadi getas karena berubah menjadi suatu modifikasi alotropi yang berlainan. Timah mempunyai massa atom relatif 118,71 sma, nomor atom 50, titik didih 2270°C, titik lebur 231,97°C dan pada tabel periodik terletak pada golongan IVA bersama-sama dengan karbon, silikon, germanium, dan timbal (Daintith, 1990).

Sebagai anggota dalam golongan IVA, struktur geometri $SnCl_4$ yang telah dikarakterisasi ialah tetrahedral seperti CCl_4. Pada suhu ruang (pada tekanan atmosfer), keduanya merupakan cairan tidak berwarna dengan titik didih masing-masing 114°C dan 77°C. Di luar keadaan tersebut, keduanya menunjukkan karakter yang cukup berbeda. Perbedaan tersebut dapat dijelaskan karena ukuran atom Sn lebih besar dibandingkan atom C dan dimilikinya orbital 5d pada atom Sn. Kedua faktor tersebut, membuat Sn memungkinkan untuk berikatan ekstra

koordinasi dengan ligan-ligannya. Dalam hal tersebut, timah memiliki fleksibilitas valensi yang lebih besar, yaitu memiliki bilangan koordinasi yang dapat lebih dari empat. Dilingkungan senyawa timah yang sering ditemukan dengan keadaan oksidasi +2 dan +4. Pada tingkat oksidasi +4, timah menggunakan seluruh elektron valensinya yaitu $5s^2$ $5p^2$ dalam ikatan, sedangkan pada tingkat oksidasi +2, timah hanya menggunakan elektron valensi $5p^2$ saja. Tetapi perbedaan energi antara kedua tingkat ini rendah (Cotton dan Wilkinson, 1989). Timah memiliki tiga bentuk alotrop, diantaranya timah β berwarna putih, dan timah α berwarna abu-abu (Jones and Lappert, 1966). Timah α stabil di bawah suhu 13,2°C. Adapun bentuk ketiga merupakan timah γ dan dikatakan stabil pada suhu lebih dari 161°C (Smith, 1998).

B. Senyawa Organologam

Senyawa organologam merupakan senyawa yang di dalamnya setidaknya terdapat satu atom karbon (C) dari gugus organik yang terikat langsung ke suatu atom logam tertentu (Fessenden dan Fessenden, 1986). Sebagai contoh suatu alkoksida seperti $Ti(C_3H_7O)_4$ bukan termasuk senyawa organologam karena gugus organiknya terikat pada Ti melalui atom oksigen. Sedangkan senyawa $(C_6H_5)Ti(OC_3H_7)_3$ adalah senyawa organologam karena terdapat satu ikatan langsung antara karbon C dari gugus fenil dengan logam Ti. Berdasarkan bentuk ikatan pada senyawa organologam, senyawa tersebut dapat dikatakan sebagai jembatan antara kimia organik dan anorganik. Terdapat beberapa kecenderungan jenis-jenis ikatan yang terbentuk pada senyawaan organologam:

1. Senyawaan ionik dari logam elektropositif

   Senyawa organologam yang relatif sangat elektropositif umumnya bersifat ionik, dan tidak larut dalam pelarut organik, serta sangat reaktif terhadap udara dan air. Senyawa ini terbentuk bila suatu radikal pada logam terikat pada logam dengan keelektropositifan yang sangat tinggi, misalnya logam alkali atau alkali tanah.

2. Senyawaan organotimah yang memiliki ikatan σ (sigma)

   Senyawa ini memiliki ikatan σ yang terbentuk antara gugus organik dan atom logam dengan keelektropositifan rendah. Jenis ikatannya dapat digolongkan sebagai ikatan kovalen (meskipun masih ada sifat ionik) dan sifat kimianya ditentukan dari sifat kimia karbon yang disebabkan oleh beberapa faktor berikut:

   a. Kemungkinan penggunaan orbital d yang lebih tinggi, seperti pada SiR_4 yang tidak tampak dalam CR_4.
   b. Kemampuan donor alkil atau aril dengan pasangan elektron menyendiri seperti pada Pet_3, Sme_2 dan sebagainya.
   c. Keasaman lewis sehubungan dengan kulit valensi yang tidak penuh seperti pada BR_3 atau koordinasi tak jenuh seperti pada ZnR_2.
   d. Pengaruh perbedaan keelektronegatifan antara ikatan logam-karbon (M-C) atau karbon-karbon (C-C).

3. Senyawaan organologam yang terikat secara nonklasik

   Dalam banyak senyawaan organologam terdapat suatu jenis ikatan logam pada karbon yang tidak dapat dijelaskan dalam bentuk ikatan ionik atau pasangan

elektron. Senyawa ini terbagi menjadi dua golongan:

a. Senyawa organologam yang memiliki gugus-gugus alkil berjembatan.
b. Senyawa organologam yang terbentuk antara logam-logam transisi dengan alkena, alkuna, benzena, dan sistem cincin lainnya seperti $C_5H_5^-$ (Cotton dan Wilkinson, 1989).

C. Senyawa Organotimah

Senyawa organotimah merupakan suatu senyawa yang setidaknya memiliki satu ikatan kovalen timah-karbon (Sn-C). Sebagian besar senyawa organotimah dapat dianggap sebagi turunan dari $RnSnX_{4-n}$ (n = 1-3) dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri-, dan tetra- organotimah(IV) tergantung pada jumlah gugus alkil (R) atau aril (Ar) yang terikat. Gugus organik yang paling umum berikatan dengan timah adalah metil, butil, oktil, fenil, dan sikloheksil (Davies, 2004; Pellerito and Nagy, 2002). Kecenderungan terhidrolisis dari senyawa organotimah lebih lemah dibandingkan senyawa Si atau Ge yang terkait dan ikatan Sn-O dapat bereaksi dengan larutan asam. Senyawa organotimah tahan terhadap hidrolisis atau oksidasi pada kondisi normal meskipun dibakar menjadi SnO_2, CO_2, dan H_2O. Kemudahan putusnya ikatan Sn-C oleh halogen atau reagen lainnya bervariasi bergantung pada gugus organik yang terikat pada timah dan urutannya meningkat dengan urutan sebagai berikut: Bu (paling stabil) < Pr<et< me <vinil < Ph < Bz< alil< CH_2CN < CH_2CO_2R (paling tak stabil) (Van der Weij, 1981).

Kereaktifan senyawa organotimah (II) tinggi seperti dialkil timah dan diaril timah sederhana yaitu mengalami polimerisasi yang cepat. Kondisi ini dapat ditemukan

pada senyawa organotimah yang memiliki kesetabilan divalen kemungkinan besar pada senyawa organik, bentuk adduct dengan basa Lewis atau pasangan menyendiri Sn terkoordinasi. Pada asam Lewis yang sesuai, perbedaan bilangan koordinasi dan geometri juga mungkin terjadi pada senyawa organotimah (II) pada penggunaan orbital 5d, yaitu bentuk trigonal planar (hibridisasi sp^2), tertrahendral (sp^3), trigonal bipiramida (sp^3d) dan oktahedral (sp^3d^2) (Van der Weij, 1981).

D. Turunan Organotimah

Secara umum, terdapat tiga jenis turunan organotimah diantaranya (Wilkinson, 1982):

1. Senyawa organotimah halida

Senyawa organotimah halida dengan rumus umum $RnSnX_{4-n}$ (n = 1-3; X = Cl, Br, I) pada umumnya merupakan padatan kristalin dan sangat reaktif. Organotimah halida tersebut dapat disintesis secara langsung melalui logam Sn (II) atau Sn (IV) dengan alkil halida yang reaktif. Sintesis langsung organotimah halida ditinjau ulang oleh Murphy dan Poller melalui Persamaan reaksi 1, 2, 3 dan 4.

$2\ EtI + Sn \rightarrow Et_2Sn + I_2$ ..... (1)

Metode lain yang sering digunakan untuk pembuatan organotimah halida adalah reaksi disproporsionasi tertraalkiltimah dengan mengunakan senyawa timah (IV) klorida. Hal ini dilakukan dengan cara mengubah perbandingan mol material awal, seperti ditunjukan pada Persamaan reaksi 2 dan 3.

$3\ R_4Sn + SnCl_4 \rightarrow 4\ R_3SnCl$ ..... (2)

$R_4Sn + SnCl_4 \rightarrow 2\ R_2SnCl_2$ ..... (3)

Senyawa organotimah klorida digunakan sebagai senyawa induk (melepaskan klorida yang terikat pada Sn) yang direaksikan dengan logam halida lain yang sesuai seperti ditunjukkan pada Persamaan reaksi 4.

$R_4SnCl_{4-n} + (4-n)\ MX \rightarrow R_4SnX_{4-n} + (4-n)\ MCl$ ..... (4)

(X = F, Br atau I; M = K, Na, NH_4)

2. Senyawa organotimah hidroksida dan oksida

Hidrolisis dari trialkiltimah halida dan senyawa yang berikatan R_3SnX yang menghasilkan produk kompleks, merupakan rute utama pada trialkiltimah oksida dan trialkiltimah hidroksida. Prinsip tahapan intermediet ditunjukkan pada Persamaan reaksi 5.

$$R_3SnX \longrightarrow R_3SnX \longrightarrow R_3SnOSnR_3X \longrightarrow$$

$$\diagdown X$$

$XR_3SnOSnR_3OH \rightarrow R_3SnO$ atau R_3SnOH ..... (5)

3. Senyawa organotimah karboksilat

Pada umumnya senyawa organotimah karboksilat dapat disintesis melalui dua cara yaitu dari organotimah hidroksida atau organotimah oksidanya dengan asam karboksilat dan dari organotimah halidanya dengan garam karboksilat. Metode yang biasa digunakan untuk sintesis organotimah karboksilat adalah dengan menggunakan organotimah halida sebagai materi awal. Organotimah halida dieaksikan dengan garam karboksilat dalam pelarut yang sesuai, biasanya karbon tertraklorida atau aseton. Reaksinya dapat dilihat pada Persamaan 6.

$R_nSnCl4\text{-}n + (4\text{-}n)\ MOCOR \rightarrow RnSn(OCOR)_{4\text{-}n} + (4\text{-}n)\ MCl$..... (6)

Reaksi esterifikasi dari asam karboksilat dengan organotimah oksida atau hidroksida dilakukan melalui dehidrasi azeotropik dari reaktan dalam toluena, seperti ditunjukan pada Persamaan reaksi 7 dan 8.

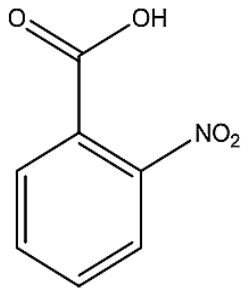
$R_2SnO + 2\ R'COOH \rightarrow R_2Sn(OCOR')_2 + H_2O$ ..... (7)

$R_3SnOH + R'COOH \rightarrow R_3SnOCOR' + H_2O$ ..... (8)

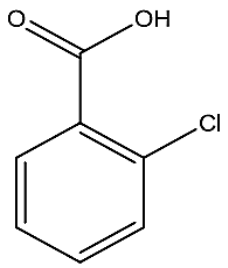
E. Asam 2-nitrobenzoat dan asam 2-klorobenzoat

Pada penelitian ini, asam yang digunakan sebagai ligan adalah asam asam 2-nitrobenzoat dan asam 2-klorobenzoat. Asam-2-nitrobenzoat (Gambar 1) merupakan bubuk berwarna putih, dengan rumus kimia $C_7H_5NO_4$, titik lebur 146 - 148˚C, memiliki berat molekul 167,1189 gram/mol, dengan stabilitas yang cukup baik, kompatibel baik terhadap oksidator kuat maupun basa kuat. (Caslab, 2013).

Sama halnya dengan asam 2-nitrobenzoat, asam 2-klorobenzoat (Gambar 2) juga mempunyai bentuk bubuk berwarna putih dengan rumus kimia $C_7H_5ClO_2$ dan memiliki berat molekul 156,57 g/mol yang banyak digunakan sebagai pewarna, pestisida, antiseptik dan pigmen (Sigma-Aldrich, 2014).



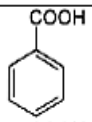
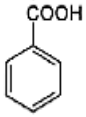
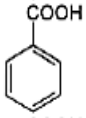
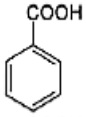
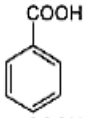
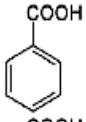
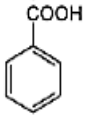
Gambar 1. Struktur asam 2-nitrobenzoat



Gambar 2. Struktur asam 2-klorobenzoat

Berikut ini data harga pKa untuk beberapa asam benzoat yang dapat dilihat pada Tabel 1.

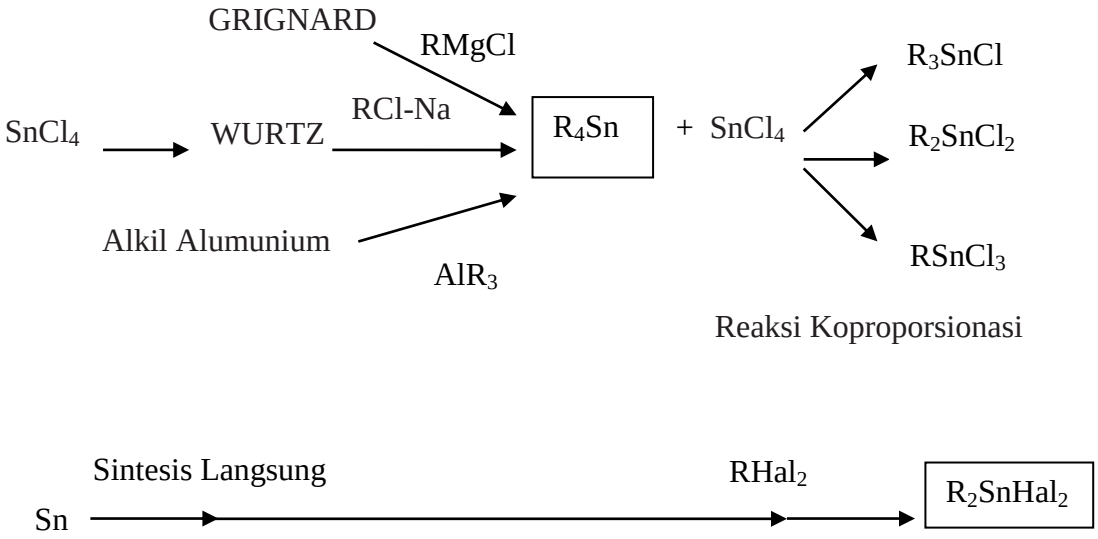
Tabel 1. Harga pKa untuk beberapa asam benzoat.

No	Asam Benzoat	Substituen	Posisi Substitusi		
			2	3	4
1.		—H	4,2	4,2	4,2
2.		—CH_3	3,9	4,3	4,4
3.		—OH	3,0	4,1	4,5
4.		—OCH_3	4,1	4,1	4,5
5.		—Br	2,9	3,8	4,0
6.		—Cl	2,9	3,8	4,0
7.		—NO_2	2,2	3,5	3,4

Sumber: Fessenden and Fessenden, 1986.

F. Sintesis Senyawa Organotimah

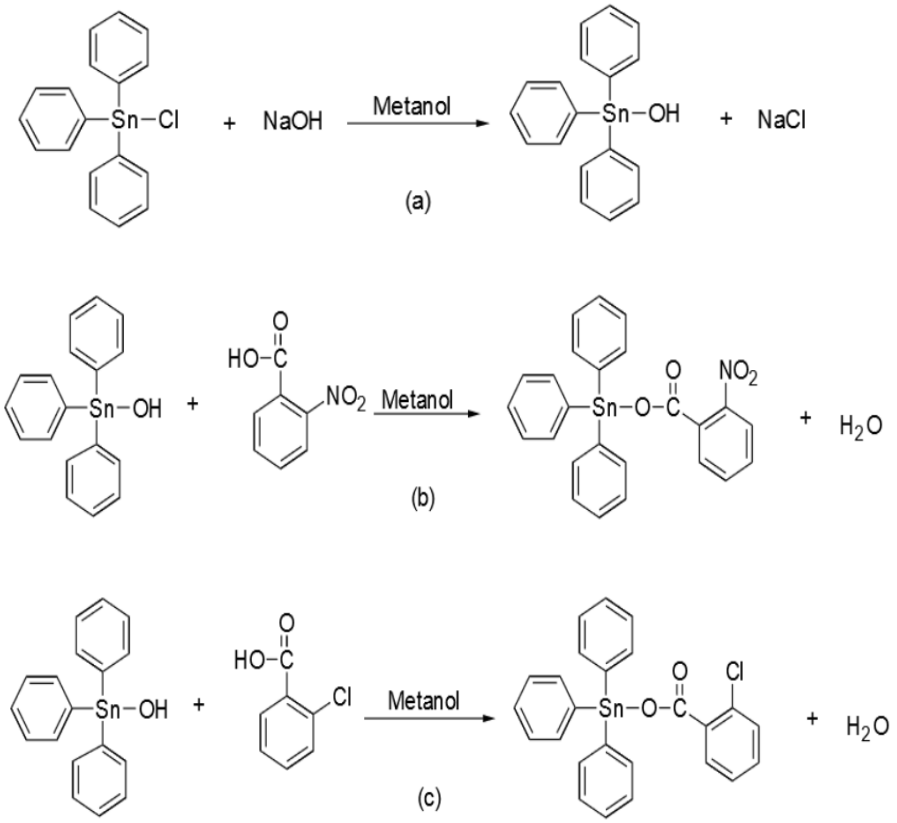
Senyawa organotimah secara umum dapat disintesis melalui dua tahapan. Cara yang dapat digunakan pertama dengan membuat ikatan langsung Sn-C seperti pada senyawa R_4Sn. Tahapan kedua, dapat dilakukan dengan koproporsionasi, cara yang digunakan mereaksikan senyawa R_4Sn dengan timah klorida untuk dapat menghasilkan senyawa R_3SnCl, R_2SnCl_2, dan $RSnCl_3$. Selanjutnya, turunan lain dapat dihasilkan dari reaksi senyawa klorida tersebut. Adapun skema reaksi yang terjadi ditunjukkan Gambar 3.



Gambar 3. Skema reaksi sintesis senyawa organotimah (Lehn, 1964)

Pada penelitian ini, digunakan senyawa trifeniltimah(IV) klorida sebagai bahan awal yang direaksikan dengan NaOH sebagai ligan dan diharapkan akan terbentuk senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida sebagai senyawa antara. Senyawa antara berupa trifeniltimah(IV) hidroksida tersebut direaksikan dengan dua ligan berbeda yaitu asam 2-nitrobenzoat dan asam 2-klorobenzoat sehingga diharapkan senyawa

trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat dapat terbentuk berdasarkan reaksi pada Gambar 4.



Gambar 4. Reaksi sintesis senyawa (a) trifeniltimah(IV) hidroksida (b) trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan (c) trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat

Pada Gambar 4 (a) tersebut terjadi reaksi pergantian gugus klorida oleh gugus hidroksil dari NaOH sehingga membentuk senyawa antara trifeniltimah(IV) hidroksida dan Gambar 4 (b) terjadi reaksi pergantian gugus hidroksil oleh gugus karboksilat sehingga membentuk senyawa organotimah karboksilat yaitu senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat. Sedangkan pada Gambar 4 (c) terjadi reaksi subtitusi gugus hidroksida oleh gugus karboksilat pada ligan asam klorobenzoat dengan klor pada posisi *orto* (Pitaloka, 2016).

G. Aplikasi Organotimah

Senyawa organotimah diketahui memiliki aktivitas biologis yang sangat kuat dan secara luas telah banyak diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari. Aktivitas biologis yang kuat ini juga dipengaruhi oleh jumlah dan gugus organik yang terikat pada atom pusat Sn. Senyawa organotimah ini telah banyak dimanfaatkan dalam bidang industri antara lain sebagai katalis (Evans *et al.*, 1985), pengawet kayu, pertanian, pestisida nonsistematik, kaca untuk membentuk pelapis timah oksida (Gitlitz *et al.*, 1992) dan stabilizer untuk parfum serta berbagai macam peralatan yang berhubungan dengan medis (Pellerito and Nagy, 2002).

Dari beberapa jenis senyawa turunan organotimah, senyawa organotimah karboksilat lebih diberikan perhatian khusus karena senyawa ini diketahui memiliki aktivitas biologi yang lebih kuat jika dibandingkan dengan turunan organotimah lainnya (Mahmood *et al.*, 2003; Pellerito and Nagy, 2002). Dalam beberapa penelitian, diketahui beberapa manfaat lain senyawa turunan organotimah(IV) karboksilat diantaranya sebagai antifungi, antimikroba (Bonire *et al*., 1998) dan inhibitor korosi (Rastogi *et al*., 2005; Singh *et al*., 2010; Rastogi *et al.*, 2011; Hadi *et al*., 2015). Selain itu, penelitian terbaru juga menyebutkan bahwa senyawa organotimah memiliki kemampuan sebagai antimalaria (Wasi and Singh, 1987; Awang *et al.*, 2014).

H. Analisis Senyawa Organotimah

Pada penelitian ini, senyawa hasil yang diperoleh dikarakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis*, spektrofotometer *NMR* dan *microelemental analyzer* untuk analisis unsur C, H, dan N.

1. Spektrofotometer *IR*

Spektrofotometer inframerah *(IR)* merupakan salah satu alat yang dapat digunakan untuk menganalisa senyawa kimia. Pada analisis dengan menggunakan spektrofotometer *IR* ini radiasi inframerah dengan rentang panjang gelombang dan intensitas tertentu dilewatkan terhadap sampel. Spektrum inframerah suatu senyawa dapat memberikan gambaran gugus fungsi dalam struktur molekul senyawa tersebut. Syarat suatu gugus fungsi dalam suatu senyawa dapat terukur pada spektrum *IR* adalah adanya perbedaan momen dipol pada gugus tersebut. Vibrasi ikatan akan menimbulkan fluktuasi momen dipol yang menghasilkan gelombang listrik. Untuk pengukuran menggunakan *IR* biasanya berada pada daerah bilangan gelombang 400-4500 cm^{-1}. Daerah pada bilangan gelombang ini disebut daerah *IR* sedang, dan merupakan daerah optimum untuk penyerapan sinar *IR* bagi ikatan-ikatan dalam senyawa organik (Harjono, 1992).

Karena setiap tipe ikatan yang berbeda mempunyai sifat frekuensi vibrasi yang berbeda, dan tipe ikatan yang sama dalam dua senyawa berbeda terletak dalam lingkungan yang sedikit berbeda, maka tidak ada dua molekul yang berbeda strukturnya akan mempunyai bentuk spektrum *IR* yang tepat sama

(Sastrohamidjojo, 1988). Adapun beberapa serapan karakteristik *IR* dari asam karboksilat dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Serapan karakteristik *IR* untuk asam-asam karboksilat

Tipe Getaran	Posisi serapan	
	cm^{-1}	**ΠIm**
Uluran O-H	2860-3300	3,0-3,5
Uluran C=O	1700-1725	5,8-5,88
Uluran C-O	1210-1330	7,5-8,26
Tekukan O-H	1300-1440	6,94-7,71
Tekukan O-H dimer	~925	~10,8

Sumber: Fessenden and Fessenden, 1986.

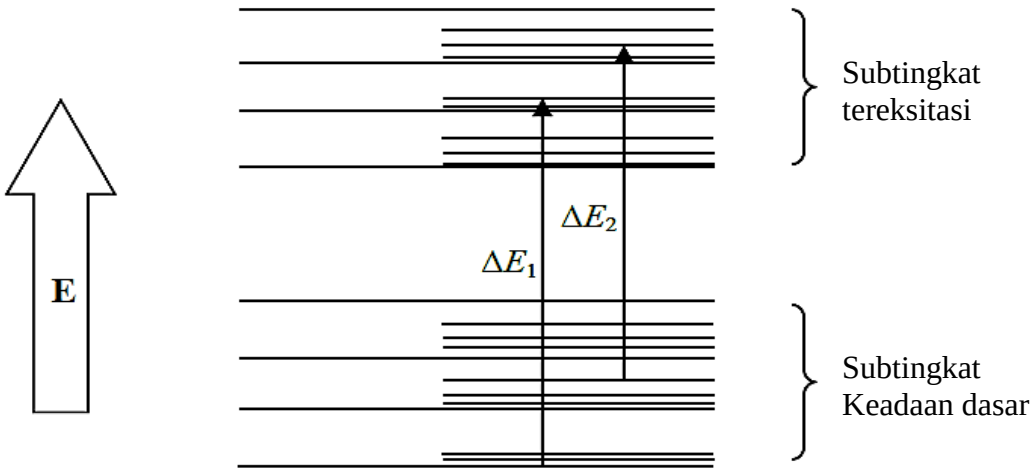
2. Spektrofotometer *UV-Vis*

Pada spektrofotometer *UV-Vis*, senyawa yang dianalisis akan mengalami transisi elektronik sebagai akibat penyerapan radiasi sinar *UV-Vis* oleh senyawa yang dianalisis. Transisi tersebut pada umumnya antara orbital ikatan atau pasangan elektron bebas dan orbital anti ikatan. Panjang gelombang serapan merupakan ukuran perbedaan tingkat-tingkat energi dari orbital-orbital. Agar elektron dalam ikatan sigma tereksitasi maka diperlukan energi paling tinggi dan memberikan serapan pada 120-200 nm (1 nm = 10^{-7}cm = 10 Å). Daerah ini dikenal sebagai daerah ultraviolet hampa, karena pada pengukuran tidak boleh ada udara, sehingga sukar dilakukan dan relatif tidak banyak memberikan keterangan untuk penentuan struktur.

Serapan di atas 200 nm merupakan daerah eksitasi elektron dari orbital p, d, dan orbital π terutama sistem π terkonjugasi mudah pengukurannya dan spektrumnya

memberikan banyak keterangan. Kegunaan spektrofotometer *UV-Vis* ini terletak pada kemampuannya mengukur jumlah ikatan rangkap atau konjugasi aromatik di dalam suatu molekul. Spektrofotometer ini dapat secara umum dapat membedakan diena terkonjugasi dari diena tak terkonjugasi, diena terkonjugasi dari triena dan sebagainya. Letak serapan dapat dipengaruhi oleh subtituen dan terutama yang berhubungan dengan subtituen yang menimbulkan pergeseran dalam diena terkonjugasi dari senyawa karbonil (Sudjadi, 1985).

Spektrum *UV-Vis* terdiri dari pita absorpsi lebar pada daerah panjang gelombang yang lebar. Hal ini disebabkan transisi elektronik yaitu suatu elektron dalam orbital ikatan (*bonding*) dieksitasikan ke orbital *antibonding.* Transisi elektronik dapat terjadi dari subtingkat apa saja dari keadaan dasar ke subtingkat apa saja dari keadaan eksitasi seperti pada Gambar 5.



Gambar 5. Skema transisi elektronik dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi (Fessenden dan Fessenden, 1986).

3. Spektrofotometer NMR *(Nuclear Magnetic Resonance)*

Karakterisasi menggunakan spektrofotometer ^{1}H *NMR* dan ^{13}C *NMR* merupakan alat yang paling efektif untuk menentukan struktur semua jenis senyawa. Pada ^{1}H *NMR* intensitas sinyal terintegrasi sebanding dengan jumlah inti yang relevan dengan sinyalnya. Hal ini sangat membantu dalam penentuan struktur, bahkan bila pergeseran kimia adalah satu-satunya informasi yang dihasilkan oleh spektrofotometer *NMR*, ini sangat besar informasinya dalam penentuan struktur. Dalam spektrofotometer *NMR* juga dapat memberikan informasi tambahan yang terkait dengan kopling spin-spin (Takeuchi, 2006).

Pelarut yang biasa digunakan pada analisis ini yaitu karbontetraklorida (CCl_4) dan karbonsulfida (CS_2) dalam senyawa ini tidak mengandung proton di dalam strukturnya, titik didih rendah, tidak polar, dan bersifat inert. Perbedaan frekuensi resonansi setiap proton dalam sampel diukur relatif terhadap frekuensi resonansi dari proton-proton senyawa baku. Senyawa baku yang umum digunakan yaitu tetrametilsilan (TMS). TMS ini dipilih karena dapat memberikan puncak tunggal yang tajam dan kuat walaupun digunakan pada konsentrasi yang rendah. Hal ini disebabkan dua belas proton pada TMS yang ekuivalen. Selain itu, proton-proton pada hampir semua senyawa organik melakukan resonansi pada medan yang lebih rendah daripada proton pada TMS, hal ini dikarenakan Si bersifat lebih elektropositif terhadap senyawa karbon (Sudjadi, 1985).

Pada spektrofotometer NMR *(Nuclear Magnetic Resonance),* sampel diletakkan di antara kedua kutub magnet dan disinari dengan gelombang radio. Bila proton-proton membalik dari keadaan paralel ke keadaan anti paralel, penyerapan energi

akan dideteksi oleh suatu indikator daya *(power)*. Dalam suatu macam spektrofotometer *NMR*, radio frekuensinya dibuat tetap pada 60 MHz, sedangkan kuat medan luar (H_0) diubah-ubah dalam suatu *range* kecil, dan frekuensi absorpsi direkam untuk berbagai H_0. Jadi spektrum *NMR* ialah grafik dari banyaknya energi yang diserap (I atau intensitas) versus kuat medan magnet. Proton yang lebih mudah terbalik akan menyerap energi pada H_0 lebih rendah dan menimbulkan *peak* bawah-medan (*downfield*, lebih ke kiri), proton yang sukar membalik akan menyerap energi pada H_0 lebih tinggi dan menimbulkan *peak* atas-medan (*upfield*, lebih ke kanan) (Fessenden and Fessenden, 1986).

Pergeseran kimia dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor diantaranya, efek elektronegatifitas, pengaruh hibridisasi, efek anisotropi, suhu, konsentrasi, dan pelarut juga mempengaruhi pergeseran walaupun pengaruhnya kecil. Letak pergeseran kimia untuk ^{1}H *NMR* dan ^{13}C *NMR* dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3. Letak pergeseran kimia dalam spektra ^{1}H *NMR*

Senyawa proton	^{1}H (δ) ppm
C−CH_3 (alkana)	0,5 – 2,0
C≡C−H (alkuna)	2,5 – 3,5
H_3C−O− (eter)	3,5 – 3,8
H_2C=C (alkena)	4,5 – 7,5
Ar−OH (fenol)	4,0 – 8,0
R−OH (alkohol)	5,0 – 5,5
Ar−H (Aromatik)	6,0 – 9,0
−CO−H (aldehid)	9,8 – 10,5
−CO−OH	11,5 – 12,5

Tabel 4. Letak pergeseran kimia dalam spektra ^{13}C *NMR*

Senyawa karbon	^{13}C (δ) ppm
C=O (keton)	205 – 220
C=O (aldehid)	190 – 200
C=O	170 – 185
C aromatik	125 – 150
C=C (alkena)	115 – 140
RCH_2OH	50 – 65
RCH_2Cl	40 – 45
RCH_2NH_2	37 – 45
R_3CH	25 – 35
CH_3CO^-	20 – 30
R_2CH_2	16 – 15

Sumber: Sudjadi, 1985.

4. Analisis Mikroelementer

Analisis mikroelementer adalah salah satu jenis analisis kuantitatif yang dapat digunakan untuk menentukan kemurnian sampel. Unsur-unsur yang umum ditentukan adalah karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), dan sulfur (S). Sehingga alat yang biasanya digunakan untuk tujuan mikroanalisis ini dikenal sebagai CHNS *microelemental analyzer*. Senyawa hasil yang diperoleh dari mikroanalisis ini dibandingkan dengan perhitungan secara teori. Walaupun seringnya hasil yang diperoleh berbeda, perbedaan biasanya antara 1–2 %, namun analisis ini tetap sangat bermanfaat untuk mengetahui kemurnian suatu sampel (Costecsh Analytical Technologies, 2011).

Adapun prinsip dasar dari analisis mikroelementer yaitu sampel dibakar pada suhu tinggi. Produk yang dihasilkan dari pembakaran tersebut merupakan gas yang telah dimurnikan kemudian dipisahkan berdasarkan masing-masing komponen dan dianalisis dengan detektor yang sesuai. Pada dasarnya, sampel yang diketahui

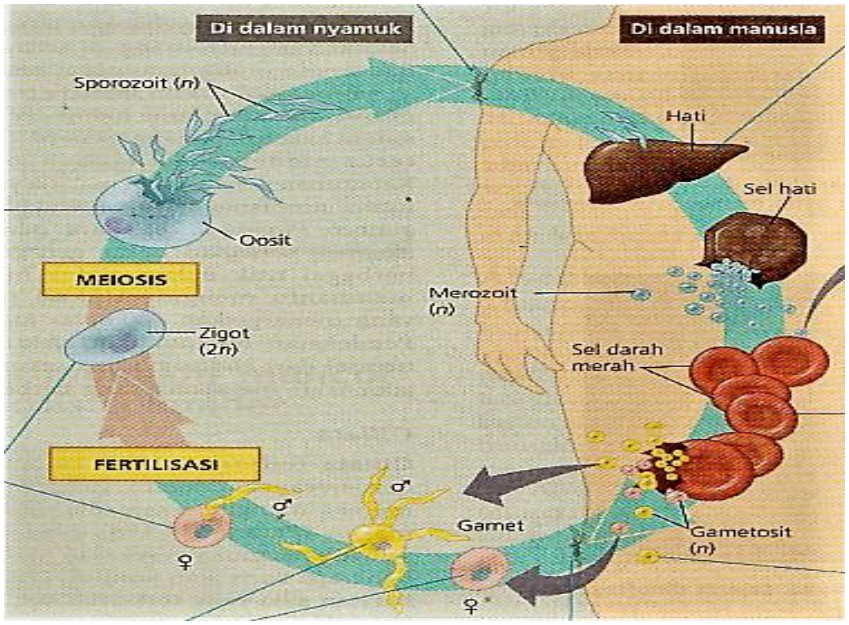
jenisnya dapat diperkirakan beratnya dengan menghitung setiap berat unsur yang diperlukan untuk mencapai nilai kalibrasi terendah atau tertinggi (Caprette, 2007).

I. Malaria

Malaria merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh parasit dari genus plasmodium yang termasuk golongan protozoa melalui perantara gigitan (tusukan) nyamuk *Anopheles spp*. Penyakit malaria ini dapat disebabkan oleh empat jenis plasmodium yang terdiri: *P. vivax* menyebabkan malaria tertiana, *P. malariae* menyebabkan malaria quartana, *P. falciparum* menyebabkan malaria tropika dan *P. ovale* menyebabkan malaria ovale (Soemirat, 2009). Dari keempat jenis plasmodium tersebut, *P. falciparum* merupakan jenis parasit penyebab infeksi yang paling fatal, bahkan dapat menyerang semua jenis sel darah merah dan dapat mengakibatkan kematian (Dziedzic, 2009).

J. Siklus Hidup Plasmodium

Parasit malaria (plasmodium) mempunyai dua siklus daur hidup, yaitu pada tubuh manusia dan tubuh nyamuk *Anopheles spp.*



Gambar 6. Siklus hidup *plasmodium* penyebab malaria (Campbell, 2012).

1. Siklus di dalam tubuh manusia

Pada waktu nyamuk *Anopheles spp* yang terinfeksi menghisap darah manusia, sporozoit yang berada dalam kelenjar ludah nyamuk *Anopheles spp* masuk kedalam aliran darah. Setelah itu sporozoit memasuki sel-sel hati manusia. Setelah beberapa hari, sporozoit mengalami pembelahan berkali-kali dan menjadi merozoit, yang menggunakan kompleks apikalnya untuk menembus sel-sel darah merah. Merozoit yang telah menginfeksi sel-sel darah merah kemudian mengalami pembelahan secara aseksual. Pada interval waktru 48 – 72 jam (tergantung pada spesies), merozoit dalam jumlah besar merusak sel-sel darah merah, menyebabkan badan menggigil dan demam berkala. Sebagian dari merozoit menginfeksi sel-sel darah merah lainnya dan ada yang membentuk merozoit.

2. Siklus di dalam tubuh nyamuk *Anopheles spp*

Apabila nyamuk *Anopheles spp* yang lain menggigit dan menghisap gametosit plasmodium bersama dengan darah. Didalam tubuh nyamuk gematosit akan membesar ukurannya dan meninggalkan eritrosit (Campbell, 2012). Pada tahap gematogenesis ini, mikrogamet akan mengalami fertilasi makrogametosit. Sesudah terbentuknya ookinet parasit berkembang menjadi ookista. Setelah ookista pecah, sporozoit akan pindah menuju kelenjar ludah. Dengan kemampuan bergeraknya, sporozoit infektif segera menginvasi sel-sel dan keluar dari kelenjar ludah (Soedarto, 2011).

K. Senyawa Antimalaria

Senyawa antimalaria merupakan suatu senyawa yang memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan parasit malaria. Penggunaan senyawa yang memiliki sifat aktif sebagai antimalaria tentunya dapat mengurangi penyebaran penyakit malaria. Senyawa yang memiliki sifat aktif sebagai antimalaria tersebut telah berhasil disintesis oleh para peneliti baik yang berasal dari alam maupun dari senyawa kompleks logam dan telah menjadi obat yang mampu mengurangi penyebaran penyakit malaria. Contoh senyawa alam yang aktif sebagai antimalaria adalah *Actinomycetes* yang telah berhasil disintesis dari spons genus *Salinispora* dan diidentifikasi sebagai senyawa alkaloid (Prudhomme *et al*., 2008).

Selain terus berupaya untuk menemukan senyawa aktif antimalaria yang berasal dari alam, banyak peneliti kimia koordinasi anorganik yang juga berupaya untuk menemukan senyawa aktif antimalaria yang berasal dari kompleks logam (Wasi

and Singh, 1987). Adanya senyawa kompleks logam dalam obat dapat mempercepat kerja suatu obat karena akan terjadi ikatan koordinasi dengan ion logam (Klofutar *et al.*, 1975).

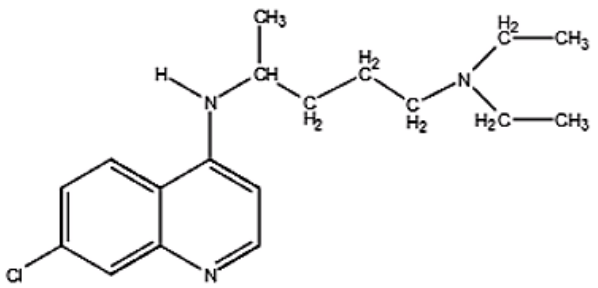
Contoh senyawa kompleks logam yang telah banyak digunakan sebagai obat antimalaria adalah klorokuin dan kuinolin. Mekanisme penghambatan obat-obat tersebut terhadap penyakit malaria didasarkan pada kemampuan obat ini untuk membentuk kompleks yang kuat dengan hematin dan menghambat pembentukan hemozoin yang terakumulasi pada vakuola pencernaan parasit malaria. Sehingga parasit tersebut tidak dapat menerima makanan dan akan mati (Tilley *et al*., 2001). Namun keberdaaan obat-obat ini terancam karena adanya resistensi dari parasit malaria terutama untuk parasit *P. falciparum* (Bloland *et al*., 1993).

Selain senyawa kompleks tersebut, senyawa kompleks organologam yang terkenal sebagai obat antimalaria adalah ferroquin yang juga dapat digolongkan ke dalam sisi lateral rantai klorokuin. Ferroquin dan turunannya menunjukkan aktivitas antimalaria yang tinggi dan masih dalam masa uji klinis lebih lanjut (Supan *et al*., 2012). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa modifikasi senyawa organologam juga telah dilakukan guna meningkatkan kemampuan antimalaria dari senyawa organologam tersebut. Seperti senyawa organosilikon yang mengandung organometalik aminoquinolin dan menunjukkan aktivitas yang potensial sebagai antimalaria (Yiqun *et al*., 2012). Beberapa senyawa organologam turunan benzimidazol juga menunjukkan aktivitas yang potensial sebagai antimalaria dengan nilai IC_{50} (10,4-26,5 μM) dan IC_{50} (23,9-48,0 μM) (Patricia *et al*., 2013). Pada penelitian ini akan digunakan senyawa turunan organologam yaitu

organotimah(IV). Senyawa organotimah(IV) telah diketahui memiliki aktivitas biologi sebagai insektisida terhadap nyamuk *Anopheles* penyebab penyakit malaria (Hansh and Rajeshwar, 2008). Namun, penggunaan senyawa turunan organotimah(IV) sebagai obat antimalaria secara langsung belum banyak diketahui.

L. Klorokuin

Dalam penelitian ini digunakan klorokuin sebagai kontrol positif. Klorokuin atau 7-kloro-4-[[4-(dietilamino)-1-metil butyl)]amino] kuinolin mempunyai berat molekul 319,5 gram/mol, senyawa ini biasa digunakan untuk pencegahan dan pengobatan malaria. Klorokuin hanya efektif terhadap parasit dalam fase eritrosit, sama sekali tidak efektif terhadap parasit di jaringan (Krogstat, 1987). Struktur klorokuin dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Struktur klorokuin

Mekanisme kerja klorokuin masih kontroversial. Salah satu hal yang penting bahwa mekanisme penghambatan klorokuin ini terjadi di dalam lisosom vakuola makanan dari parasit. Parasit *P. falciparum* untuk kelangsungan hidupnya memerlukan zat makanan yang diperoleh dengan cara mencerna hemoglobin dalam vakuola makanan yang bersifat asam. Hemoglobin yang

dicerna selain menghasilkan asam amino yang menjadi nutrien bagi parasit, juga menghasilkan zat toksik yang disebut *ferryprotoporphyrin* (FP IX). Klorokuin ini akan membentuk kompleks dengan *ferryprotoporphyrin* (FP IX) dalam vakuola makanan. Kompleks obat-FP IX tersebut sangat toksik dan dapat meracuni vakuola menghambat ambilan (*intake*) makanan sehingga parasit mati kelaparan (Giles HM, 1993).

Selain itu, kompleks klorokuin-FP IX juga mengganggu permeabilitas membran parasit dan pompa proton membran. Klorokuin juga bersifat basa lemah sehingga, masuknya klorokuin ke dalam vakuola makanan yang bersifat asam akan meningkatkan pH organel tersebut. Perubahan pH akan menghambat aktivitas aspartase dan cysteinase protease yang terdapat di dalam vakuola makanan sehingga metabolisme parasit terganggu.

M. Analisis Data Keefektifan Antimalaria

Keefektifan sebagai antimalaria dapat ditentukan berdasarkan nilai 50 *inhibitor concentration* (IC_{50}). Nilai IC_{50} didefiniskan sebagai konsentrasi dari senyawa yang menghasilkan penghambatan 50% dibandingkan secara relatif terhadap kontrol yang tidak diberi perlakuan. Nilai IC_{50} inilah yang menentukan potensial atau tidaknya suatu senyawa sebagai antimalaria. Suatu senyawa dikatakan sangat aktif sebagai antimalaria apabila nilai IC_{50} <5 µg/mL, pada nilai IC_{50} 5-50 µg/mL aktif sebagai antimalaria, pada nilai 50 µg/mL<IC_{50}< 100 µg/mL kurang aktif sebagai antimalaria, dan pada nilai IC_{50} > 100 µg/mL tidak aktif sebagai antimalaria (Widyawaruyanti *et al.*, 2014).

Persentase pertumbuhan parasit didapatkan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

% pertumbuhan = % parasitemia – D0

Keterangan : D0 = % pertumbuhan pada jam ke 0

Persentase penghambatan dihitung dengan cara membandingkan persentase pertumbuhan pada larutan uji dengan persentase pertumbuhan pada kontrol negatif dan dirumuskan sebagai berikut:

% Penghambatan = 100% - [($\frac{Xu}{Xk}$) x 100%]

Keterangan :

Xu = % pertumbuhan pada larutan uji

Xk = % pertumbuhan pada kontrol negatif (Purwantiningsih, 2003).

III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Januari sampai April 2017, bertempat di Laboratorium Kimia Anorganik-Fisik FMIPA, Universitas Lampung untuk preparasi sampel. Analisis senyawa menggunakan spektrofotometer *IR* dilakukan di Laboratorium Instrumentasi FMIPA, Universitas Islam Indonesia, analisis menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* dilakukan di Laboratorium Kimia Anorganik-Fisik FMIPA, Universitas Lampung, analisis menggunakan spektrofotometer NMR *(Nuclear Magnetic Resonance)* dan analisis unsur dengan menggunakan *microelementer analyzer* dilakukan di *School of Chemical and Food Technology*, Universitas Kebangsaan Malaysia. Sedangkan pengujian aktivitas antimalaria secara *in vitro* dilakukan di Laboratorium Lembaga Penyakit Tropis, Universitas Airlangga, Surabaya.

B. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi satu set alat refluks, alat-alat gelas laboratorium, alumunium foil, kertas saring *Whatman* No. 42, desikator, *hot plate stirrer*, pengaduk magnet, neraca analitik, botol vial, termometer,

spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis*, spektrofotometer *NMR*, *microelementer analyzer* (analisis unsur) dan seperangkat alat penguji aktivitas antimalaria.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi zat-zat kimia dengan PA *(Pro Analysis)* yang terdiri dari: trifeniltimah(IV) klorida, asam 2-nitrobenzoat, asam 2-klorobenzoat, NaOH, metanol (CH_3OH), akuades, akuabides, klorokuin, DMSO ($(CH_3)_2SO$), RPMI 1640 (*Rosewell Parla Memorial Institute)*, serum darah manusia, parasit malaria jenis *P. falciparum* dan pewarna Giemsa.

C. Prosedur Penelitian

Prosedur untuk sintesis senyawa $R_3Sn(OOCR)$ dengan R (fenil) dilakukan berdasarkan prosedur yang telah dilakukan sebelumnya (Hadi *et al*., 2009; Hadi and Rilyanti, 2010; Hadi *et al*., 2012; Nurissalam, 2014; Pitaloka, 2016) yang merupakan adaptasi dari Szorcsik *et al*., (2002).

1. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida [$(C_6H_5)_3SnOH$]

Senyawa trifeniltimah(IV) klorida atau [$(C_6H_5)_3SnCl$] sebanyak 11,55 gram (0,03 mol) direaksikan dengan 1,20 gram (0,03 mol) NaOH untuk mengganti ligan klor dengan hidroksida dalam 50 mL pelarut metanol *p.a.*, endapan yang dihasilkan disaring vakum dengan menggunakan kertas saring *Whatman* No. 42, lalu dicuci dengan akuabides dan metanol *p.a.* untuk menghilangkan pengotor-pengotor yang masih tercampur dalam endapan. Endapan tersebut kemudian didiamkan di dalam desikator selama kurang lebih 2 minggu untuk menghasilkan kristal kering

[$(C_6H_5)_3SnOH$] (Szorcsik *et al.*, 2002). Selanjutnya, kristal hasil sintesis yang diperoleh tersebut siap untuk dikarakterisasi dengan berbagai alat instrumentasi seperti spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis*, spektrofotometer *NMR* dan dianalisis kandungan unsur C dan H dengan alat analisis *microelementer analyzer*.

2. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat [$(C_6H_5)_3Sn(C_6H_4(NO_2)COO$]

Senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida atau [$(C_6H_5)_3SnOH$] sebanyak 1,1010 gram direaksikan dengan asam 2-nitrobenzoat [$(C_6H_4(COOH)NO_2$] sebanyak 0,5013 gram dengan perbandingan mol 1:1 dalam 30 mL pelarut metanol *p.a.* dan direfluks dalam waktu 4 jam dengan pemanas pada suhu 60℃. Setelah reaksi sempurna, metanol *p.a.* diuapkan dengan cara memasukan produk hasil sintesis ke dalam botol vial dan ditutup dengan menggunakan alumunium foil yang telah dilubangi menggunakan peniti, lalu disimpan di dalam desikator sampai diperoleh kristal kering. Selanjutnya, kristal hasil sintesis yang diperoleh tersebut siap untuk dikarakterisasi dengan spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis*, spektrofotometer *NMR* dan dianalisis kandungan unsur C, H, dan N dengan alat analisis *microelementer analyzer* serta diuji aktivitas antimalarianya secara *in vitro* terhadap parasit malaria jenis *P. falciparum*.

3. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat [$(C_6H_5)_3Sn(C_6H_4(Cl)COO)$]

Senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida atau [$(C_6H_5)_3SnOH$] sebanyak 1,1010 gram direaksikan dengan asam 2-klorobenzoat [$(C_6H_4(COOH)Cl$] sebanyak 0,4697 gram dengan perbandingan mol 1:1 dalam 30 mL pelarut metanol *p.a.* dan

direfluks dalam waktu 4 jam dengan pemanas pada suhu 60℃. Setelah reaksi sempurna, metanol *p.a.* diuapkan dengan cara memasukan produk hasil sintesis ke dalam botol vial dan ditutup dengan menggunakan alumunium foil yang telah dilubangi menggunakan peniti, lalu disimpan di dalam desikator sampai diperoleh kristal kering. Selanjutnya, kristal hasil sintesis yang diperoleh tersebut siap untuk dikarakterisasi dengan spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis*, spektrofotometer *NMR* dan dianalisis kandungan unsur C dan H dengan alat analisis *microelementer analyzer* serta diuji aktivitas antimalarianya secara *in vitro* terhadap parasit malaria jenis *P. falciparum*.

4. Uji Bioaktivitas Antimalaria Secara *In Vitro*

Pada penelitian ini, pengujian aktivitas antimalaria secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan parasit malaria jenis *P. falciparum* strain 3D7 yang sensitif terhadap klorokuin. Cara yang digunakan adalah dengan melarutkan setiap senyawa uji dalam pelarut DMSO dan dibuat serial pengenceran dalam media RPMI (*Rosewell Parla Memorial Institute)* hingga diperoleh konsentrasi akhir sebesar 10 µg/mL, 1 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,01 µg/mL,0,001 µg/mL. Pada larutan uji ditambahkan suspensi parasit dengan kadar parasitemia ±1% dan hematokrit 5%. Sebagai kontrol negatif digunakan DMSO yang ditambahkan suspensi parasit dan kontrol positif digunakan klorokuin yang diuji terhadap parasit. Selanjutnya, kultur diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37 °C. Kultur kemudian dipanen dan dibuat sediaan lapisan tipis darah *(smear blood)* dengan pewarna giemsa 20%.

Selanjutnya, dihitung persen pertumbuhan dan persen penghambatan *P. falciparum* dengan menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit di bawah mikroskop. Persen pertumbuhan parasit didapatkan dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

% pertumbuhan = % parasitemia – D0

Keterangan : D0 = % pertumbuhan pada jam ke 0

Persen penghambatan dihitung dengan cara membandingkan persen pertumbuhan pada larutan uji dengan persen pertumbuhan pada kontrol negatif dan dirumuskan sebagai berikut:

$$\% \text{ Penghambatan} = 100\% - [(\frac{Xu}{Xk}) \times 100\%]$$

Keterangan : Xu = % pertumbuhan pada larutan uji

Xk = % pertumbuhan pada kontrol negatif

Berdasarkan data persen penghambatan dilakukan analisis antara konsentrasi uji terhadap persen penghambatan dengan menggunakan analisis probit log untuk mengetahui nilai IC_{50} atau konsentrasi bahan uji yang dapat menghambat pertumbuhan parasit sebanyak 50%.

IV. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik simpulan sebagai berikut:

1. Senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat hasil sintesis pada waktu refluks 4 jam diperoleh kristal berwarna putih sebanyak 1,4506 gram dengan rendemen sebesar 93,70%.
2. Senyawa trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat hasil sintesis pada waktu refluks 4 jam diperoleh kristal berwarna putih sebanyak 1,2795 gram dengan rendemen sebesar 84,36%.
3. Hasil karakterisasi terhadap senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat menggunakan spektrofotometer *IR*, spektrofotometer *UV-Vis* dan spektrofotometer *NMR* menunjukkan bahwa senyawa tersebut telah berhasil disintesis.
4. Hasil analisis unsur dengan menggunakan *microelementer analyzer* menunjukkan bahwa senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat hasil sintesis merupakan senyawa yang telah murni, karena perbedaan hasil yang diperoleh dari mikroanalisis ini jika dibandingkan dengan perhitungan secara teori masih berkisar 1-2%.

5. Berdasarkan data IC_{50} yang diperoleh senyawa hasil sintesis berupa trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat dengan nilai IC_{50} sebesar 2,09 µg/mL memiliki aktivitas yang lebih baik sebagai antimalaria jika dibandingkan terhadap senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dengan nilai IC_{50} 14,81 µg/mL. Namun jika dibandingkan dengan klorokuin (kontrol positif) dengan nilai IC_{50} 0,002 µg/mL, senyawa trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat ini memiliki aktivitas yang lebih rendah sebagai antimalaria.

B. Saran

Pada penelitian lebih lanjut disarankan untuk melakukan modifikasi senyawa kompleks organotimah dengan berbagai variasi ligan untuk meningkatkan keefektifan sebagai senyawa antimalaria dan diharapkan dapat diaplikasikan dalam bidang farmasi dan kedokteran.

DAFTAR PUSTAKA

Awang, N., H, Jumat., S, A, Ishak., N, F, Kamaludin. 2014. Evaluation of the *Ex vivo* Antimalarial Activity of Organotimah(IV) Ethylphnyldithiocarbamate on Erythrocytes Infected With *Plasmodium berghei* Nk 65. *Pakistan journal of Biological Sciences.* **17**(6): 836-842.

Bakirderee, S. 2013. *Speciation Studies in Soil, Sediment and Environmental Samples*. Taylor and Francis Group, LLC. France. pp 577.

Bharti, S. K. and S. K. Singh. 2009. Metal Based Drugs: Current useand future potential. *Der Pharmacia Lettre.* **1**: 39-51.

Bloland, P., E. Lackritz, P. Kazembe, J. Were, R. Steketee, and C. Campbell, J. 1993. *Infectious Diseases*. 167. 932.

Bonire, J.J., G.A. Ayoko, P.F. Olurinola, J.O. Ehinmidu, N.S.N. Jalil, and A.A. Omachi. 1998. Synthesis and Antifungal Activity of Some Organotin(IV) Carboxylates. *Metal-Based Drugs*. **5** (4): 233-236.

Campbell, N.A., J.B. Reece, dan L. G. Mitchell. 2012. *Biologi. Edisi ke-8. Terjemahan. Dari: Biology. 5th ed. Oleh Manulu, W*. Erlangga. Jakarta.

Caprette, D.R. 2007. *Using a Caunting Chamber.* Lab Guides. Rice University.

Caslab. 2013. 2-Nitrobenzoic acid. www.caslab.com _CAS_552-16-9/diakses pada 20 Oktober 2016 pukul 20.15 WIB.

Costech Analytical Tecnolgies. 2011. *Elemental Combustion System CHNS*. http://costechanalytical.com/. Diakses pada 9 Oktober 2016.

Cotton, F.A. dan G. Wilkinson. 1989. *Kimia Anorganik Dasar*. Terjemahan oleh S. Suharto. UI Press. Jakarta.

Daintith, J. 1990. *Kamus Lengkap Kimia (Oxford).* Erlangga. Jakarta.

De Vos, D., R., Willem, M., Gielen, K. E., Van Wingerden, and K., Nooter. 1998. The Development of Novel Organotin Anti-Tumor Drugs: Structure and Activity. *Metal Based Drugs*. **5** (4): 179-188.

Day, R.A. dan A.L. Underwood. 1998. *Analisis Kimia Kuantitatif Edisi Keenam.* Alih bahasa A.H. Pudjaatmaka. Erlangga. Jakarta.

Dziedzic, S.Z. dan M.W. Kearsley. 1995. *The Technology of Starch Production. In: S.Z. Dziedzic and M.W. Kearsley (Eds.).* Handbook of Starch Hydrolysis Products and Their Derivatives Blackie Academic and Professional. London.

Evans, C.J. and Karpel, S. 1985. Organotins compounds in modern technology. *Elsevier.* Amsterdam.

Fessenden, R.J. and J.S. Fessenden. 1986. *Kimia Organik Dasar Edisi Ketiga. Jilid 2.* Terjemahan oleh A.H. Pudjaatmaka. Erlangga. Jakarta.

Gielen, M. 2003. An Overview of Forty Years Organotin Chemistry Developed at the Free Universities of Brussels ULB and VUB. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **14** (6): 870-877.

Giles HM. 1993. *The malaria parasites, in Giles HM, Warrel DA (Eds), Bruce Chwatt, essential malariaology 3th. Ed.* Edward Arnold. London. pp. 12-27.

Gitlitz, M.H., R. Dirkx, and D.A. Russo. 1992. Organotin Application. *Chemtech.* 552 pp.

Gleeson, B., J. Claffey, D. Ertler, M. Hogan and H. Muller-Bunz, F. Paradisi, D. Wallis, M. Tacke. 2008. Novel organotin antibacterial and anticancer drug. *Polyhedron*. **27**: 3619-3624.

Hadi, S., M. Rilyanti, and Nurhasanah. 2009. Comparative Study on the Activity of Some Di- and Tributyltin(IV) Carboxylate Compounds. *Modern Applied Science*. **3** (2): 12-17.

Hadi, S., M. Rilyanti. 2010. Synthesis and *in vitro* anticancer activity of some organotin(IV) benzoate compounds. *Oriental Journal of Chemistry*. **26** (3): 775-779.

Hadi, S., M. Rilyanti and Suharso. 2012. *In Vitro* Activity and Comparative Studies of Some Organotin(IV) Benzoate Derivatives Against Leukemia Cancer Cell, L-1210. *Indonesian Journal of Chemistry*. **12** (1): 172-177.

Hadi, S., H. Afriyani, W.D. Anggraini, H.I. Qudus, and T. Suhartati. 2015. Synthesis and Potency Study of Some Dibutyltin(IV) Dinitrobenzoate Compounds as Corrosion Inhibitor for Mild Steel HRP in DMSO-HCl Solution. *Asian Journal of Chemistry.* **27** (4): 1509-1512.

Hansch, C. and Rajeshwar P.V. 2008. Larvicidal Activities of Some Organotin Compounds on Mosquito Larvae: A QSAR Study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**: 260-273.

Harjono, S. 1992. *Spektroskopi Inframerah Edisi Pertama.* Liberty. Yogyakarta.

Iswantoro, B. 2014. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Difeniltimah(IV) Klorobenzoat sebagai Antikorosi pada Baja Lunak [*Tesis*]. Universitas Lampung. Bandar Lampung.

Jean, P. 2016. Sintesis, Karakterisasi Serta Uji Bioktivitas Senyawa Trifeniltimah(IV) 2-nitrobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 2-klorobenzoat Terhadap Bakteri *Bacillus Subtilis* Itbccb148 (Skipsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung.

Jones, K and M. F. Lappert. 1966. Organotin(IV) N, N-disubstitued dithiocarbamates. *Journal of Organometalic Chemistry*. *Rev* 1,67

Katzung BG. 2006. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. McGraw-Hill Companies. New York.

Klofutar, C., S. Paljk, F.Krasovec, and P. Suhac. 1975. *Kem. Ind*., 24, 361.

Krause, P.J., 2011. Malaria *(Plasmodium).* In: Kliegman, R.M., Stanton, B., Geme, J., Schor, N.F., Behrman, R.E. (Eds). Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: *Saunders*, pp 1139-1143.

Kurniasih, H. 2014. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Dibutiltimah(IV) Klorobenzoat sebagai Antikorosi pada Baja Lunak [*Tesis*]. Universitas Lampung. Bandar Lampung.

Lehn, W.L. 1964. Preparation of tris (trimethylsilyl)-and tris (trimethylstannyl) amines. *Journal of the American Chemical Society*. **86** (2): 305–305.

Mahmood, S., S. Ali, M.H. Bhatti, M. Mazhar, and R. Iqbal. 2003. Synthesis, Characterization, and Biological Applications of Organotin(IV) Derivates of 2-(2-Fluoro-4-biphenyl) Propanoid Acid. *Turkish Journal of Chemistry.* **27**: 657-666.

Manav, N., N. Ghandhi and N.K. Kaushik, 2000. tribenzyl tin(IV) complexes with thiohydrazides and thiodiamines. Synthesis, characterization and thermal studies. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **61**: 127-134.

Nurissalam, M. 2014. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Trifeniltimah(IV) Klorobenzoat Sebagai Antikorosi Pada Baja Lunak. (Tesis). Universitas Lampung. Bandarlampung. 122 pp.

Patricia, T.A., K. Hugo, P. Bruno, L. Fernando, P. Aur´elie, B. Christophe, and A. Rodrigo. 2013. Organometallic Benzimidazoles: Synthesis, Characterization and Antimalarial Activity. *Journal Inorganic Chemistry*. **38**: 126–129.

Pellerito, L. and L. Nagy. 2002. Organotin(IV)n+ Complexes Formed with Biologically Active Ligands: Equilibrium and Structural Studies, and Some Biological Aspects. *Coordination Chemistry Reviews*. **224**: 111-150.

Prudhomme, J., E. Mc Daniel, N. Ponts, S. Bertani, W. Fenical, P. Jensen, and K. Roch. 2008. Marine Actinomycetes: A New Source of Compounds againts the Human Malaria Parasite. *Plos One Jour*. Volume **3**. Isue 6.

Purwantiningsih, S. 2003. *Artemisinin dari Artemisia sacrorum, Leddeb dan Turunannya sebagai Komponen Bioaktif Antimalaria*. [Disertasi]. Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Rastogi, R.B., M.M. Singh, K. Singh, and M. Yadav. 2005. Organotin Dithiohydrazodicarbonamides as Corrosion Inhibitors for Mild Steel Dimethyl Sulfoxide Containing HCl. *Portugaliae Electrochimica Acta.* **22**: 315–332.

Rastogi, R.B., M.M. Singh, K. Singh and M. Yadav. 2011. Organotin Dithiobiurets as Corrosion Inhibitors for MildSteel-Dimethyl Sulfoxide Containing HCl. *African Journal of Pure and Applied Chemistry.* **5** (2): 19-33.

Sastrohamidjojo, H. 1988. *Spektroskopi Inframerah.* Liberty. Yogyakarta.

Shulman S.T., John P.D., and Herbert M.S. 1992. *Dasar Biologi dan Klinis Penyakit Infeksi*. Penterjemah Soeprapto S. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.

Sigma, 2014. *2-chloro benzoic acid*. Product Information. sigma-aldrich.com. Missouri, USA diakses pada tanggal 20 November 2016 pukul 20.00 WIB.

Singh, R., P. Chaudary, and N.K. Khausik. 2010. A Review: Organotin Compounds in Corrosion Inhibition. Rev. *Inorganic Chemistry.* **30** (4): 275 – 294.

Singh, R. and N.K. Kaushik. 2008. Spectral and thermal studies with anti-fungal aspects of some organotin(IV) complexes with nitrogen and sulphur donor ligands derived from 2-phenylethylamine. *Spectrochimica Acta Part A.* **71**: 669-675.

Singh, N.K., A. Srivastava, A. Sodhi, and P. Ranjan. 2000. *In vitro* and *in vivo* antitumour studies ofa new thiosemicarbazide derivative and its complexes with 3d-metal ions. *Transition Metal Chemistry.* **25**: 133-140.

Smith, P.J. 1998. *Chemistry of Tin*. Springer Science+Business Media Dordrecht. British.

Soedarto. 2011. *Buku ajar Parasitologi kedokteran*. Sagung Seto. Jakarta.

Soemirat, J. 2009. *Kesehatan Lingkungan*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.

Sudjadi. 1985. *Penentuan Struktur Senyawa Organik.* Ghalia Indonesia. Jakarta.

Sukarjo.1992. Kimia Koordinasi. P.T. Bina Aksara. Jakarta. Halaman 101-111

Supan, C., G. Mombo-Ngoma, M. P. Dal-Bianco, C. L. Ospina Salazar, S. Issifou, F. Mazuir, A. Filali-Ansary, C. Biot, D. Ter Minassian, M. Ramharter,, P. G. Kremsner, and B. Lell. 2012. *Antimicrobiology Agents Chemother*. 56, 3165.

Szorcsik, A., L. Nagy, K. Gadja-Schrantz, L. Pallerito, E. Nagy and E.T. Edelmann. 2002. Structural Studies on Organotin(IV) Complexes Formed with Ligands Containing {S, N, O} Donor Atoms. *Journal Radioanalogy Nuclear Chemistry.* **252 (**3): 523 – 530.

Takeuchi, Y. 2006. *Buku Pengantar Kimia Online*. Penerjemah Ismunandar. Iwanami Publishing Company. pp 272.

Tilley, L., P. Loria, and M. Foley. 2001. *Antimalarial Chemother*. 47, 87.

Trigg P.I., A.V. Kondrachine. 1998. *"The Current Global Malaria Situation, In Irwin W. Sherman, Malaria Parasite Biologi, Phatogenesis and Protection".* ASM Press. Washington DC. pp 11-22.

Tuti, S. 1992. Resisten Plasmodium falciparum Terhadap Beberapa Obat Antimalaria di Indonesia. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*. 76 pp.

Van Der Weij, F.W. 1981. Kinetics and Mechanism of Urethane Formation Catalysed by Organotin Compound. *Journal Science Polymer Chemistry.* **19** (2): 381-388.

Wasi, N and HB. Singh .1987. Synthesis of Metal Complexes of Anti-Malaria Drugs and In Vitro Evaluation of Their Activity Against Plasmodium falciparum. *Inorganica Chimica Acta*. **135**: 133-137.

WHO., 2010. *World malaria report 2012***.** Geneva. Switzerland.

Widyawaruyanti, A., A.P. Devi., N. Fatri., L. Tumewu., I. Tantular., and A.F. Hafid. 2014. *In vitro* Antimalaria Activity Screening of Several Indonesian Plants Using HRP2 Assay. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* **6**: 125-128.

Wilkinson, G. 1982. *Compreherensive Organometalic Chemistry*. International Tin Research Insitute, Publication No. 618. Pergamon Press.

Yiqun, Li., K. Carmen de, M. Valerie, J.S. Peter, G. Hajira, T.H. Denver, N. Krupa, M. Valerie, F.W. Digby, C. Kelly, and S.S. Gregory. 2012. Synthesis, Characterization, and Pharmacological Evaluation of Silicon-Containing Aminoquinoline Organometallic Complexes as Antiplasmodial, Antitumor, and Antimycobacterial Agents. *Organometallics*. University of Cape Town. South Africa.