

**SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI BIOAKTIVITAS
ANTIMALARIA SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 3-AMINOBENZOAT
DAN TRIFENILTIMAH(IV) 4-AMINOBENZOAT TERHADAP PARASIT
Plasmodium falciparum SECARA *IN VITRO***

(Skripsi)

Oleh

MONA DWI FENSKA



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRAK

SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI BIOAKTIVITAS ANTIMALARIA SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 3-AMINO BENZOAT DAN TRIFENILTIMAH(IV) 4-AMINO BENZOAT TERHADAP PARASIT *Plasmodium falciparum* SECARA *IN VITRO*

Oleh

Mona Dwi Fenska

Penyakit malaria hingga saat ini belum dapat diatasi dan masih menjadi ancaman serius dikarenakan munculnya resistensi *Plasmodium* terhadap obat-obatan antibiotik. Berbagai upaya terus dilakukan termasuk salah satunya dengan melakukan penelitian terhadap obat-obatan potensial berbasis logam sebagai agen antimalaria seperti senyawa kompleks organotimah(IV) aminobenzoat. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa kompleks trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat serta menguji efektivitas antimalaria kedua senyawa tersebut terhadap parasit *Plasmodium falciparum* secara *in-vitro*. Penelitian ini dilakukan dengan cara mereaksikan senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida sebagai senyawa awal dengan ligan asam aminobenzoat. Senyawa hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer IR, UV-Vis, ¹H dan ¹³C NMR serta *microelemental analyzer*. Produk hasil sintesis berupa serbuk berwarna putih dengan nilai persen rendemen berturut-turut sebesar 88,81 dan 89,37%. Senyawa hasil sintesis selanjutnya digunakan untuk pengujian efektivitas antimalaria dan menghasilkan nilai IC₅₀ secara berurutan yaitu 0,27 dan 0,64 µg/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa kedua senyawa yang disintesis bersifat aktif sebagai antimalaria karena nilai IC₅₀ yang dihasilkan kurang dari 5 µg/mL. Akan tetapi jika dibandingkan terhadap klorokuin sebagai kontrol positif dengan nilai IC₅₀ sebesar 0,002 µg/mL, maka aktivitas antimalaria kedua senyawa tersebut belum efektif.

Kata kunci: antimalaria, *Plasmodium falciparum*, trifeniltimah(IV) hidroksida, trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat, trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND ANTIMALARIAL BIOACTIVITY TEST OF TRIPHENYLTIN(IV) 3-AMINO BENZOATE AND TRIPHENYLTIN(IV) 4-AMINO BENZOATE TO *Plasmodium* *falciparum* PARASITE THROUGH IN VITRO METHOD

By

Mona Dwi Fenska

To date, malarial diseases have not been overcome and still become a serious problem due to the resistance of *Plasmodium* toward the antibiotics medicine. Various attempts are continued to be done, including by doing the research and development associated with metal-based medicine as an antimalarial agent, for instance organotin(IV) aminobenzoate complex. Furthermore, the goals of this research were to get the triphenyltin(IV) 3-aminobenzoate and triphenyltin(IV) 4-aminobenzoate and to examine the effectivity of both compounds toward the *Plasmodium falciparum* parasites through in vitro method. In this research, the synthesis of triphenyltin(IV) 3-aminobenzoate and triphenyltin(IV) 4-aminobenzoate compounds by reacting the triphenyltin(IV) hydroxide as a precursor with aminobenzoate acid ligands has been done successfully. Afterwards, the synthesized compounds were characterized using IR, UV-Vis, ^1H and ^{13}C NMR spectrophotometer as well as microelemental analyzers. The synthesized compounds produced white-coloured powders with a consecutive yield percent value of 88.81 and 89.37% respectively. The subsequent synthesis of the compounds was conducted antimalarial test and produced the IC_{50} equal to 0.27 and 0.64 $\mu\text{g/mL}$ respectively. It can be concluded that both compounds were active as an antimalarial agent because the value of IC_{50} produced were less than 5 $\mu\text{g/mL}$. However, compared to chloroquine as a positive control with a value of IC_{50} was 0.002 $\mu\text{g/mL}$, the antimalarial activity of both compounds was less effective.

Keywords: antimalarial, *plasmodium falciparum*, triphenyltin(IV) hydroxide, triphenyltin(IV) 3-aminobenzoate, triphenyltin(IV) 4-aminobenzoate.

**SINTESIS, KARAKTERISASI DAN UJI BIOAKTIVITAS ANTIMALARIA
SENYAWA TRIFENILTIMAH(IV) 3-AMINO BENZOAT DAN
TRIFENILTIMAH(IV) 4-AMINO BENZOAT TERHADAP PARASIT
Plasmodium falciparum SECARA *IN VITRO***

Oleh

MONA DWI FENSKA

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
SARJANA SAINS

Pada

Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

Judul Skripsi : **SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI
BIOAKTIVITAS ANTIMALARIA SENYAWA
TRIFENILTIMAH(IV) 3-AMINO BENZOAT
DAN TRIFENILTIMAH(IV) 4-
AMINO BENZOAT TERHADAP PARASIT
Plasmodium falciparum SECARA *IN VITRO***

Nama Mahasiswa : *Mona Dwi Fenska*

Nomor Pokok Mahasiswa : 1517011087

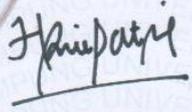
Jurusan : Kimia

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



1. Komisi Pembimbing


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


Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP 19711001 200501 1 002

2. Mengetahui

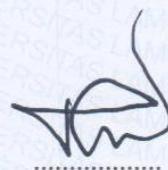
Ketua Jurusan Kimia FMIPA


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

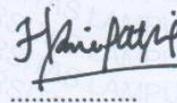
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

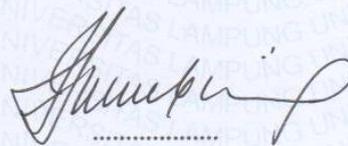
Ketua : **Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D.**



Sekretaris : **Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.**

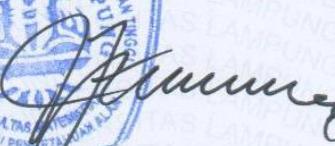


Penguji
Bukan Pembimbing : **Dr. Zipora Sembiring, M.Si.**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam




Drs. Suratman, M.Sc.
NIP 19640604 199003 1 002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **14 Agustus 2019**

PERNYATAAN SKRIPSI MAHASISWA

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : **Mona Dwi Fenska**
Nomor Pokok Mahasiswa : **1517011087**
Jurusan : **Kimia**
Judul Skripsi : **Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Bioaktivitas Antimalaria Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat Terhadap Parasit *Plasmodium falciparum* secara *In Vitro***

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri, dan sepanjang pengetahuan saya tidak berisi materi yang telah dipublikasikan atau ditulis orang lain atau telah dipergunakan dan diterima sebagai persyaratan penyelesaian studi pada universitas atau institut lain.

Bandar Lampung, Agustus 2019

Yang Menyatakan



Mona Dwi Fenska
NPM. 1517011087

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 21 November 1997 di Kota Baturaja, sebagai anak kedua dari tiga bersaudara pasangan Bapak Muksin, BSc dan Ibu Rini Mulyati, adik dari Rendy Apriatama, S.E. dan saudara kembar dari Moni Dwi Fenski, S.Si.

Penulis menyelesaikan pendidikan taman kanak kanak (TK) pada tahun 2003 di TK IKI PTPN VII Persero, Pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri 1 Karang Agung pada tahun 2009, Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 3 Cimahi pada tahun 2012, Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 5 Cimahi pada tahun 2015 dan pada tahun yang sama penulis diterima sebagai mahasiswa Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi (SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti berbagai organisasi seperti Himpunan Mahasiswa Kimia (HIMAKI) sebagai Anggota Bidang Sains dan Penalaran Ilmu Kimia (SPIK) pada tahun 2015-2016, Garuda BEM FMIPA Unila pada tahun 2015-2016, Deputy of *Creativity and Financial Support* di UKM-U English Society Unila 2016-2017, *Head Public Relation* di Sahabat Beasiswa Chapter Lampung pada tahun 2016-2017, *Vice President* di UKM-U English Society Unila pada tahun 2017-2018 dan menjadi *Mide Formatur* di UKM-U English Society Unila pada tahun 2019.

Selain aktif berorganisasi, selama kuliah penulis juga aktif dalam mengembangkan *soft skill* dan senantiasa mengeksplor diri yang ditunjukkan dengan berbagai beasiswa yang pernah didapat seperti Beasiswa Peningkatan Prestasi Akademik (PPA) dan Beasiswa Djarum Plus. Penulis juga pernah menjadi *Best Speaker* pada Seleksi Musabaqah Tilawatil Qur'an (MTQMN)

Cabang Debat Bahasa Inggris pada tahun 2017 dan ditahun selanjutnya terpilih menjadi delegasi FMIPA pada Seleksi Mahasiswa Berprestasi Tingkat Fakultas pada tahun 2018 serta menjadi *2nd Runner Up* Mahasiswa Berprestasi Tingkat Universitas. Kemudian di tahun yang sama penulis pernah menjadi finalis *Writing Competition* regional Jakarta yang diadakan oleh Djarum Foundation serta pernah mendapatkan hibah Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) pada tahun 2015.

Sebagai bentuk aplikasi bidang ilmu di dunia kerja, penulis telah menyelesaikan Praktik Kerja Lapangan yang berjudul “Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat”. Kemudian sebagai bentuk aplikasi bidang ilmu kepada masyarakat, penulis telah melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) Kebangsaan di Tiyuh Indraloka Jaya, Kecamatan Way Kenanga, Kabupaten Tulang Bawang Barat Provinsi Lampung.

MOTTO

Nothing worth having comes easy.

Don't practice until you get it right, but practice until you can't get it wrong.

Allah does not charge a soul except [with that within] its capacity

(Q.S. Al-Baqarah: 286).

If something is destined for you, never in a million years will it be for somebody else.

The capacity to learn is a gift; the ability to learn is a skill; the willingness to learn is a choice. So be brave to take the challenge and put your full trust only to Allah SWT.

When you feel like quitting, think about why you started. Because postponing study means postponing the success.

The biggest source of motivations are your own thoughts, so think big and motivate yourself to win

Patience, persistence, and preparation make an unbeatable combination for success.

PERSEMBAHAN

Puji syukur kehadiran Allah ﷻ yang selalu memberikan anugerah, nikmat iman, kesehatan jiwa dan raga serta ketenangan hati dalam menjalankan kehidupan ini.

Tidak lupa shalawat beriring salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad ﷺ yang merupakan suri teladan terbaik bagi seluruh umat.

Dengan penuh rasa syukur dan bangga kupersembahkan goresan tinta dalam karya kecilku ini sebagai tanda bakti dan cintaku kepada :

Papa dan Mama tercinta...

Terima kasih untuk setiap do'a, kasih sayang dan perhatian, serta semangat yang tak pernah putus yang diberikan setiap waktu sehingga hari-hariku selalu ceria. Untuk Aaku tercinta Rendy Apriatama, S.E. dan saudara kembarku tersayang Moni Dwi Fenski, S.Si. yang tak pernah habis akal untuk memotivasi penulis dalam menyelesaikan karya ini.

Rasa hormat saya kepada:
Prof. Dr. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D.

Bapak Ibu Dosen Jurusan Kimia
Atas dedikasi dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan di kampus.

Sahabat-sahabat terbaik yang selalu mengingatkanku dalam kebaikan, hadir dalam suka maupun duka, belajar bersama guna mencapai ridho Allah ﷻ.

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, Rabb semesta alam, yang telah senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Bioaktivitas Antimalaria Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-Aminobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 4-Aminobenzoat terhadap Parasit *Plasmodium falciparum* secara *In Vitro*”**. Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis memperoleh banyak dukungan, kritik, dan saran yang membangun sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Pada kesempatan kali ini, teriring doa yang tulus *jazaakumullah khairan*, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Sutopo Hadi, M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembimbing utama, yang telah mendedikasikan ilmu, kebaikan, kesabaran, serta meluangkan waktu dari padatnya kesibukan beliau, dalam membimbing dan memotivasi penulis selama melaksanakan penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing kedua yang sudah banyak membantu penulis, senantiasa memotivasi dan memberikan pengarahan dalam proses penyusunan skripsi.
3. Ibu Dr. Zipora Sembiring, M.Sc. selaku dosen penguji yang telah memberikan motivasi, saran, serta masukan yang membangun guna penyempurnaan skripsi ini.
4. Bapak Diky Hidayat, M.Sc. selaku dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, semangat dan nasehat selama penulis menjalankan studi di jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.
5. Bapak Drs. Suratman, M.Sc. selaku Dekan FMIPA Universitas Lampung.
6. Seluruh dosen, staff dan karyawan Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.

7. Mama, Papa, Aa Rendy Apriatama, S.E., dan juga Moni Dwi Fenski, S.Si. yang tidak pernah lelah memberikan motivasi dan bantuan baik secara moril maupun materil, memberikan segala perhatian dan kasih sayang serta selalu mendoakan agar penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
8. drg. Hendrawan Wicaksono, yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan selalu memotivasi penulis untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
9. Argi Muhammad Seto, S.E. yang selalu memberikan arahan positif dan tidak pernah lelah memotivasi penulis. *I'm so lucky to have you as my unbiological brother!*
10. Sahabat-sahabat satu perjuangan Desy Permatasari, Nadya Syarifatul, Siwi Meutia, Mentari Yunika, Intan Tsamrotul, Aulia Yulanda, Alifa Dyah, Annisa Tri Agustin serta teman teman lainnya telah memberikan kebahagiaan, semangat dan juga dukungan kepada penulis.
11. Valentino BP dan Rama Aji, partner terbaik selama 4 tahun dari Maba hingga sarjana, yang tidak pernah bosan untuk membantu dan memotivasi penulis baik dalam hal akademik maupun non akademik.
12. Sahabat-sahabat Beswan Djarum 33 Anggy, Andini, Dianti, Nicholas dan Fifki yang selalu memberikan masukan positif dan menyemangati penulis untuk menyelesaikan penelitian.
13. Sahabat-sahabat pemburu diskonku, Yuda Eka, Tegar Ramadhan Akbar, Thomas Andriadi, Widya Febriani, Lisnawati, Laura Caroline, Tiya Ayu dan masih banyak lagi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.
14. Keluarga besar HIMAKI, English Society Unila, dan Beswan Lampung terimakasih atas saran, dukungan dan kebersamaannya. Semua pihak yang telah membantu selama ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Bandar Lampung, Agustus 2019
Penulis,

Mona Dwi Fenska

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Tujuan Penelitian	5
C. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Senyawa Organologam	6
B. Timah	9
C. Senyawa Organotimah	10
D. Sintesis Senyawa Organotimah.....	11
1. Metode Grignard	12
2. Metode Wurtz	12
3. Metode Alkil Alumunium.....	12
E. Turunan Senyawa Organotimah	13
1. Senyawa Organotimah Halida	13
2. Senyawa Organotimah Hidroksida dan Oksida	14
3. Senyawa Organotimah Karboksilat	14
F. Asam Aminobenzoat.....	15
G. Aplikasi Senyawa Organotimah	16
H. Analisis Senyawa Organotimah.....	16
1. Analisis Spektrofotometer IR.....	17
2. Analisis Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	19
3. Analisis Spektrofotometer <i>NMR (Nuclear Magnetic Resonance)</i>	20
4. Analisis <i>Microelemental Analyzer</i>	21
I. Malaria	22

J. Parasit Malaria	23
K. Nyamuk <i>Anopheles Sp.</i>	23
L. Siklus Hidup <i>Plasmodium</i>	24
1. Siklus <i>Plasmodium</i> didalam Tubuh Manusia	25
2. Siklus <i>Plasmodium</i> didalam Tubuh Nyamuk <i>Anopheles sp.</i>	26
M. Senyawa Aktif Antimalaria.....	26
N. Mekanisme Obat Antimalaria	29
III. METODE PENELITIAN	
A. Waktu dan Tempat	32
B. Alat dan Bahan.....	32
C. Prosedur Penelitian	33
1. Sintesis Senyawa Awal Trifeniltimah(IV) Hidroksida [(C ₆ H ₅) ₃ SnOH] .33	
2. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-Aminobenzoat [(C ₆ H ₅) ₃ Sn(m-C ₆ H ₄ (NH ₂)COO)].....	34
3. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-Aminobenzoat [(C ₆ H ₅) ₃ Sn(p-C ₆ H ₄ (NH ₂)COO)].....	34
4. Uji Bioaktivitas Antimalaria secara <i>In Vitro</i>	35
5. Analisis Data	36
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Sintesis Senyawa Organotimah(IV) Benzoat.....	39
1. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) Hidroksida.....	39
2. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat.....	41
3. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat.....	43
B. Analisis Menggunakan Spektrofotometer IR.....	45
1. Senyawa Asam 3-aminobenzoat dan Asam 4-aminobenzoat	45
2. Senyawa Trifeniltimah(IV) Hidroksida, Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat, dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	47
C. Analisis Menggunakan Spektrofotometer <i>UV-Vis</i>	50
1. Senyawa Asam 3-Aminobenzoat dan Asam 4-aminobenzoat	50
2. Senyawa Trifeniltimah(IV) Hidroksida, Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat, dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	51
D. Analisis Menggunakan Spektrofotometer ¹ H NMR dan ¹³ C NMR	54
1. Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat	54
2. Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	55
E. Analisis Menggunakan <i>Microelemental Analyzer</i>	57
F. Uji Pendahuluan Bioaktivitas Antimalaria Senyawa Organotimah(IV) Aminobenzoat	58
V. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	62
B. Saran.....	63

DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Bilangan gelombang untuk gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida.....	18
2. Data Sifat Antimalaria	29
3. Bilangan gelombang untuk gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa Asam 3-aminobenzoat dan Asam 4-aminobenzoat	45
4. Bilangan gelombang untuk gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida, Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat.....	49
5. Data Spektrum <i>UV-Vis</i> untuk senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida, Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	53
6. Data Spektrum $^1\text{H NMR}$ dan $^{13}\text{C NMR}$ senyawa hasil sintesis	57
7. Data Hasil Analisis Unsur untuk senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida, Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	58
8. Data Hasil Uji Pendahuluan Antimalaria senyawa Trifeniltimah(IV) 3-Aminobenzoat, Trifeniltimah(IV) 4-Aminobenzoat, dan Klorokuin terhadap parasit <i>Plasmodium falciparum</i>	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	6
2. Senyawa Diboran (B_2H_6)	8
3. Skema reaksi sintesis senyawa organotimah	12
4. Struktur (a) asam 3-aminobenzoat dan (b) asam 4-aminobenzoat.....	15
5. Skema transisi elektronik dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi	19
6. Siklus Hidup Parasit <i>P. falciparum</i>	25
7. Struktur Klorokuin	27
8. Skema Lengkap Tahap Penelitian.....	38
9. Reaksi sintesis senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida	40
10. Serbuk Trifeniltimah(IV) hidroksida hasil sintesis	40
11. Reaksi sintesis senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat	41
12. Serbuk Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat hasil sintesis	42
13. Reaksi sintesis senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	44
14. Diagram valensi Sn dan Sn^{4+}	45
15. Serbuk Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat hasil sintesis	45
16. Spektrum IR senyawa (a) asam 3-aminobenzoat dan (b) asam 4-aminobenzoat	46

17. Spektrum IR senyawa (a) Trifeniltimah(IV) hidroksida, (b)Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat, dan (c) Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	48
18. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa asam 3-aminobenzoat dan asam 4-aminobenzoat ..	50
19. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa (a) Trifeniltimah(IV) hidroksida, (b) Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan (c) Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat ..	52
20. Spektrum (a) ^1H <i>NMR</i> dan (b) ^{13}C <i>NMR</i> senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat	54
21. Spektrum (a) ^1H <i>NMR</i> dan (b) ^{13}C <i>NMR</i> senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat.....	56
22. Kurva regresi linear (a) trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan (b) trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	59
23. Spektrum IR Senyawa asam 3-aminobenzoat.....	76
24. Spektrum IR Senyawa asam 4-aminobenzoat.....	76
25. Spektrum IR Senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida.....	76
26. Spektrum IRSenyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat.....	77
27. Spektrum IR Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	77
28. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa asam 3-aminobenzoat	78
29. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa asam 4-aminobenzoat	78
30. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa Trifeniltimah(IV) hidroksida	79
31. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat.....	79
32. Spektrum <i>UV-Vis</i> Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat.....	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan Stoikiometri Reaksi Sintesis	72
2. Perhitungan Persentase Berat Senyawa Hasil Sintesis	75
3. Tabel Referensi Spektrum IR.....	75
4. Tabel Referensi Spektrum <i>UV-Visible</i>	78
5. Perhitungan Data Mikroanalisis untuk senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	80
6. Perhitungan Data Analisis Antimalaria untuk senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat	81

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Berdasarkan *The World Malaria Report* (2018), tercatat 219 juta kasus malaria dengan 435.000 angka kematian di dunia yang terjadi pada tahun 2017 dan Indonesia merupakan salah satu dari 104 negara WHO yang termasuk negara endemis malaria (WHO, 2018). Di Indonesia salah satu provinsi endemis Malaria adalah Provinsi Lampung. Dinkes (2016) melaporkan bahwa Angka Kesakitan Malaria (API) di Lampung pada tahun 2015 mencapai 0,51 per 1.000 penduduk yang tersebar di Kabupaten Pesawaran, Kota Bandar Lampung dan Pesisir Barat. Kabupaten Pesawaran merupakan daerah penyumbang terbesar pada kasus malaria, hal ini berhubungan dengan lokasinya yang mempunyai daerah rawa-rawa, genangan air payau di tepi laut dan tambak-tambak ikan yang tidak terurus yang berpotensi untuk berkembangnya penyakit malaria tersebut. Tingginya angka kematian dan API menunjukkan bahwa penyakit malaria merupakan ancaman serius dan perlu diatasi (Kemenkes, 2014).

Penyakit Malaria dapat disebabkan oleh empat jenis parasit *Plasmodium* yaitu *P.falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae* yang berkembang biak di organ hati dan kemudian menginfeksi sel darah merah manusia melalui nyamuk *Anopheles sp.* (Trigg, 1998). *P. falciparum* merupakan spesies *plasmodium* yang

bertanggung jawab terhadap penularan malaria pada 70% kasus malaria (WHO, 2012), parasit ini dapat menyebabkan infeksi akut pada ginjal, hati, dan otak yang dapat menyebabkan kematian (Sutamiharja dkk, 2009).

Di Indonesia pengobatan antimalaria telah dilakukan baik dengan memberikan terapi ataupun obat-obatan oral seperti klorokuin dan amodlakuin dengan dosis 25 mg/KgBB dan 10 mg/KgBB secara berurutan (Depkes, 2007). Klorokuin merupakan jenis antibiotik dari golongan 4-aminokuinolin yang bekerja dengan menghambat polimerase heme dan meningkatkan pH vakuola makanan sehingga metabolisme parasit *P. falciparum* terganggu dan akhirnya mati (Nurhayati, 2008). Akan tetapi, penggunaan obat-obatan tersebut belum dapat menekan angka penderita penyakit malaria, hal ini sehubungan dengan munculnya resistensi terhadap obat-obatan yang digunakan secara oral ataupun dalam terapi. Resistensi didefinisikan sebagai kemampuan strain parasit malaria untuk tetap hidup dan berkembang, meskipun dosis obat yang diberikan sudah cukup atau melebihi dosis yang dianjurkan (Hansch and Rajeshwar, 2008). Adapun mekanisme terjadinya resistensi disebabkan karena terjadinya mutasi genetik secara alami pada parasit malaria yang memungkinkan parasit tersebut menjadi resisten terhadap suatu obat dengan dosis tertentu sehingga berdampak pada timbulnya galur yang resisten dan sensitif (Muti'ah, 2010).

Dalam dua dekade terakhir, laporan mengenai peningkatan resistensi obat malaria cukup mengkhawatirkan. Resistensi dari *P. falciparum* terhadap obat-obat malaria seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin (White, 2004) menyebabkan penyakit ini sulit dikontrol, terutama untuk kawasan endemis. Hal

ini menyebabkan penggunaan obat malaria seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin harus digantikan (Soni *et al.*, 2005).

Berkenaan dengan kasus malaria, para peneliti hingga saat ini berusaha untuk mengidentifikasi dan mengembangkan senyawa baru yang berpotensi sebagai pengobatan alternatif antimalaria salah satunya dengan mengembangkan obat berbasis logam (Bharti *and* Singh, 2009).

Penelitian mengenai sintesis senyawa berbasis logam sebagai alternatif antimalaria terus dilakukan. Menurut Pradines *et al.* (2005) sintesis senyawa kompleks organologam berpotensi sebagai obat malaria. Penelitian secara *in vitro* dari organologam menunjukkan senyawa tersebut efektif untuk menekan pertumbuhan parasit *P. falciparum*. Salah satu contoh senyawa organologam yang sering digunakan adalah senyawa organotimah(IV) benzoat. Hasil penelitian Rehman *et al.* (2011) menunjukkan bahwa senyawa kompleks organotimah (IV) dapat menghambat pertumbuhan parasit malaria. Diantara senyawa kompleks organotimah(IV) tersebut, kompleks triorganotimah(IV) memiliki aktivitas lebih tinggi dibandingkan kompleks diorganotimah(IV). Tingginya aktivitas ini berhubungan dengan tingkat kelarutannya pada pelarut polar dari masing-masing kompleks tersebut dan kemampuannya untuk mengikat protein (Pellerito *et al.*, 2002). Delgado (2009) juga menunjukkan bahwa senyawa turunan trifeniltimah (IV) dapat berpotensi sebagai agen antimalaria yang diujikan secara *in vivo* pada tikus menggunakan perlakuan awal trifeniltimah(IV) hidroksida.

Selain berpotensi sebagai agen antimalaria, penggunaan senyawa organotimah juga didasarkan atas ketersediaan timah yang melimpah di dunia khususnya di

Indonesia (Singh *et al.*, 2010). Jika ditinjau dari cadangan timah dunia, Indonesia menempati urutan keempat setelah Cina, Bolivia, dan Peru sedangkan jika ditinjau dari potensi ekspor, Indonesia menduduki peringkat kedua terbesar setelah Cina sebagai penghasil timah (Nurtia, 2011).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa organotimah memiliki aktivitas biologi sebagai insektisida terhadap nyamuk *Anopheles* penyebab penyakit malaria (Hansch *and* Rajeshwar, 2008) dan sebagai agen antimalaria (Awang *et al.*, 2014). Menurut Pellie *et al.* (2006), sintesis senyawa timah(IV) ditiokarbamat menunjukkan aktivitas sebagai antimalaria. Namun, senyawa ini tidak larut di dalam pelarut polar sehingga menyulitkan pada saat pengujian aktivitas antimalaria secara *in vitro*. Deshpande *and* Kupast (2016), melaporkan bahwa modifikasi penggantian gugus alkil dengan ligan amino pada senyawa 4-aminokuinolin dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai antimalaria.

Berdasarkan penelitian yang telah dilaporkan diatas, maka pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa organotimah(IV) benzoat seperti senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat melalui senyawa prekursor trifeniltimah(IV) hidroksida dengan variasi ligan asam 3-aminobenzoat dan asam 4-aminobenzoat. Senyawa hasil sintesis ini diharapkan dapat digunakan sebagai senyawa antimalaria yang tidak resisten untuk menghambat pertumbuhan parasit malaria jenis *P. falciparum*.

B. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa hasil sintesis trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat.
2. Menganalisis secara kualitatif telah terbentuknya senyawa kompleks dengan membandingkan hasil karakterisasinya terhadap senyawa awal dan ligan yang digunakan.
3. Menguji dan membandingkan efektivitas antimalaria senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat, dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat terhadap parasit *P. falciparum*.

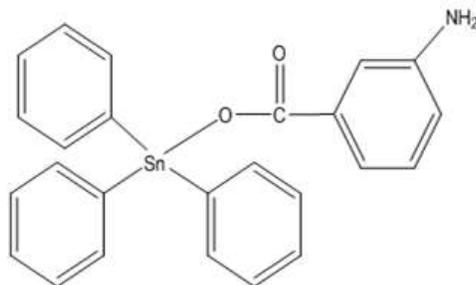
C. Manfaat Penelitian

Manfaat dilakukannya penelitian ini diantaranya untuk memberikan kontribusi dalam menangani penyakit malaria di Indonesia, serta menambah jenis senyawa organologam yang dapat digunakan dalam bidang farmasi sebagai senyawa antimalaria terhadap parasit *P. falciparum* secara *in vitro*.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Senyawa Organologam

Senyawa organologam merupakan senyawa yang setidaknya mengandung satu atom karbon dari gugus organik yang berikatan langsung dengan suatu logam. Senyawa ini dapat ditemukan dalam bentuk diorganologam, triorganologam dan sebagainya (Abel *et al.*, 2002). Istilah senyawa organologam dapat didefinisikan sebagai senyawa yang mengikat antara karbon dari gugus organik dengan atom-atom seperti timah, fosfor, boron, silikon, ataupun arsen. Sebagai contoh, senyawa trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat merupakan senyawa organologam karena terdapat ikatan langsung antara atom karbon dari gugus fenil dengan logam Sn seperti yang dapat dilihat pada Gambar 1 (Cotton dan Wilkinson, 2007).



Gambar 1. Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat

Secara umum, senyawa organologam memiliki atom karbon yang lebih bersifat elektronegatif dibandingkan logam yang dimilikinya. Adapun senyawa organologam memiliki kecenderungan untuk membentuk beberapa jenis ikatan seperti:

a. Ikatan ionik

Pada umumnya senyawa organologam yang relatif sangat elektropositif bersifat ionik, tidak larut dalam pelarut organik dan sangat reaktif terhadap air dan udara. Senyawa ini akan terbentuk jika radikal pada logam terikat pada logam dengan keelektropositifan yang sangat tinggi, contohnya pada logam alkali atau alkali tanah. Kereaktifan dan kestabilan senyawaan ionik salah satunya ditentukan dari kestabilan ion karbon. Sebagai contoh misalnya gugus dari senyawa organik dalam garam-garam seperti $(C_5H_5)_2Ca$ dan $(C_6H_5)_3C^-K^+$ (Abel *et al.*, 2002).

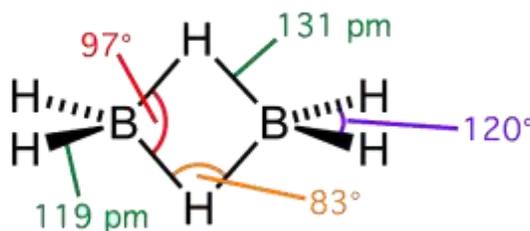
b. Ikatan sigma ($-\sigma$)

Senyawa organologam dimana sisa organiknya terikat pada suatu logam dengan ikatan kovalen (walaupun masih ditemukan karakter ioniknya dari senyawa ini) yang dimiliki oleh kebanyakan logam dengan keelektropositifan yang relatif lebih rendah dari golongan pertama, berkaitan dengan beberapa faktor berikut:

1. Kemungkinan penggunaan orbital d yang lebih tinggi, seperti pada SiR_4 yang tidak tampak dalam CR_4 .
2. Kemampuan donor aril atau alkil dengan pasangan elektron bebas.
3. Keasaman lewis sehubungan dengan kulit valensi yang tidak penuh seperti pada koordinasi tak jenuh ZnR_2 .
4. Pengaruh perbedaan keelektronegatifan antara ikatan logam-karbon (M-C) atau karbon-karbon (C-C) (Cotton dan Wilkinson, 2002).

c. Ikatan tiga pusat dua elektron

Secara umum, senyawa organologam memiliki jenis ikatan logam pada karbon yang tidak dapat dijelaskan dalam bentuk ionik ataupun pasangan elektron. Ikatan tiga pusat dua elektron merupakan ikatan kimia yang kurang elektron, dimana terdapat tiga atom saling berbagi dua elektron. Kombinasi tiga orbital atom membentuk satu orbital ikat, satu orbital anti ikat, dan satu orbital non ikat. Dua elektron berada pada orbital ikat, menghasilkan efek ikatan secara keseluruhan yang merupakan ikatan kimia yang mengikat tiga atom tersebut. Sebagai contoh, pada senyawa diborana (B_2H_6), BH_3 tidak stabil karena atom boron dikelilingi oleh enam elektron valensi, sehingga untuk membentuk oktet, ia berbagi elektron dengan ikatan 2 elektron pada B-H-B. Pada borana, terdapat dua ikatan berjenis ini: dua atom H menjembatani dua atom B dengan sisa dua atom H merupakan ikatan B-H yang biasa seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Senyawa Diboran (B_2H_6)

Ikatan ini dapat terjadi pada dua golongan senyawa organologam yaitu:

1. Senyawa organologam yang terbentuk diantara logam-logam transisi dengan alkena, alkuna, benzen, dan senyawa organik yang bersifat tak jenuh lainnya.
2. Senyawa organologam yang memiliki gugus-gugus alkil menjembatani

(Zhang *et. al.*, 2016).

B. Timah

Salah satu contoh senyawa organologam adalah timah. Timah dapat membentuk senyawa kompleks dengan ligan karboksilat melalui ikatan kovalen koordinasi seperti pada senyawa organotimah(IV) benzoat. Banyaknya kelompok atau gugus organik yang dapat terikat dengan atom pusat Sn merupakan faktor utama yang mempengaruhi kekuatan biologisnya (Sirajuddin *et al.*, 2012).

Timah merupakan salah satu unsur yang berlimpah pada kerak bumi. Dalam sistem periodik unsur, timah merupakan unsur dengan lambang Sn yang terdapat pada golongan IVA. Senyawaan timah dapat ditemukan di lingkungan dalam keadaan oksidasi +2 dan +4. Akan tetapi, timah dalam bentuk trivalen cenderung tidak stabil sehingga senyawa *stannous* (SnX_2) berupa timah bivalen dan senyawa *stannic* (SnX_4) berupa timah tetravalen merupakan dua jenis timah utama. Anionik seperti *stannite* dan *stannate* tidak larut dalam air dan lebih stabil dibandingkan kation Sn^{2+} dan Sn^{3+} (Bakirdere, 2013).

Timah menunjukkan kemiripan sifat secara fisika dengan atom Ge dan Pb, diantaranya memiliki keadaan oksidasi +2 dan +4. Akan tetapi pada senyawa timah tingkat oksidasi +4 cenderung lebih stabil daripada +2, hal ini dikarenakan 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. Sebagai anggota dari golongan IVA, struktur geometri dari SnCl_4 telah dikarakterisasi yaitu tetrahedral seperti CCl_4 . Pada suhu ruang, keduanya merupakan cairan tidak berwarna dengan titik didih masing-masing 114 dan 77 °C.

(pada tekanan atmosfer). Namun di luar keadaan tersebut, keduanya menunjukkan sifat yang relatif berbeda. Perbedaan ini dapat dijelaskan karena ukuran atom Sn lebih besar dibandingkan atom C dan adanya orbital 5d yang dimiliki oleh Sn. Berdasarkan kedua faktor ini, timah memiliki kemungkinan untuk dapat berikatan lebih (ekstra koordinasi) dengan ligan-ligannya. Dalam hal ini, timah memiliki fleksibilitas valensi yang lebih besar, yaitu memiliki bilangan koordinasi lebih dari empat (Cotton dan Wilkinson, 2007).

Selain itu, timah memiliki tiga bentuk alotrop yaitu timah abu-abu (α), timah putih (β), dan timah rombik (γ). Pada suhu ruang, timah lebih stabil sebagai logam timah putih (Sn- β) dalam bentuk tetragonal, sedangkan pada suhu rendah timah putih (Sn- β) berubah menjadi timah abu-abu (Sn- α) yang berupa non logam dan berbentuk intan kubik. Perubahan ini terjadi dengan cepat karena timah membentuk lapisan oksida film dimana peristiwa ini dikenal sebagai plak hitam atau timah *plague* (Davies, 2004).

C. Senyawa Organotimah

Senyawa organotimah adalah senyawa yang mengandung sedikitnya satu ikatan kovalen C-Sn. Sebagian besar senyawa organotimah dapat dianggap sebagai turunan dari $R_n\text{Sn(IV)}X_{4-n}$ ($n=1,2,3$, dan 4) dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri-, dan tetra- organotimah(IV), hal ini tergantung pada banyaknya jumlah gugus alkil (R) atau aril (Ar) yang terikat. Anion yang terikat (X) biasanya adalah klorida, florida, oksida, hidroksida serta suatu karboksilat atau suatu thiolat (Pellerito and Nagy,

2002). Senyawa organotimah dikenal sejak tahun 1850 dimana aplikasi komersialnya dimanfaatkan sebagai PVC *stabilizer* yang sudah dikenalkan sejak tahun 1940. Gugus organik yang paling umum berikatan dengan timah adalah metil, butil, oktil, fenil, dan sikloheksil (Davies, 2004).

Faktor yang mempengaruhi kemudahan putusnya ikatan antara Sn-C oleh suatu halogen atau reagen lainnya bervariasi berdasarkan gugus organiknya dan meningkat dengan urutan sebagai berikut:

Butil (Paling stabil) < propil < etil < metil < fenil < benzil < alil < CH₂CN << CH₂COOR (Paling tidak stabil) (Alama *et al.*, 2009).

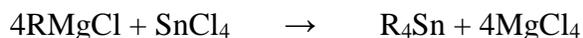
Tingkat kereaktifan senyawa organotimah(II) lebih tinggi seperti pada dialkil timah dan diaril timah sederhana sehingga dapat mengalami polimerisasi yang cepat.

Kondisi ini ditemukan pada senyawa organotimah dengan kestabilan bivalen. Pada asam lewis yang sesuai, perbedaan bilangan koordinasi dan geometri juga mungkin ditemukan pada senyawa organotimah(II) pada penggunaan orbital 5d, yaitu bentuk trigonal planar (hibridisasi sp²), tetrahedral (sp³), trigonal bipiramida (sp³d), dan oktahedral (sp³d²) (Van der Weij, 1981).

D. Sintesis Senyawa Organotimah

Senyawa seperti SnCl₄ dan triorganotimah halida umumnya digunakan sebagai material awal untuk mensintesis berbagai senyawaan organotimah. Beberapa metode yang umum digunakan diantaranya:

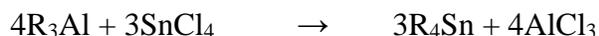
1. Metode Grignard, metode ini memerlukan kondisi reaksi yang *inert*, jauh dari nyala api secara langsung dan bersifat *in situ*. Adapun reaksi yang terjadi dapat dilihat pada persamaan reaksi berikut:



2. Metode Wurtz, persamaan reaksinya dituliskan sebagai berikut:

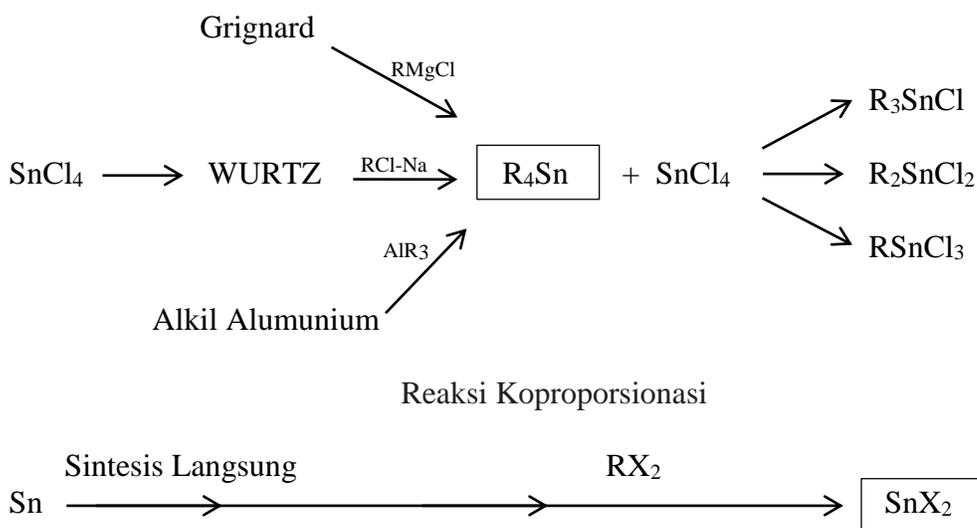


3. Metode Alkil alumunium, metode ini menggunakan reagen alkil alumunium, mulai dikenal pada awal tahun 1960-an. Adapun reaksinya dituliskan sebagai berikut:



(Cotton dan Wilkinson, 2007).

Skema reaksi sintesis senyawa organotimah ditunjukkan pada Gambar 3.



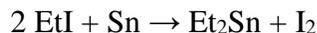
Gambar 3. Skema reaksi sintesis senyawa organotimah (Crabtree, 2005).

E. Turunan Senyawa Organotimah

Menurut Abel *et al.* (2002), ada tiga macam turunan senyawa organotimah yaitu:

1. Senyawa Organotimah Halida

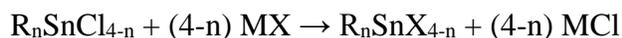
Senyawa organotimah halida memiliki rumus umum R_nSnX_{4-n} ($n=1,2$, dan 3 ; $X = Cl, Br$, dan I) yang pada umumnya berupa padatan kristalin dan sangat reaktif. Senyawa organotimah halida ini dapat disintesis secara langsung melalui reaksi logam timah baik $Sn(II)$ ataupun $Sn(IV)$ dengan alkil halida yang reaktif. Metode ini secara luas digunakan untuk pembuatan dialkiltimah dihalida. Sintesis ini ditinjau ulang oleh Murphy dan Poller melalui persamaan reaksi berikut:



Metode lain yang sering digunakan untuk pembuatan organotimah halida yaitu dengan reaksi disproporsionasi tetraalkiltimah dengan timah(IV) klorida. Caranya adalah dengan mengubah perbandingan material awal, seperti ditunjukkan pada persamaan reaksi berikut:



Senyawa organotimah klorida digunakan sebagai kloridanya dengan menggunakan logam halida lain yang sesuai seperti ditunjukkan pada persamaan reaksi berikut:



2. Senyawa Organotimah Hidroksida dan Oksida

Senyawa organotimah hidroksida dan oksida yang umumnya digunakan adalah senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida. Senyawa ini berperan sebagai material awal yang direaksikan dengan asam karboksilat menghasilkan senyawa trifeniltimah(IV) benzoat. Senyawa organotimah hidroksida dan oksida merupakan serbuk putih yang dapat larut di dalam pelarut yang sesuai, misalnya metanol dan apabila direaksikan dengan suatu ligan kuat seperti ligan karboksilat, maka gugus hidroksida ataupun oksidanya dapat tergantikan.

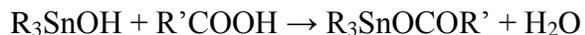
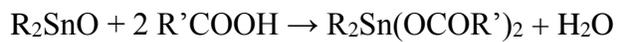
3. Senyawa Organotimah Karboksilat

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. Asam karboksilat yang sering digunakan adalah asam benzoat.

Organotimah halida digunakan sebagai material awal yang direaksikan dengan garam karboksilat dalam pelarut yang sesuai, misalnya aseton atau karbon tetraklorida akan menghasilkan senyawa organotimah karboksilat. Reaksi yang terjadi dapat dilihat pada persamaan berikut:



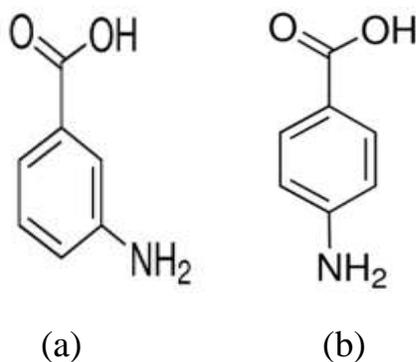
Selain itu, organotimah karboksilat juga dapat mengalami reaksi esterifikasi dengan organotimah oksida atau hidroksida melalui dehidrasi azeotropik dari reaktan dalam toluena, seperti ditunjukkan pada persamaan reaksi berikut:



F. Asam Aminobenzoat

Salah satu contoh ligan yang dapat digunakan untuk menghasilkan kompleks organotin(IV) adalah asam 3-aminobenzoat dan asam 4-aminobenzoat. Asam 3-aminobenzoat (Gambar 4a) atau lebih dikenal dengan istilah *meta-aminobenzoic acid* (MABA) merupakan serbuk berwarna putih kecoklatan dengan rumus kimia ($m-NH_2C_6H_4COOH$), titik leleh $137\text{ }^\circ\text{C}$, memiliki berat molekul 137,14 gram/mol, sedikit larut di air tapi larut baik dalam pelarut organik seperti aseton, alkohol panas, kloroform dan eter.

Asam 4-aminobenzoat (Gambar 4b) dikenal dengan *para-aminobenzoic acid* (PABA) merupakan serbuk putih keabu-abuan, titik leleh $187\text{-}189\text{ }^\circ\text{C}$, densitas 1,374 gr/mL pada suhu $25\text{ }^\circ\text{C}$, memiliki berat molekul 137,14 gram/mol dan digunakan sebagai biopestisida, agen *sunscreens* dan sintesis warna azo (Sigma-Aldrich, 2014).



Gambar 4. Struktur (a) asam 3-aminobenzoat dan (b) asam 4-aminobenzoat.

G. Aplikasi Senyawa Organotimah

Senyawa organotimah memiliki aplikasi yang luas dalam kehidupan sehari-hari, diantaranya sebagai senyawa *stabilizer* polivinilklorida, pestisida nonsistematik, katalis antioksidan, *antifouling agents* dalam cat, *stabilizer* pada plastik dan karet sintetik, *stabilizer* parfum, dan berbagai macam peralatan yang berhubungan dengan medis dan gigi (Pellerito dan Nagy, 2002).

Dalam beberapa penelitian, diketahui beberapa manfaat lain senyawa organotimah(IV) karboksilat diantaranya sebagai antijamur (Hadi *et al.*, 2008), antimikroba (Bonire *et al.*, 1985; Hadi *et al.*, 2017; Hadi *et al.*, 2018), antitumor (Mohan *et al.*, 1988; Ruan *et al.*, 2011; Hadi dan Rilyanti, 2010) *antiviral* (Singh *et al.*, 2000) antibakteri (Maiti *et al.*, 1988) dan antikorosi (Hadi *et al.*, 2015; Afriyani *et al.*, 2015). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa senyawa organotimah juga memiliki aktivitas biologi sebagai insektisida terhadap nyamuk *Anopheles* penyebab penyakit malaria (Hansch and Rajeshwar, 2008), dan sebagai agen antimalaria (Awang *et al.*, 2014; dan Pellie *et al.*, 2006).

H. Analisis Senyawa Organotimah

Pada penelitian ini, senyawa hasil yang diperoleh akan dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer IR, *UV-Vis*, ^{13}C dan ^1H *NMR* serta analisis unsur C, H dan N menggunakan *microelemental analyzer*.

1. Analisis Spektrofotometer IR

Spektrofotometer inframerah (IR) merupakan salah satu alat yang dapat digunakan untuk memberikan informasi mengenai adanya suatu gugus fungsi dengan mengukur daerah serapan radiasi inframerah pada berbagai panjang gelombang. Pada saat analisis sampel dengan IR, radiasi inframerah dengan rentang panjang gelombang dan intensitas tertentu dilewatkan terhadap sampel. Molekul-molekul senyawa pada sampel akan menyerap seluruh atau sebagian radiasi itu. Penyerapan ini berhubungan dengan adanya sejumlah vibrasi yang terkuantisasi dari atom-atom yang berikatan secara kovalen pada molekul-molekul itu. Penyerapan ini juga berhubungan dengan adanya perubahan momen dari ikatan kovalen pada saat terjadinya vibrasi. Apabila radiasi itu diserap sebagian atau seluruhnya, radiasi itu akan diteruskan. Detektor akan menangkap radiasi yang diteruskan itu dan mengukur intensitasnya.

Syarat suatu gugus fungsi dalam suatu senyawa dapat terukur pada spektra IR adalah adanya perbedaan momen dipol pada gugus tersebut. Untuk pengukuran menggunakan IR biasanya berada pada daerah bilangan gelombang $400\text{-}4500\text{ cm}^{-1}$ (Harjono, 2008).

Secara umum, spektrum serapan *IR* dapat dibagi menjadi tiga daerah:

- a. Inframerah dekat, dengan bilangan gelombang antara 14.300 hingga 4.000 cm^{-1} . Fenomena yang terjadi ialah absorpsi overtone C-H.
- b. Inframerah sedang, dengan bilangan gelombang antara 4.000 hingga 650 cm^{-1} . Fenomena yang terjadi ialah vibrasi dan rotasi.

- c. Inframerah jauh, dengan bilangan gelombang 650 hingga 200 cm^{-1} . Fenomenanya yaitu penyerapan oleh ligan atau spesi lainnya yang berenergi rendah.
- d. Dengan menggunakan analisis spektroskopi *IR* terhadap senyawa organotin karboksilat, dapat ditunjukkan adanya vibrasi ulur Sn-O pada bilangan gelombang 500 – 400 cm^{-1} dan Sn-C pada bilangan gelombang 600 – 500 cm^{-1} .

Dalam sintesis suatu senyawa organotin(IV) reaksi dapat dilihat dari perubahan spektrum IR dari senyawa awal, ligan, dan senyawa akhir. Daerah yang menjadi fokus perhatian dalam spektrumnya yaitu munculnya puncak karbonil dari senyawa akhir yang menunjukkan telah terjadinya reaksi dari senyawa awal dengan ligan asam karboksilat. Adapun beberapa serapan IR untuk senyawa trifeniltin(IV) hidroksida dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Bilangan gelombang untuk gugus fungsi yang terdapat dalam senyawa trifeniltin(IV) hidroksida

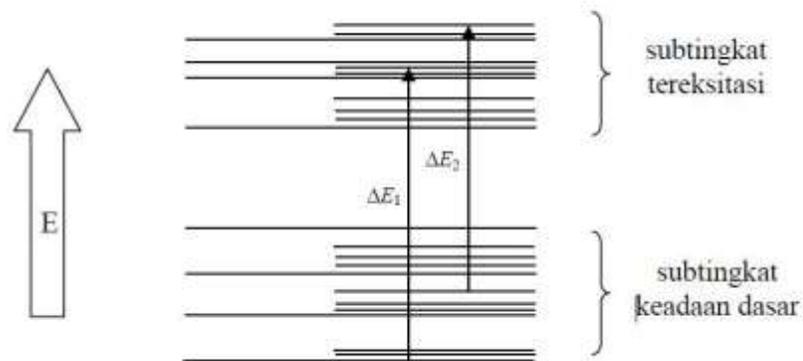
Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm^{-1})	
	$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{OH})]$	Referensi
Sn-O	720,07	800- 600
Sn-O-C	-	1250-1000
Sn-ph	1075,49	1100-1000
CO ₂ asimetri	-	1500-1400
O-H	3426,34	3100-3500
C=O	-	1760-1600
C=C aromatik	1425,97	1650-1566
C-H aromatik	3059,72	3100-3000
C-N aromatik	-	1342-1266
amina		
N-H amina	-	3500-3100

Sumber: Sudjadi (1985); Hadi dan Rilyanti (2010)

2. Analisis Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer *UV-Vis* merupakan alat yang digunakan untuk menganalisis suatu senyawa didasarkan pada transisi elektronik yang dialami senyawa tersebut sebagai akibat penyerapan radiasi sinar *ultra violet* (200-380 nm) dan *visible* (380-780 nm).

Transisi elektronik dapat terjadi dari tingkat energi keadaan dasar ke tingkat energi yang tereksitasi seperti pada Gambar 5 (Fessenden dan Fessenden, 2003).



Gambar 5. Skema transisi elektronik dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi (Fessenden dan Fessenden, 2003).

Transisi ini pada umumnya terjadi antara orbital ikatan atau pasangan elektron bebas dan orbital antiikatan. Umumnya, perbedaan energi dari berbagai transisi elektronik tersebut hanya sedikit, maka panjang gelombang absorpsinya juga berbeda sedikit sehingga spektrum yang tampak berupa pita lebar.

Panjang gelombang serapan merupakan ukuran perbedaan tingkat-tingkat energi dari orbital-orbital, agar elektron dalam ikatan sigma tereksitasi maka diperlukan energi paling tinggi dan akan memberikan serapan pada 120-200 nm. 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. Identifikasi kualitatif senyawa organik dalam daerah ini jauh lebih terbatas daripada dalam daerah inframerah, dikarenakan pita serapan pada daerah *UV-Vis* subtingkat-subtingkat terlalu lebar dan kurang terperinci. Tetapi gugus-gugus fungsional tertentu seperti karbonil, nitro, dan sistem tergabung menunjukkan puncak karakteristik dan dapat diperoleh informasi yang berguna mengenai ada tidaknya gugus tersebut dalam suatu molekul. Selain itu, analisis spektrofotometer *UV-Vis* juga dapat mengukur jumlah ikatan rangkap atau konjugasi aromatik yang terdapat di dalam suatu molekul (Day dan Underwood, 2002).

Menurut Nurissalam (2015) pada senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida terjadi transisi elektronik dari $\pi \rightarrow \pi^*$ pada panjang gelombang 204 nm dan dari $n \rightarrow \pi^*$ pada 293 nm. Gugus substituen elektronegatif pada posisi *orto* akan memberikan pergeseran $n \rightarrow \pi^*$ pada λ_{\max} yang lebih panjang dibandingkan posisi *meta* dan *para*.

3. Analisis Spektrofotometer NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*)

Spektrofotometri *NMR* (*Nuclear Magnetic Resonance*) merupakan salah satu cara analisis yang berhubungan dengan sifat magnet dari inti atom. Alat ini mempelajari tentang molekul senyawa organik maupun anorganik yang dianalisis secara spektrofotometri resonansi magnet inti sehingga diperoleh gambaran perbedaan sifat

magnet dari berbagai inti yang ada dan untuk menduga letak inti yang terdapat dalam suatu molekul (Sudjadi, 2007).

Pada umumnya, karakterisasi yang sering digunakan dalam spektrofotometri *NMR* adalah *NMR* jenis ^1H *NMR* dan ^{13}C *NMR*. Karakterisasi menggunakan ^1H *NMR* dan ^{13}C *NMR* telah menjadi alat yang paling efektif untuk menentukan struktur semua jenis senyawa. Pergeseran kimia dapat dianggap sebagai ciri bagian tertentu dari suatu struktur. Misalnya, pergeseran kimia proton dalam gugus metil sekitar 1 ppm apapun struktur bagian lainnya. Pada intensitas sinyal terintegrasi sebanding dengan jumlah inti yang relevan dengan sinyalnya. Hal ini akan sangat membantu dalam penentuan struktur, bahkan bila ^1H *NMR*, pergeseran kimia adalah satu-satunya informasi yang dihasilkan oleh spektroskopi *NMR*, nilai informasi dalam penentuan struktural senyawa organik sangat besar maknanya. Selain itu, spektroskopi *NMR* dapat memberikan informasi tambahan yakni informasi yang berkaitan dengan kopling spin-spin (Takeuchi, 2006).

4. Analisis *Microelemental Analyzer*

Analisis *Microelemental Analyzer* biasa digunakan untuk menentukan kandungan unsur penyusun dalam suatu senyawa. Unsur yang umum ditentukan seperti karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), dan sulfur (S) sehingga alat yang biasanya digunakan untuk tujuan mikroanalisis ini dikenal sebagai *CHNS microelemental analyzer*. 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).

Prinsip dasar dari *microelemental analyzer* yaitu sampel dibakar pada suhu tinggi. Kemudian 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 sehingga kemurnian suatu sampel dapat ditentukan (Caprette, 2007).

I. Malaria

Malaria merupakan jenis penyakit yang disebabkan oleh parasit *P. falciparum*, yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi *P. falciparum*. Dalam tubuh manusia *P. falciparum* berkembang biak dihati, kemudian menginfeksi sel-sel darah merah (eritrosit). Beberapa gejala penyakit malaria dapat berupa demam yang terjadi secara periodik, anemia, pembesaran limpa, dan berbagai gejala lainnya yang dikarenakan pengaruh parasit ini pada beberapa organ tubuh misalnya otak, hati, dan ginjal (WHO, 2012).

Munculnya resistensi terhadap obat antimalaria seperti klorokuin yang dipakai pada pengobatan malaria menimbulkan banyak masalah pada program pengobatan malaria. Seiring dengan belum berhasilnya upaya untuk menemukan vaksin malaria yang ideal, maka aktivitas riset penelitian yang bertujuan untuk mengidentifikasi penemuan obat

baru menjadi tujuan utama dalam upaya penanggulangan malaria. Hal ini yang menyebabkan pencarian senyawa baru sebagai obat antimalaria baik dari bahan alam maupun hasil sintesis logam terus dilakukan (Burke, 2003 dan Sjafruddin, 2004).

J. Parasit Malaria

Penyakit malaria disebabkan oleh protozoa yang terdiri dari empat jenis spesies yaitu *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 parasit malaria tersebut, parasit jenis *P. falciparum* merupakan penyebab infeksi terbesar bahkan dapat menyebabkan kematian (Harijanto dkk., 2010).

Infeksi *P. falciparum* dapat menyebabkan malaria serebral yang selanjutnya dapat mengakibatkan kebingungan mental, kejang, dan koma. Prognosis untuk infeksi *P. falciparum* lebih buruk dan dapat berakhir dengan kematian dalam 24 jam sekiranya tidak ditangani dengan cepat dan tepat (Medical Disability Guidelines, 2009).

K. Nyamuk *Anopheles* sp

Nyamuk *Anopheles* sp merupakan jenis nyamuk yang mampu menyebabkan penyakit malaria. Di dunia, sedikitnya terdapat sekitar 20 spesies *Anopheles* yang menjadi penular malaria, 17 spesies diantaranya terdapat di Indonesia. Nyamuk penyebab malaria ini pada umumnya menggigit manusia pada malam hari, penularan akan lebih intensif terjadi di daerah dimana nyamuk dapat hidup dalam waktu lama

(memungkinkan *plasmodium* dapat berkembang menjadi infeksi di dalam tubuh nyamuk) dan nyamuk lebih menyukai darah manusia dibandingkan darah hewan.

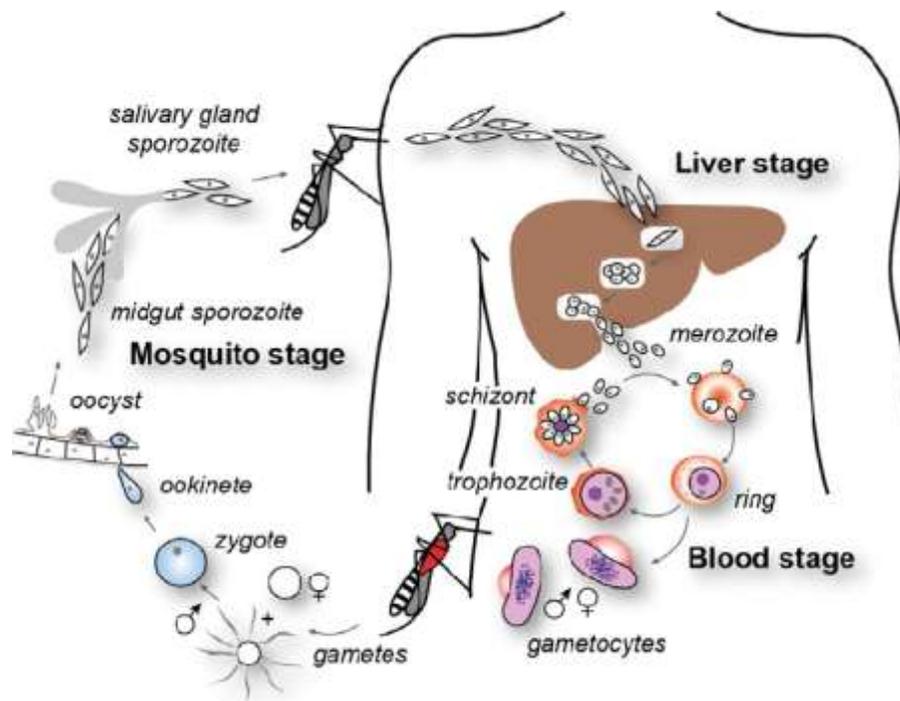
Adapun klasifikasi nyamuk *Anopheles* sp secara umum seperti berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Arthropoda</i>
Kelas	: <i>Insecta</i>
Ordo	: <i>Diptera</i>
Famili	: <i>Culicidae</i>
Genus	: <i>Anopheles</i>
Spesies	: <i>An. Sundaicus</i>

(Soedarto, 2011).

L. Siklus Hidup Plasmodium

Parasit malaria (*P. falciparum*) mempunyai dua siklus daur hidup, yaitu pada tubuh manusia dan didalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina (Soedarto, 2011). Siklus yang terjadi pada tubuh manusia disebut siklus skizogoni (siklus aseksual) dan siklus yang terjadi pada tubuh nyamuk disebut siklus sporogoni (siklus seksual). Secara umum, siklus hidup dari parasit *P. falciparum* dijelaskan dalam Gambar 6.



Gambar 6. Siklus Hidup Parasit *P. falciparum* (Cowman *et al.*, 2012).

1. Siklus *Plasmodium* didalam Tubuh Manusia

Pada waktu nyamuk *Anopheles* sp menghisap darah manusia, sporozoit yang berada pada kelenjar ludah nyamuk *Anopheles* masuk kedalam aliran darah selama kurang lebih 30 menit. Setelah itu sporozoit tersebut menuju ke hati, menembus hepatosit dan menjadi trophozoit. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000 sampai 30.000 merozoit hati. Siklus ini disebut siklus eksoeritrositik yang berlangsung selama 9-16 hari. Pada parasit *P. falciparum* dan *P. malariae* siklus skizogoni berlangsung lebih cepat sedangkan pada parasit *P. vivax* dan *P. ovale* siklus ada yang cepat dan ada yang lambat. Sebagian trophozoit hati tidak langsung berkembang menjadi skizon, akan tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut bentuk hipnozoit. Bentuk hipnozoit dapat tinggal didalam sel hati selama berbulan-bulan bahkan sampai

bertahun-tahun yang pada suatu saat apabila penderita mengalami penurunan imunitas tubuh, maka parasit menjadi aktif sehingga menimbulkan gejala malaria muncul.

2. Siklus *Plasmodium* didalam Tubuh Nyamuk *Anopheles* sp.

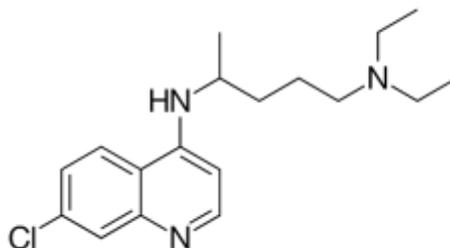
Apabila nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah yang mengandung gematosit, didalam tubuh nyamuk gematosit akan membesar ukurannya dan meninggalkan eritrosit. Pada tahap gamatogenesis ini, mikrogamet akan mengalami eksflagelasi dan diikuti fertilasi makrogametosit. Sesudah terbentuknya ookinet, parasit menembus dinding sel usus, selanjutnya parasit berkembang menjadi ookista. Setelah ookista pecah, sporozoit akan memasuki homokel dan pindah menuju kelenjar ludah. Dengan kemampuan Bergeraknya, sporozoit infeksi segera menginvasi sel-sel dan keluar dari kelenjar ludah. Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk kedalam tubuh sampai timbulnya gejala klinis berupa demam. Lama masa inkubasi bervariasi tergantung spesies *plasmodium*. Masa prapaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai parasit dapat dideteksi dalam darah dengan pemeriksaan mikroskopik.

M. Senyawa Aktif Antimalaria

Antimalaria merupakan kemampuan suatu senyawa 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 hingga saat ini telah berhasil disintesis oleh para peneliti baik yang berasal dari alam maupun dari senyawa kompleks logam dan dapat menjadi obat yang mampu mengurangi penyebaran penyakit malaria. Salah satu

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).

Saat ini banyak peneliti kimia koordinasi anorganik yang juga berupaya untuk menemukan senyawa aktif antimalaria yang berasal dari kompleks logam (Wasi and Singh, 1987). Hal ini dilakukan dalam upaya untuk menekan tingkat penyebaran penyakit malaria. Salah satu contoh senyawa kompleks logam yang telah banyak digunakan sebagai obat antimalaria adalah klorokuin dan quinolin. Struktur dari senyawa klorokuin dapat dilihat seperti pada Gambar 7.



Gambar 7. Struktur klorokuin (Khalil *et.al.*, 2011).

Akan tetapi, semenjak dua dekade terakhir penggunaan klorokuin sebagai pengobatan antimalaria dibatasi. Hal ini dikarenakan terjadi resistensi dari *P. falciparum* terhadap obat-obat antimalaria seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin sehingga menyebabkan penyakit ini sulit dikontrol. White (2004) menyatakan bahwa proses pengobatan yang tidak lengkap juga merupakan salah satu penyebab *P. falciparum* menjadi resisten. Selain itu, variabel lain yang juga berpengaruh dalam meningkatkan resistensi yaitu apabila jenis obat yang digunakan

hanya satu jenis saja sehingga *P. falciparum* akan beradaptasi dan akhirnya menjadi resisten.

Para peneliti hingga saat ini masih berusaha untuk meneliti dan memastikan mengenai mekanisme pengobatan antimalaria. Mekanisme penghambatan obat-obat tersebut terhadap penyakit malaria didasarkan pada kemampuannya untuk membentuk kompleks yang kuat dengan hematin dan menghambat pembentukan hemozoin yang terakumulasi pada vakuola pencernaan parasit malaria. Apabila pembentukan hemozoin terhambat, maka parasit tidak akan dapat menerima makanan dan akhirnya mati (Tilley *et al.*, 2001).

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).

Untuk menentukan tingkat keefektifan senyawa antimalaria, kita dapat menggunakan nilai 50 *inhibitor concentration* (IC₅₀). Nilai IC₅₀ didefinisikan sebagai konsentrasi dari senyawa yang menghasilkan penghambatan 50%. Data konsentrasi ini dapat dihitung secara regresi linier menggunakan persamaan $y = bx + a$ dimana y adalah 0,5 (probit 50%) pada persamaan sehingga dapat ditentukan x (nilai IC₅₀) dari masing-masing sampel uji. Nilai IC₅₀ inilah yang digunakan untuk menentukan

potensial atau tidaknya suatu senyawa sebagai antimalaria. Dalam upaya penemuan obat antimalaria yang lebih efektif, klorokuin yang telah dikenal sebagai obat antimalaria sering digunakan sebagai kontrol positif untuk membandingkan sifat antimalaria senyawa baru dengan klorokuin. Apabila senyawa hasil sintesis memiliki nilai IC_{50} lebih kecil dari nilai IC_{50} klorokuin, maka dapat dikatakan senyawa tersebut berpotensi sebagai antimalarial. Selain itu, kemampuan suatu senyawa sebagai antimalaria juga dapat dilihat pada nilai IC_{50} yang dimiliki oleh senyawa tersebut. Adapun penggolongan sifat antimalaria yang didasarkan pada nilai IC_{50} dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Data Sifat Antimalaria

Nilai IC_{50}	Sifat Antimalaria
<5 $\mu\text{g/mL}$	Sangat aktif
5 $\mu\text{g/mL}$ - 50 $\mu\text{g/mL}$	Aktif
50 $\mu\text{g/mL}$ – 100 $\mu\text{g/mL}$	Kurang aktif
>100 $\mu\text{g/mL}$	Tidak aktif

Sumber: Widyawaruyanti (2014)

N. Mekanisme Obat Antimalaria

Klorokuin merupakan obat antimalaria yang paling luas penggunaannya karena mudah diperoleh, murah, dan sedikit memiliki efek samping. Akan tetapi, saat ini klorokuin tidak dianjurkan untuk pengobatan antimalaria karena menyebabkan resistensi. Resistensi ini terus meluas bahkan diseluruh provinsi di Indonesia. Berdasarkan pedoman WHO, apabila ditemukan resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin di suatu daerah > 25%, maka dianjurkan untuk tidak lagi menggunakannya

sebagai antimalaria, kecuali dikombinasikan dengan obat antimalaria lain (Acang, 2002).

Efektivitas kerja klorokuin cenderung terbatas pada saat parasit malaria berada dalam tahap eritrositik. Beberapa fakta menunjukkan bahwa klorokuin bekerja di dalam vakuola makanan dari suatu parasit plasmodium (Ginsburg *et al.*, 1998 dan Ginsburg *et al.*, 1999). Kemudian, apabila terjadi degradasi hemoglobin didalam vakuola makanan maka akan dihasilkan heme sebagai produk. Pada tubuh parasit terdapat enzim yang penting seperti *aspartic* protease yang dikenal dengan istilah plasmepsin yang secara *in vitro* maupun *in vivo* berperan untuk menginisiasi degradasi hemoglobin (Liu *et al.*, 2005 dan Kublin *et al.*, 2003).

Untuk memastikan mekanisme kerja dari obat antimalaria dalam menekan pertumbuhan parasit, para peneliti melakukan percobaan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Suatu agen antimalaria seperti klorokuin dapat bekerja dengan cara mengikat cincin feriprotoporfirin IX suatu hematin yang merupakan hasil metabolisme hemoglobin didalam parasit. Ikatan kompleks feriprotoporfirin IX dengan klorokuin ini bersifat melisiskan membran parasit sehingga mati (Kublin *et al.*, 2003).

Konsentrasi sitotoksik dari klorokuin pada vakuola pencernaan juga dapat menghambat pembentukan hemozoin pada eritrosit sehingga parasit tersebut tidak dapat menerima makanan dan akhirnya mati (Chinappi *et al.*, 2010). Secara umum, mekanisme kerja dari senyawa klorokuin sebagai agen antimalaria ini dapat dijadikan acuan untuk mengetahui mekanisme kerja obat antimalaria lainnya karena umumnya setiap obat antimalaria memiliki mekanisme kerja yang mirip atau hampir

sama dengan senyawa klorokuin, sehingga untuk pengujian antimalaria secara *in vitro*, klorokuin dapat digunakan sebagai pembanding atau kontrol positif didalam percobaan.

III. METODE PENELITIAN

A. Waktu dan Tempat

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Oktober 2018 sampai April 2019 di Laboratorium Kimia Anorganik-Fisik, Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Lampung. Analisis senyawa telah dilakukan menggunakan Spektrofotometer IR di Laboratorium Instrumentasi FMIPA Terpadu Universitas Islam Indonesia. Analisis spektrofotometer *UV-Vis* di Laboratorium Kimia Analitik, FMIPA Universitas Lampung. Analisis unsur menggunakan *Microelemental Analyzer* dan spektrofotometer *NMR* telah dilakukan di *College of Pharmacy, Oregon State University, USA*. Uji antimalaria/ antiplasmodia secara *in vitro* dilakukan di *Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga*.

B. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas dalam laboratorium, satu set alat refluks, neraca analitik, tabung *falcon*, termometer, kertas saring *Whattman* No. 42, corong *Buchner*, desikator, *hot plate stirrer*, spektrofotometer *IR Bruker VERTEX 70*, *UV-Vis Shimadzu UV-245*, *NMR Bruker*

AV 600 MHz (600 MHz untuk ^1H dan 150 MHz untuk ^{13}C) dan *microelementer analyzer Fision EA 1108*.

Bahan – bahan yang digunakan adalah senyawa trifeniltimah(IV) klorida, asam 3-aminobenzoat, asam 4-aminobenzoat, NaOH, DMSO ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$), aquades, aquabides, metanol, RPMI (*Rosewell Parla Memorial Institute*) 1640, hematokrit 5%, serum darah manusia, pewarna giemsa, dan parasit *P. falciparum*.

C. Prosedur Penelitian

Prosedur untuk sintesis senyawa trifeniltimah(IV) benzoat yang digunakan dalam penelitian ini, didasarkan pada prosedur yang telah dilakukan sebelumnya (Hadi *et al.*, 2008; Hadi and Rilyanti, 2010; Hadi *et al.*, 2012) yang merupakan hasil adopsi dari prosedur yang dilakukan oleh Szorcsik *et al.* (2002).

1. Sintesis Senyawa Awal Trifeniltimah(IV) hidroksida

Senyawa trifeniltimah(IV) klorida [$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SnCl}$] sebanyak 1,155 gram (0,003 mol) direaksikan dengan 0,12 gram NaOH (0,003 mol) (perbandingan mol 1:1) (Perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 2). Gugus OH pada NaOH akan menggantikan gugus Cl untuk menjadi trifeniltimah(IV) hidroksida. Kedua senyawa dilarutkan dalam pelarut metanol 50 mL menggunakan *hot plate stirrer* selama 1 jam pada suhu 60 °C. Endapan yang dihasilkan disaring dengan kertas saring *Whatman* No. 42 menggunakan corong *Buchner* dan dinetralkan dengan akuabides dan metanol. Setelah itu, endapan disimpan dalam desikator hingga endapan mengering

dan menghasilkan kristal $[(C_6H_5)_3SnOH]$. Hasil yang diperoleh dikarakterisasi dengan spektrofotometer IR, *UV-Vis*, dan *microelemental analyzer*.

2. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat $[(C_6H_5)_3Sn(m-C_6H_4(NH_2)COO)]$

Senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida atau $(C_6H_5)_3SnOH$ sebanyak 1,10105 gram direaksikan dengan ligan asam 3-aminobenzoat ($m-C_6H_4NH_2COOH$) sebanyak 0,4152 gram dengan perbandingan mol 1:1 dalam 30 mL pelarut metanol dan direfluks selama 4 jam dengan pemanasan pada suhu 60 °C. Setelah direfluks, metanol diuapkan dengan cara memasukkan produk hasil sintesis ke dalam botol vial yang ditutup menggunakan aluminium foil yang telah dilubangi agar metanol dapat menguap dan memasukkannya dalam desikator sampai diperoleh kristal kering. Kristal hasil sintesis kemudian dikarakterisasi dengan spektrofotometer IR, *microelementer analyzer*, spektrofotometer NMR, dan spektrofotometer *UV-Vis* yang diukur pada panjang gelombang 190-380 nm (Sudjadi,1985), serta diuji bioaktivitas antimalaria terhadap parasit *P. falciparum*.

3. Sintesis Senyawa Trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat $[(C_6H_5)_3Sn(p-C_6H_4(NH_2)COO)]$

Senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida atau $[(C_6H_5)_3SnOH]$ sebanyak 1,10105 gram direaksikan dengan ligan asam 4-aminobenzoat $[(C_6H_4(COOH)NH_2)]$ sebanyak 0,4152 gram dengan perbandingan mol 1:1 dalam 30 mL pelarut metanol *p.a.* dan direfluks dalam waktu 4 jam dengan pemanasan pada suhu 60 °C. Setelah reaksi

berlangsung sempurna, metanol *p.a.* diuapkan dengan cara memasukan produk hasil sintesis ke dalam botol vial dan ditutup dengan menggunakan alumunium foil yang telah dilubangi agar metanol dapat menguap, lalu disimpan di dalam desikator sampai diperoleh kristal kering. Selanjutnya, kristal hasil sintesis yang diperoleh tersebut 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*

Pengujian aktivitas senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat sebagai antimalaria terhadap parasit *P. falciparum* yang sensitif terhadap klorokuin, dilakukan dengan melarutkan senyawa uji tersebut dalam pelarut DMSO kemudian dibuat variasi pengenceran dalam media RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*), sampai diperoleh konsentrasi akhir sebesar 10 µg/mL, 1 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,01 µg/mL, dan 0,001 µg/mL. Kemudian, pada larutan senyawa uji ditambahkan suspensi parasit dengan kadar parasitemia $\pm 1\%$ dan hematokrit 5%. Inokulum ini disiapkan dengan cara menghangatkan parasit *P. falciparum* didalam inkubator pada suhu 37 °C selama 15 menit sampai mencair, kemudian diambil sebanyak ± 5 mL dimasukkan ke dalam tabung *falcon* dan di sentrifugasi dengan kecepatan 1500 rpm selama 5 menit. Sebanyak 4,5 mL supernatan dibuang sehingga diperkirakan terdapat 5% sel darah terinfeksi parasit dan 5% hematokrit. Dalam pengujian ini, DMSO yang ditambahkan suspensi parasit digunakan sebagai kontrol

negatif dan klorokuin digunakan sebagai kontrol positif. Selanjutnya, kultur diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37 °C. Kultur kemudian dipanen dan dibuat sediaan lapisan tipis darah dengan pewarna giemsa 20%. Kemudian, dihitung persen parasitemia dan persen penghambatan pertumbuhan *P. falciparum* dengan menghitung jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit di bawah mikroskop.

5. Analisis Data

Data persen penghambatan atau persen inhibisi dianalisis menggunakan analisis probit log antara konsentrasi uji terhadap persen penghambatan untuk mengetahui nilai 50% *inhibitory concentration* (IC₅₀) dari masing-masing senyawa uji. Nilai IC₅₀ didefinisikan sebagai konsentrasi dari senyawa yang menghasilkan penghambatan 50% dibandingkan secara relatif terhadap kontrol yang tidak diberi perlakuan. Jumlah total parasitaemia dihitung sebagai jumlah parasit yang terlihat dibagi dengan jumlah total eritrosit dikalikan 100% dan dirumuskan sebagai berikut:

$$\% \text{ parasitaemia} = \frac{\text{Jumlah parasit yang terlihat}}{\text{Jumlah total eritrosit}} \times 100\%$$

Dari nilai % parasitemia dapat diketahui % pertumbuhan dari parasit dengan menghitung selisih % parasitaemia pada pengamatan 48 jam dengan % parasitaemia pada 0 jam (D0), sesuai dengan rumus berikut:

$$\% \text{ pertumbuhan} = \% \text{ parasitaemia 48 jam} - \% \text{ parasitaemia 0 jam}$$

Persentase penghambatan dihitung dengan cara membandingkan antara parasitaemia pada larutan uji dengan parasitaemia kontrol dan dirumuskan sebagai berikut:

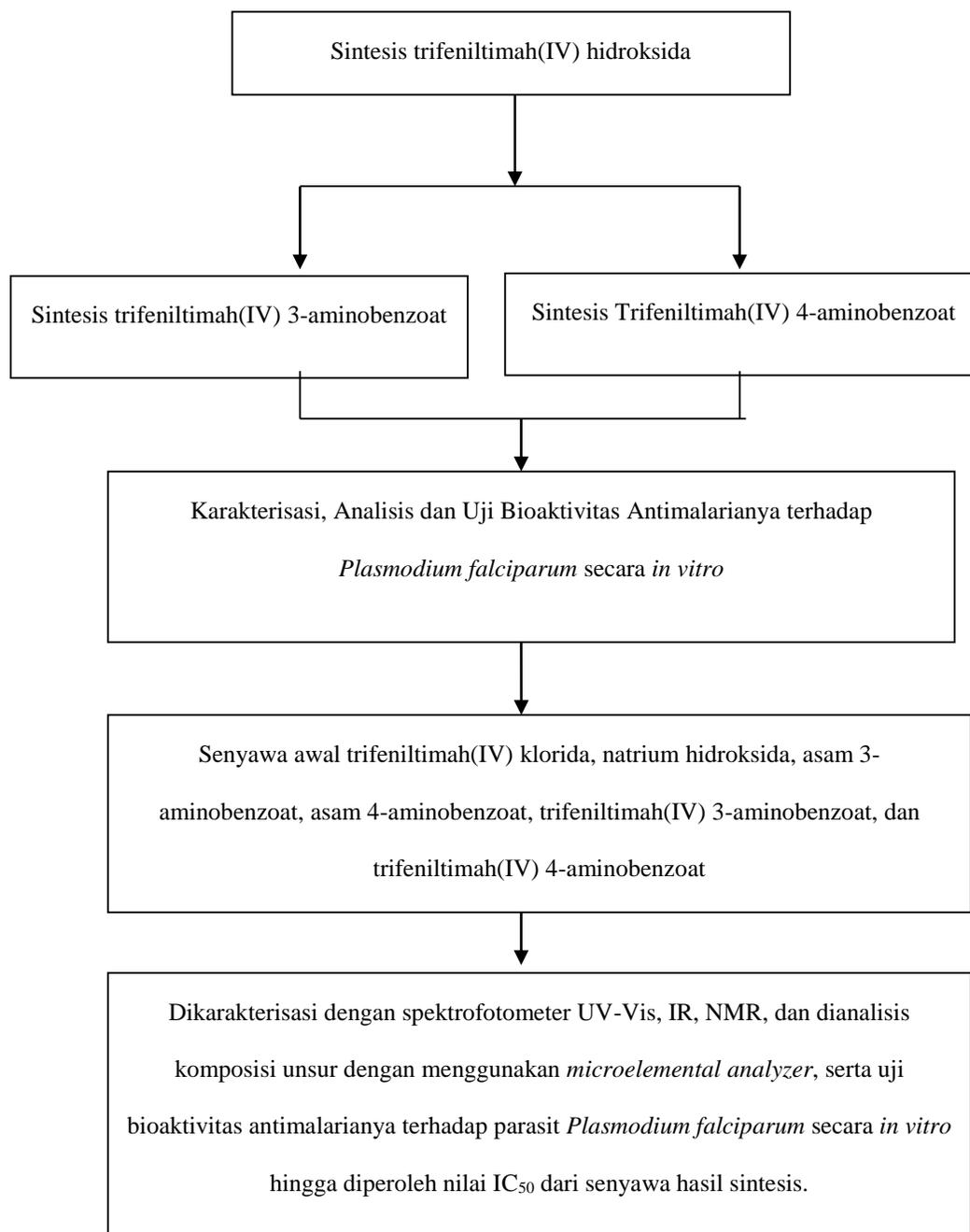
$$\% \text{ Penghambatan} = 100\% - \left[\left(\frac{X_u}{X_k} \right) \times 100\% \right]$$

Keterangan :

X_u = % pertumbuhan pada larutan uji

X_k = % pertumbuhan pada kontrol negatif

Pada penelitian ini, data-data % penghambatan yang telah diperoleh selanjutnya diolah lebih lanjut menggunakan *software SPSS* untuk mendapatkan kurva Analisis Probit Log terhadap Konsentrasi dan persamaan regresi linearnya. Kemudian, nilai IC_{50} ditentukan dengan memasukkan nilai $y = 0,5$ (Probit 50%) ke dalam persamaan regresi linear $y = bx + a$, sehingga nilai x dapat diperoleh sebagai nilai IC_{50} . Secara keseluruhan, skema lengkap tahap penelitian dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Skema Lengkap Tahap Penelitian.

V. SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Hasil sintesis senyawa trifeniltimah(IV) hidroksida, trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat diperoleh berupa padatan berwarna putih dengan rendemen masing-masing sebesar 91,73%, 88,81% dan 89,37%.
2. Hasil karakterisasi senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat menggunakan spektrofotometer IR menunjukkan adanya serapan Sn-O-C masing-masing pada $1264,65\text{ cm}^{-1}$ dan $1127,32\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan bahwa atom pusat Sn telah berikatan sempurna dengan ligan (asam aminobenzoat) melalui gugus O.
3. Hasil karakterisasi senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat menggunakan spektrofotometer *UV-Vis* menunjukkan adanya transisi elektronik $\pi-\pi^*$ pada λ_{maks} masing-masing pada 206 nm dan 203 nm yang berasal dari ikatan konjugasi gugus fenil serta transisi $n-\pi^*$ pada λ_{maks} 304 nm dan 287 nm yang berasal dari elektron yang tidak berpasangan pada atom O yang terdapat pada ligan asam aminobenzoat.

4. Senyawa hasil sintesis telah divalidasi kemurniannya dengan menggunakan karakterisasi IR, *UV-Vis*, *NMR*, dan *Microelemental Analyzer* yang menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah murni.
5. Uji pendahuluan aktivitas antimalaria secara *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat memiliki nilai IC_{50} sebesar 0,27 $\mu\text{g/mL}$ dan 0,64 $\mu\text{g/mL}$.
6. Senyawa trifeniltimah(IV) 3-aminobenzoat dan trifeniltimah(IV) 4-aminobenzoat termasuk senyawa yang sangat aktif sebagai antimalaria karena memiliki nilai $IC_{50} < 5 \mu\text{g/mL}$, namun aktivitas antimalaria dari kedua senyawa tersebut tidak seefektif kloroquin dengan nilai IC_{50} lebih kecil yaitu 0,002 $\mu\text{g/mL}$.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, maka saran untuk penelitian selanjutnya yaitu dimasukkan perhitungan koefisien ekstingsi molar untuk memastikan senyawa hasil sintesis memiliki daerah serapan *UV-Vis* yang sesuai dengan referensi untuk senyawa kompleks organotimah serta dilakukan modifikasi senyawa kompleks organotimah dengan substituen ligan lainnya untuk mengetahui pengaruh aktivitas antimalaria dari posisi dan jenis substituen ligan senyawa organotimah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abel, E.W., G. Wilkinson, and F. G. A. Stone. 2002. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*. International Tin Research Institute. Publication No. 618, Pergamon Press.
- Acang, N. 2002. Kasus Malaria Resisten Klorokuin. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 52(11): 383-389
- Afriyani, H., S. Hadi, H. I. Qudus., H. Kurniasiah., M. Nurissalam., and B. Iswantoro. 2015. The Synthesis, Characterization and Comparative Anticorrosion Study of Some Organotin(IV) 4-Chlorobenzoate. *Oriental Journal of Chemistry*. 31: 2377-2383.
- Alama, A., B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore. 2009. Organometallic Compounds in Oncology: Implications of Novel Organotins as Antitumor Agents. *Drug Discovery Today Press*. 14: 500–508.
- Ashenhurst, J. 2018. Understanding Ortho, Para, and Meta Directors. *Article*. www.masterorganicchemistry.com/2018/02/02/. Diakses pada 21 Mei 2019 pukul 04.07 WIB.
- Awang, N., H. Jumat., S. A. Ishak., N. F. Kamaludin. 2014. Evaluation of the *Ex Vivo* Antimalarial Activity of Organotin(IV) Ethylphenyldithiocarbamate on Erythrocytes Infected With *Plasmodium berghei* Nk 65. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 17(6): 836-842.
- Bakirdere, S. 2013. *Speciation Studies in Soil, Sediment, and Environmental Samples*. Taylor and Francis Group, LLC. France. Hal 577.
- Bharti, S. K. and S. K. Singh. 2009. Metal Based Drugs: Current Use and Future Potential. *Der Pharmacia Lettre*. 1 (2): 39-51.
- 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.
- Burke E., J. Deasy, R. Hasson, R. Mc Cormack, V. Randhawa, and P. Walsh. 2003. Antimalarial Drug from Nature. *Journal Trinity Student Medical*. 4: 1-8.

- Caprette, D.R. 2007. *Using a Counting Chamber*. Lab Guides Rice University. Texas.
- Chinappi, M., A. Via, P. Marcatili, and A. Tramontano. 2010. *On The Mechanism of Chloroquine Resistance In Plasmodium falciparum*. PLoS ONE 5(11) : 1-12.
- Costech Analytical Technologies. 2011. *Elemental Combustion System CHNS*. <http://costechanalytical.com/>. Diakses pada 10 Oktober 2018.
- Cotton, F. A. dan G. Wilkinson. 1989. *Advance Inorganic chemistry : A Comprehensive Text*. Interscience Publications. New York. 1121 Halaman.
- Cotton, F. A. dan G. Wilkinson. 2007. *Kimia Anorganik Dasar*. Alih bahasa oleh: S. Suharto. Penerbit UI Press. Jakarta. Halaman 403-405.
- Cowman, A.F., D. Berry and J. Baum. (2012). The Cellular and Molecular Basis For Malaria Parasite Invasion of The Human Red Blood Cell. *The Journal of Cell Biology*. 198(6): 961-971.
- Crabtree, R.H. 2005. *The Organometallic Chemistry of The Transition Metals Fourth Edition*. Willey-Interscience. John Willey and Sons, Inc Publications. Canada.
- Davies, A.G. 2004. *Organotin Chemistry*. VCH Weinheim. Germany. 421 Halaman.
- Day, R.A. dan A.L. Underwood. 1998. *Analisis Kimia Kuantitatif Edisi Keenam*. Alih bahasa A.H. Pudjaatmaka. Erlangga. Jakarta. 679 Halaman.
- Delgado, I. F., V.G. Viana, M. Sarpa and F.J. Paumgarten. 2009. Postnatal Development and Resistance to Plasmodium yoelii Infection of Mice Prenatally Exposed to Triphenyltin Hydroxide. *Environmental Toxicology Journal*. 24: 629-635.
- Departemen Kesehatan RI. 2007. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 044/Menkes/SK/I/2007 Tentang Pedoman Pengobatan Malaria*. Menteri Kesehatan Indonesia. Jakarta.
- Deshpande, S. and B. Kupast. 2016. 4-aminoquinoline : An Overview of Antimalarial Chemotherapy. *Medicinal Journal Chemistry*. 6:1-11.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2016. *Profil Kesehatan Provinsi Lampung*. Dinas Kesehatan. Lampung.
- Fessenden, R.J. dan J.S. Fessenden. 2003. *Kimia Organik Dasar Edisi Ketiga Jilid 1*. Terjemahan oleh A.H. Pudjaatmaka. Erlangga. Jakarta. 590 Halaman.

- Ginsburg H., S.A. Ward, and P.G. Bray. 1999. An Integrated Model of Klorokuin Action. *Parasitology Today*. 15: 357–360.
- Ginsburg H., O. Famin, J. Zhang, and M. Krugliak. 1998. Inhibition of Glutathione-Dependent Degradation of Heme by Klorokuin and Amodiaquine as a Possible Basis for Their Antimalarial Mode of Action. *Biochemistry Pharmacology*. 56: 1305–1313.
- Hadi, S., B. Irawan and Efri. 2008. The Antifungal Activity Test Of Some Organotimah(IV) Carboxylates. *Journal of Applied Sciences*. Res. 4 (11): 1521-1525.
- Hadi, S. and M. Rilyanti. 2010. Synthesis and In Vitro Anticancer Activity Of Some Organotin(IV) Benzoat 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) Benzoat Derivatives Against Leukemic Cancer Cell, L-1210. *Indonesian Journal of Chemistry*. 12 (2): 172-177.
- Hadi, S., H. Afriyani., W. D. Anggraini., H. I. Qudus., and T. Suhartati. 2015. Synthesis and Potency Study of Some Dibutyl(IV) Dinitrobenzoat Compounds as Corrosion Inhibitor for Mild Steel HRP in DMSO-HCl Solution. *Asian Journal of Chemistry*. 27 (4): 1509-1512.
- Hadi, S., Annisa., T. Suhartati., and Yandri. 2017. Antibacterial Activity of Diphenyltin(IV) and Triphenyltin(IV) 3-Chlorobenzoate Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus subtilis*. *Oriental Journal of Chemistry*. 33 (3): 1133-1139.
- Hadi, S., E. Hermawati., Noviany., T. Suhartati., and Yandri. 2018. Antibacterial Activity Test of Diphenyltin(IV) Dibenzoate and Triphenyltin(IV) Benzoate Compounds Against *Bacillus subtilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Science Journal*. 20 (1): 113-119.
- Hansch, C. and P.V. Rajeshwar. 2008. Larvicidal Activities of Some Organotin Compounds on Mosquito Larvae: A QSAR Study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 44: 260-273.
- Harijanto, P.N., Nugroho, Agung, dan Gunawan. 2010. *Malaria dari Molekuler ke Klinis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Harjono, S. 2008. *Kimia Dasar*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.

- Iqbal, H., S. Ali, and S. Shahzadi. 2015. Antituberculosis Study of Organotin(IV) Complexes: A Review. *Chemistry Journal*. 06: 1-12.
- Itoh, N., A. Sato., T. Yamazaki., M. Numata., and A. Takatsu. 2013. Determination of The Carbon, Hydrogen, and Nitrogen Contents of Alanine and Their Uncertainties Using the Certified Reference Material L-Alanine. *Analytical Sciences*. (29): 1209-1212.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Pedoman Pengendalian Vektor Malaria*. Menteri Kesehatan Indonesia. Jakarta.
- Khalil, I.F., M. Alifrangis, C. Recke, L.C. Hoegberg, A. Ronn, I.C. Bygbjerg, and C. Koch. Development of ELISA-Based Methods to Measure The Anti-Malarial Drug Chloroquine In Plasma and In Pharmaceutical Formulations. *Malaria Journal*. 10(249): 1-7.
- Kublin J.G., J. F. Cortese, E. M. Njunju, R. A. Mukadama, J. J. Wirima, P. N. Kazembe, A. A. Djimde, B. Kouriba, and C. V. Plowe. 2003. Reemergence of Chloroquine-Sensitive *Plasmodium falciparum* Malaria after Cessation of Chloroquine Use in Malawi. *Journal Infectious Diseases*. 187: 1870– 1875.
- Liu J., I.Y. Gluzman, M.E. Drew, and D.E. Goldberg. 2005. The Role of *Plasmodium falciparum* Food Vacuole Plasmepsin. *The Journal of Biological chemistry*. 280 (2): 1432-1437.
- Maiti, A., A. K. Guha, and S. Ghosh. 1988. Ligational Behavior of Two Biologically Actives N-S Donors Toward Oxovanadium(IV) Ion and Potentiation of Their Antibacterial Activities by Chelation to. *Journal Inorganica Biochemistry*. 33: 57-65.
- Medical Disability Guidelines. 2009. *Malaria Prognosis*. <http://www.mdguidelines.com/malaria/prognosis>. Diakses pada 20 Oktober 2018.
- Mohan, M., A. Agarwal, and N. K. Jha. 1988. Synthesis, Characterization, and Antitumor Properties of Some Metal Complexes of 2,6-diacetylpyridine bis(N4- azacyclic thiosemicarbazones). *Journal Inorganica Biochemistry*. 34: 41-54.
- Muti'ah, R. 2010. *Penyakit Malaria dan Mekanisme Kerja Obat-obat Antimalaria*. Alchemy, Vol 2 No.1 hal. 80-91. UIN Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Nurhayati. 2008. Metode Penentuan Resistensi Plasmodium Vivax Terhadap Klorokuin. *Majalah Kedokteran Andalas*. No.2. Vol.32 Juli-Desember. Universitas Andalas. Padang.

- Nurissalam, M. 2015. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Trifeniltimah(IV) Klorobenzoat Sebagai Antikorosi pada Baja Lunak (*Tesis*). Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Nurtia, N. E. 2011. Pengaruh Pasar Timah Indonesia (Inatin) Terhadap Posisi Tawar Timah Indonesia. *Bappebti Annual Report (Bappebti Kementerian Dagang Republik Indonesia)*.
- Pellie, M., G.G. Lobbia, M. Mancini, R. Spagna and C. Santini, 2006. Synthesis and Characterization of New Organotimah(IV) Complexes with Polyfunctional Ligands. *Journal Organometallic Chemistry*. 691: 1615-1621.
- 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 Review*. 224: 111 – 150.
- Petrucci, R.H., W.S. Harwood, F.G. Herring, J.D. Madura. 2011. *Kimia Dasar Prinsip-prinsip dan Aplikasi Modern*. Erlangga. Jakarta. 166 Halaman.
- Pradines, B., E. Orlandi-Pradines, M. Henry, H. Bogreau, T. Fusai, J. Mosnier, E. Baret, C. Durand, H. Bouchiba, K. Penhoat, and C. Rogier. 2005. Metallocenes and Malaria: A New Therapeutic Approach. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. **63** (4): 284-294.
- Prudhomme, J., E. Mc Daniel, N. Ponts, S. Bertani, W. Fenical, P. Jensen, and K. Roch. 2008. Marine Actinomycetes: A New Source of Compounds against the Human Malaria Parasite. *PLoS One Jour*. 3(6): 1-3.
- Rehman, Z., N. Muhammad, S. Ali, I.S. Butler, and A. Meetsma. 2011. New Mononuclear Organotin(IV) 4-benzhydrylpiperazine-1-carbodithioates: Synthesis, Spectroscopic Characterization, X-ray Structures and *In Vitro* Antimicrobial Activities. *Journal of Inorganica Chimica Acta*. 373 (1) (2011) 187.
- Ruan, B., Y. Tian., H. Zhou., J. Wu., R. Hu., C. Zhu., J. Yang., and H. Zhu. 2011. Synthesis, Characterization, and In Vitro Antitumor Activity Of Three Organotin(IV) Complexes With Carbazole Ligand. *Inorganic Chimica Acta*. 365: 302-308.
- Sigma, 2014. *3-aminobenzoic acid*. *Product Information*. sigma-aldrich.com. Missouri, USA. Diakses pada tanggal 7 Oktober 2018 pukul 10.00 WIB.
- Singh, R., P. Chaudary, and N.K. Khausik. 2010. A Review: Organotin Compounds in Corrosion Inhibition. *Review Inorganica Chemistry*. 30 (4): 275 – 294.

- Sirajuddin, M., S. Ali, A. Haider, N. A. Shah, A. Shah, and M. R. Khan. 2012. Synthesis, Characterization, Biological Screenings and Interaction with Calf Thymus DNA As Well As Electrochemical Studies of Adducts Formed by Azomethine [2-((3, 5-dimethylphenylimino)methyl)phenol] and Organotin (IV) Chlorides. *Polyhedron*. 40: 19-31.
- Sjafruddin, D., J. E. Siregar, dan P. B. S. Asih. 2004. Antimalarial Drug Resistance in Indonesia: A molecular analysis. *Symposium of malaria control in Indonesia, Proceeding*. TDC Airlangga University. Surabaya.
- Soedarto. 2011. *Malaria Epidemiologi Global Plasmodium Anopheles Penatalaksanaan Penderita Malaria*. Sugeng Seto. Jakarta.
- Soemirat. 2009. *Toksikologi Lingkungan, Cetakan III*. Gadjra Mada University Press. Yogyakarta.
- Soni, S., S. Dhawan, K. M. Rosen, M. Chafel, A. H. Chishti, and M. Hanspal. 2005. Characterization of Events Preceding The Release of Malaria Parasite from The Host Red Blood Cell. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 35 (2): 201-211.
- Sudjadi. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- 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.
- Susanto, H., R. Winarso., dan R. Wibowo. 2018. Rancang Bangun Menara Refluks Pada Destilator Bioethanol Kapasitas 5 Liter/Jam Berskala UMKM. *Jurnal CRANKSHAFT*. 1(1): 38-39.
- Sutamihardja, A., Krisin, Wangsamuda, S., W.O. Rogers., 2009. *Buku Panduan Pelatihan Diagnosa Mikroskop Malaria*. Cetakan IX. Departemen Parasitologi Medis U.S NAMRU-2. Jakarta.
- Szorcsik, A., L. Nagy, K. Gadjra-Schranz, L. Pallerito, E. Nagy, and E. T. Edelman. 2002. Structural Studies on Organotin(IV) Complexes Formed with Ligands Containing (S, N, O) Donor Atoms. *Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry*. 252 (3): 523 – 530.
- Takeuchi, Y. 2006. *Buku Pengantar Kimia Online*. Penerjemah Ismunandar. Iwanami Publishing Company. 272 halaman.
- Tilley, L., P. Loria, and M. Foley. 2001. *Antimalarial Chemotheraphy*. 47: 87-121.

- Trigg, P. I. and A. V. Kondrachine. 1998. The Current Global Malaria Situation, In Irwin W. Sherman, *Malaria Parasite Biology, Pathogenesis and Protection*. ASM Press. Washington DC. 76: 11-22.
- 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 H. B. 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.
- White, N. J. 2004. Antimalarial Drug Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. **113** (8): 1084-1092.
- 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.
- World Health Organization. 2012. *Guidelines for Core Population-Based Indicators*. Roll Back Malaria Technical. UNICEF. New York.
- World Health Organization, 2018. *World Malaria Report 2017*. Geneva. UNICEF. New York
- Zhang, X., H. Dai., H. Yan., W. Zou., and D. Cremer. 2016. B-H π Interaction: A New Type of Nonclassical Hydrogen Bonding. *Journal of The American Chemical Society*. 136: 4334-4337.