

**SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI SENYAWA
DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-KLOROBENZOAT) DAN
DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) SEBAGAI SENYAWA
ANTIANKER TERHADAP SEL KANKER SERVIKS HeLa**

(Skripsi)

Oleh

**DINI AULIA ADHA
NPM 2117011039**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI SENYAWA DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-KLOROBENZOAT) DAN DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) SEBAGAI SENYAWA ANTI-KANKER TERHADAP SEL KANKER SERVIKS HeLa

Oleh

DINI AULIA ADHA

Pada penelitian ini dilakukan sintesis, karakterisasi, dan uji antiproliferasi dari senyawa dibutyltin(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutyltin(IV) di-2-hidroksibenzoat sebagai antikanker terhadap sel kanker HeLa. Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui antiproliferasi dari senyawa hasil sintesis.

Senyawa dibutyltin(IV) di-(2-klorobenzoat) dan dibutyltin(IV) di-2-hidroksibenzoat disintesis dengan metode refluks menggunakan pelarut metanol selama 4 jam pada suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$. Hasil sintesis kemudian dikeringkan di dalam desikator selama ± 3 bulan hingga diperoleh padatan kering, lalu dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FTIR, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR, serta *Microelemental Analyzer*.

Hasil penelitian didapatkan padatan senyawa dibutyltin(IV) di-2-klorobenzoat berwarna kuning mengkilat dengan rendemen sebesar 93,55%. Padatan senyawa dibutyltin(IV) di-2-hidroksibenzoat berwarna putih tulang dengan rendemen sebesar 84,45%. Aktivitas antiproliferasi senyawa turunan organotin(IV) karboksilat telah diuji terhadap sel kanker serviks HeLa, didapatkan kedua senyawa bersifat aktif. Senyawa dibutyltin(IV) di-2-hidroksibenzoat memiliki aktivitas antiproliferasi lebih baik dibandingkan senyawa dibutyltin(IV) di-2-klorobenzoat yang dibuktikan dengan nilai IC_{50} sebesar 3,52 $\mu\text{g/mL}$ dan 4,48 $\mu\text{g/mL}$ serta nilai indeks selektivitas sebesar 13,89 dan 13,79.

Kata Kunci: dibutyltin(IV) di-(2-klorobenzoat), dibutyltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat), antiproliferasi, sel kanker HeLa

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND ANTIPROLIFERATION TESTING OF THE COMPOUNDS DIBUTYLTIN(IV) DI-(2- CHLOROBENZOATE) AND DIBUTYLTIN(IV) DI-(2- HYDROXYBENZOATE) AS ANTICANCER COMPOUNDS AGAINST HeLa CERVICAL CANCER CELLS

By

DINI AULIA ADHA

In this study, synthesis, characterization, and antiproliferation tests were carried out on the compounds dibutyltin(IV) di-2-chlorobenzoate and dibutyltin(IV) di-2-hydroxybenzoate as anticancer agents against HeLa cancer cells. The purpose of this study was to determine the antiproliferation of the synthesized compounds. Compounds dibutyltin(IV) di-2-chlorobenzoate and dibutyltin(IV) di-2-hydroxybenzoate were synthesized by the reflux method using methanol solvent for 4 hours at a temperature of $\pm 60^{\circ}\text{C}$. The synthesis results were then dried in a desiccator for ± 3 months until a dry solid was obtained, then characterized using a UV-Vis spectrophotometer, FTIR spectrophotometer, ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectrometers, and Microelemental Analyzer. The results of the study obtained a solid compound of dibutyltin(IV) di-(2-chlorobenzoate) which was shiny yellow with a yield of 93.55%. The solid compound of dibutyltin(IV) di-2-hydroxybenzoate was bone white with a yield of 84.45%. The antiproliferative activity of organotin(IV) carboxylate derivative compounds has been tested against HeLa cervical cancer cells, both compounds were found to be active. The compound of dibutyltin(IV) di-2-hydroxybenzoate has better antiproliferative activity than the compound of dibutyltin(IV) di-2-chlorobenzoate which is evidenced by the IC_{50} value of $3.52\text{ }\mu\text{g/mL}$ and $4.48\text{ }\mu\text{g/mL}$ and the selectivity index value of 13.89 and 13.79.

Keywords: dibutyltin(IV) di-(2-chlorobenzoate), dibutyltin(IV) di-(2-hydroxybenzoate), antiproliferative, HeLa cancer cells

**SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI ANTIPROLIFERASI SENYAWA
DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-KLOROBENZOAT) DAN
DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-HIDROKSIBENZOAT) SEBAGAI SENYAWA
ANTI KANKER TERHADAP SEL KANKER SERVIKS HeLa**

Oleh:

Dini Aulia Adha

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam**



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **SINTESIS, KARAKTERISASI, DAN UJI
ANTIPROLIFERASI SENYAWA
DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-
KLOROBENZOAT) DAN
DIBUTILTIMAH(IV) DI-(2-
HIDROKSIBENZOAT) SEBAGAI
SENYAWA ANTIKANKER TERHADAP
SEL KANKER SERVIKS HeLa**

Nama Mahasiswa

: **Dini Aulia Adha**

Nomor Pokok Mahasiswa

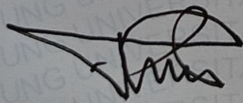
: **2117011039**

Jurusan

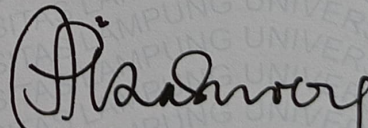
: **Kimia**

Fakultas

: **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

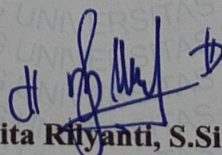


Prof. Dr. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc.
NIP. 197104151995121001



Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si.
NIP. 197311191998022001

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA

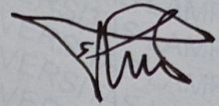


Dr. Mita Rihyanti, S.Si., M.Si.
NIP. 197205302000032001

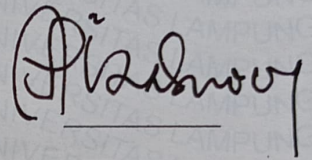
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Prof. Dr. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc.**

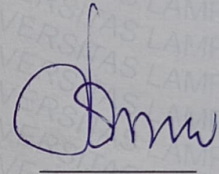


Sekretaris : **Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si.**

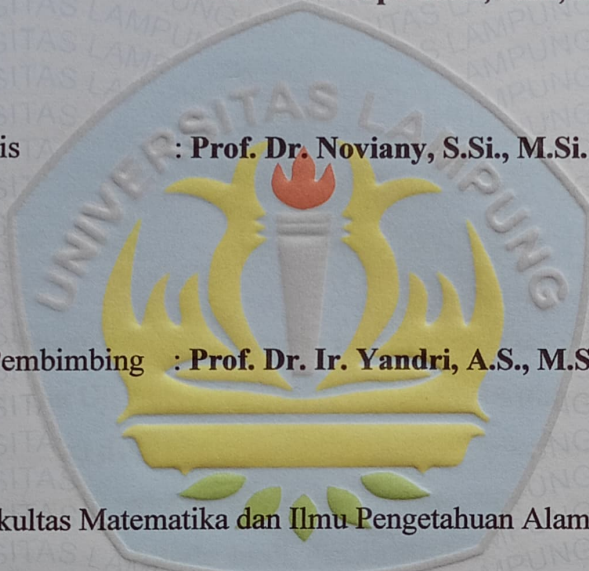


Penguji

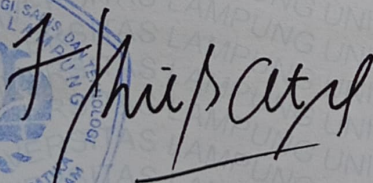
Bukan Pembimbing : **Prof. Dr. Ir. Yandri, A.S., M.S.**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP. 197110012005011002



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **8 Juli 2025**

**SURAT PERNYATAAN
KEASLIAN SKRIPSI**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dini Aulia Adha
NPM : 2117011039
Program Studi : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul "Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Antiproliferasi Senyawa Dibutyltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) dan Dibutyltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) sebagai Senyawa Antikanker terhadap Sel Kanker Serviks HeLa" adalah benar karya saya sendiri, baik gagasan, metode, hasil, dan analisisnya. Selanjutnya, saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi sesuai dengan kesepakatan dan sepanjang nama saya disebutkan.

Bandar Lampung, Juli 2025

Menyatakan



Dini Aulia Adha

NPM 2117011039

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Dini Aulia Adha, dilahirkan di Tambahsari pada 7 Februari 2003 sebagai anak pertama dari pasangan Ayahanda Teguh Rahayu dan Ibunda Budiwati dengan adik perempuan bernama Sabrina Cahya Kamila.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak di TK 'Aisyiyah Bustanul Athfal pada tahun 2009, Sekolah Dasar di SD Negeri 2 Wonodadi pada tahun 2015, Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 1 Gadingrejo pada tahun 2018, dan Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 1 Gadingrejo pada tahun 2021. Kemudian, pada tahun yang sama penulis diterima sebagai mahasiswa S1 Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung pada tahun 2021 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti beberapa organisasi intrakampus. Pada tahun pertama, penulis aktif dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Kimia (Himaki) dan Rohani Islam (Rois). Pada organisasi Himaki, penulis aktif sebagai anggota bidang Sains dan Penalaran Ilmu Kimia (SPIK) selama dua periode yaitu pada tahun 2021 sampai 2022. Pada organisasi Rois, penulis aktif sebagai anggota bidang Hubungan Masyarakat (Humas) pada tahun 2022. Pada tahun kedua, penulis aktif dalam organisasi *Chemistry English Club* (CEC) dari tahun 2022 sampai 2023. Penulis pernah menjadi panitia dalam acara musyawarah wilayah Ikatan Himpunan Mahasiswa Kimia Indonesia (Ikahimki) yang diselenggarakan di Universitas Lampung pada tahun 2022. Pada tahun yang sama, penulis

mewakilkkan Universitas Lampung dalam lomba Olympiade Nasional Matematika Ilmu Pengetahuan Alam (ON-MIPA) bidang kimia tingkat wilayah.

Sebagai bentuk aplikasi ilmu pengetahuan dan penerapan Tri Dharma Perguruan Tinggi, penulis telah melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Hanura, Kecamatan Teluk Pandan, Kabupaten Pesawaran pada Januari-Februari 2024. Penulis juga telah menyelesaikan Praktik Kerja Lapangan (PKL) dengan judul Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Dibutyltin(IV) Di-(2-klorobenzoat) dan Dibutyltin(IV) Di-(2-hidroksibenzoat) Sebagai Senyawa Antikanker Terhadap Sel Kanker Serviks HeLa di Laboratorium Kimia Anorganik-Fisik FMIPA Universitas Lampung.

MOTTO

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya.”

(Q.S. Al-Baqaraah: 286)

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.”

(Q.S. Al-Ra'd: 11)

“Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan.”

(Q.S. Al-Insyirah: 6)

“Keberhasilan bukanlah milik orang yang pintar. Keberhasilan adalah kepunyaan mereka yang senantiasa berusaha.”

(B.J. Habibie)

PERSEMBAHAN

Segala Puji dan Syukur Kehadirat *Allah Subhanallahu Wa Ta'ala* yang selalu memberikan anugerah, nikmat, kesehatan, rahmat dan hidayah-Nya. Dengan penuh rasa syukur dan bangga kupersembahkan karya kecil ini sebagai tanda bakti, ucapan terima kasih, serta cintaku kepada:

Ibunda dan Ayahanda Tercinta

Bisa sampai di titik ini semata-mata bukan karena perjuangan dan kerja keras kakak, melainkan buah kerja keras dan terkabulnya salah satu doa Ibu dan Ayah yang selalu dipanjatkan dalam setiap sujud. Terima kasih untuk segala cinta, kasih sayang, dukungan, perhatian, serta semangat yang selalu diberikan setiap waktu sehingga dunia yang kakak jalani terasa lebih mudah untuk dijalani dan dikelilingi ridha-Nya.

Untuk adikku tersayang Sabrina Cahya Kamila yang selalu memberikan bantuan, dukungan, serta rasa sabar kepada kakak dalam menyelesaikan karya ini.

Rasa hormat saya kepada:

Prof. Dr. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc.

Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si.

Terima kasih atas bimbingan, ilmu, nasihat, serta kesabaran dalam membimbing selama ini.

Seluruh Bapak/Ibu dosen dan Bapak/Ibu guru atas ilmu yang bermanfaat selama menjalani pendidikan dari sekolah dasar hingga selesainya perkuliahan.

Keluarga, sahabat, serta teman-teman kimia angkatan 2021 yang telah memberikan dukungan, semangat, serta bantuan selama ini.

Serta

Almamaterku Tercinta

Universitas Lampung

SANWACANA

Alhamdulillah *ahirabbil'aalamiin*, segala puji bagi Allah SWT. atas berkat rahmat, hidayah, serta ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Antiproliferasi Senyawa Dibutyltimah(IV) Di-(2-klorobenzoat) dan Dibutyltimah(IV) Di-(2-hidroksibenzoat) Sebagai Senyawa Antikanker Terhadap Sel Kanker Serviks HeLa”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia Universitas Lampung.

Selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan doa, dukungan, semangat, bimbingan, serta saran dan masukan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini. Teriring doa yang tulus dengan segala kerendahan hati, pada kesempatan ini penulis dengan hormat mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua yang saya cintai, Ayahanda Teguh Rahayu *Rahimahullah* dan Ibunda Budiyati, untuk segala doa, cinta, kasih sayang dan dukungan yang telah diberikan selama ini serta segala perjuangan dan pengorbanan tiada henti sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc., selaku Dosen Pembimbing I atas bimbingan, kebaikan, arahan, masukan, dan seluruh ilmu pengetahuan yang diberikan selama proses perkuliahan sampai dengan penyelesaian skripsi.
3. Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing II, atas kebaikan, kesabaran, bimbingan, masukan, dan seluruh ilmu pengetahuan.

yang diberikan selama proses penelitian sampai dengan penyelesaian skripsi

4. Prof. Dr. Ir. Yandri, A.S., M.S., selaku Dosen Pembahas, atas motivasi, saran, serta masukan yang membangun dalam proses penyelesaian skripsi.
5. Prof. Wasinton Simanjuntak, M.Sc., Ph.D., selaku Pembimbing Akademik atas segala kebaikan, nasihat, dan motivasi yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Lampung.
7. Ibu Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Bapak dan Ibu dosen Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, pengalaman, dan motivasi selama penulis menjalankan pendidikan di kampus.
9. Seluruh staf administrasi dan pegawai di lingkungan Jurusan Kimia, Dekanat FMIPA, serta Universitas Lampung yang senantiasa membantu dalam sistem akademik, perkuliahan, penelitian, serta penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
10. Adikku tersayang, Sabrina Cahya Kamila yang selalu memberikan bantuan, dukungan, serta motivasi.
11. Teman-teman baikku, Az zahra Joanda, Amalia Triananda, Putu Devi Prastya Sari, Aprilia Sahsyia Kirana, dan Camelia untuk segala hal yang sudah dilalui bersama-sama, sudah bersedia menemani dan berbagi keluh-kesah selama proses perkuliahan.
12. Sahabatku, Nanda Dewi Utami, Hanifah Nauli, Diah Ayu Mutiara untuk segala hal yang sudah dilalui selama masa sekolah.
13. Teman-teman seperjuangan penelitian Lupita, Linda, Eny, dan Vanes, atas segala bantuan dan dukungan selama menjalankan penelitian.
14. Kakak-kakak angkatan 2020 kak Dea, kak Fansang, kak Amel, dan kak Mitha, atas segala bantuan dan ilmu yang diberikan.

15. Keluarga Besar kimia Angkatan 2021, dan teman-teman kelas C semoga kita selalu diberikan kesehatan dan kemudahan atas segala proses yang akan dilewati.
16. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang senantiasa membantu dalam kelancaran sistem akademik, penelitian, penyusunan skripsi, dan selama penulis menjalani perkuliahan di jurusan Kimia FMIPA Unila. Terima kasih atas segala bantuan dan arahan yang telah diberikan.
17. *Last but not least*, Saya ingin berterimakasih kepada diri saya sendiri. Terima kasih untuk tidak berhenti berjuang hingga hari ini. Terima kasih untuk segala usaha, pengorbanan, dan air mata yang telah kita hasilkan selama proses perkuliahan hingga selesainya skripsi ini. Terima kasih telah bertahan dan berani menyelesaikan apa yang telah dimulai.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini tidak lepas dari kekeliruan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang konstruktif dari semua pihak sangat diperlukan demi kesempurnaan skripsi ini. Terima kasih, semoga kita semua senantiasa dalam lindungan Allah SWT. *Aamiin*.

Bandar Lampung, Juli 2024

Dini Aulia Adha

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Penelitian	4
1.3. Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Senyawa Organologam	5
2.2. Timah	6
2.3. Senyawa Organotimah	8
2.4. Sintesis Senyawa Organotimah.....	9
2.5. Asam 2-Klorobenzoat	10
2.6. Asam 2-Hidroksibenzoat	10
2.7. Aplikasi Senyawa Organotimah.....	11
2.8. Toksisitas Senyawa Organotimah(IV)	13
2.9. Analisis Senyawa Organotimah	13
2.9.1. Analisis dengan Spektrofotometer UV-VIS	13
2.9.2. Analisis dengan Spektrofotometer <i>Fourier Transform-Infra</i> <i>Red</i> (FTIR)	17
2.9.3. Analisis dengan Spektrofotometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR	19
2.9.4. Analisis <i>Microelemental Analyzer</i>	22
2.10. Aktivitas Antiproliferasi	23
2.11. Uji Antiproliferasi terhadap Sel Hela	24
2.12. Kanker	25
2.13. Sel Kanker Serviks Hela	26
2.14 . Sel Vero	26
III. METODE PENELITIAN.....	28
3.1. Waktu dan Tempat	28
3.2. Alat dan Bahan.....	28
3.3. Prosedur Kerja	29

3.3.1. Sintesis Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2-klorobenzoat).....	29
3.3.2. Sintesis Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2-hidroksibenzoat)	29
3.3.3. Pengujian Antiproliferasi terhadap Sel Kanker Serviks HeLa ..	30
3.3.3.1. Persiapan Media.....	30
3.3.3.2. Prosedur Kultur Sel.....	31
3.3.3.3. Uji Antiproliferasi.....	31
3.3.3.4. Analisis Probit	32
3.3.3.5. Uji Selektivitas	33
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1. Hasil Sintesis Senyawa Turunan Organotimah(IV) Karboksilat	35
4.1.1. Hasil Sintesis Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2-klorobenzoat) .	35
4.1.2. Hasil Sintesis Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2-hidroksibenzoat)	37
4.2. Hasil Karakterisasi Senyawa Turunan Organotimah(IV) Karboksilat ..	39
4.2.1. Hasil Karakterisasi Spektrofotometer UV-Vis Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2-Klorobenzoat) dan Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2- hidroksibenzoat).....	40
4.2.2. Hasil Karakterisasi Spektrofotometer FTIR Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2- klorobenzoat) dan Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2- hidroksibenzoat).....	43
4.2.3. Hasil Karakterisasi Spektrofotometer ¹ H-NMR dan ¹³ C-NMR Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-2-klorobenzoat dan Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-2-hidroksibenzoat.....	45
4.2.4. Hasil <i>Microelemental Analysis</i> Senyawa Dibutiltimah(IV) Di-2-klorobenzoat dan Dibutiltimah(IV) Di-2-hidroksibenzoat	51
4.3. Hasil Uji Antiproliferasi Senyawa Organotimah(IV) Karboksilat terhadap Sel Kanker Serviks HeLa	52
V. SIMPULAN DAN SARAN	60
5.1. Kesimpulan	60
5.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Serapan λ_{maks} Senyawa Organotimah(IV) Karboksilat (Hadi dan Afriyani, 2017).....	16
2. Absorpsi dasar serta substituen senyawa karbonil terkonjugasi (Suhartati, 2017).....	16
3. Data jenis ikatan senyawa organotimah(IV) karboksilat (Hadi <i>et al.</i> , 2023)....	19
4. Nilai pergeseran kimia untuk ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR (Settle, 1997).	22
5. Data spektrum UV-Visible senyawa dibutiltimah(IV) oksida, dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksi benzoat.....	42
6. Data vibrasi ikatan yang terdapat pada senyawa dibutiltimah(IV) oksida.....	45
7. Data vibrasi ikatan yang terdapat pada senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.....	45
8. Data pergeseran kimia ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.....	51
9. Data persentase komposisi unsur senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat secara teoritis berbanding hasil analisis	52
10. Hasil penghitungan nilai IC_{50} senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) dan dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel kanker serviks HeLa	55
11. Hasil penghitungan nilai IC_{50} senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) dan dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel vero	56
12. Perbandingan nilai indeks selektivitas sel vero terhadap sel HeLa.....	57
13. Perbandingan nilai IC_{50} pada senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) dan difeniltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel HeLa	58

14. Data sel hidup pada senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) terhadap sel HeLa.....	79
15. Data sel hidup pada senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel HeLa.....	80
16. Data sel hidup pada senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) terhadap sel vero.	81
17. Data sel hidup pada senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel vero.	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Reaksi sintesis dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) (Clara, 2022).	10
2. Reaksi sintesis dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) (Hadi <i>et al.</i> , 2024). ..	10
3. Asam 2-Klorobenzoat	10
4. Asam 2-Hidroksibenzoat.....	11
5. Skema transisi elektronik dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi (Suhartati, 2017).....	14
6. Bentuk area <i>Haemocytometer Neubauer Improved</i> (<i>Lab Tests Guide</i> , 2024). 25	
7. Sel vero (Astuti dkk., 2022).	27
8. Diagram alir penelitian.....	34
9. Padatan dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat hasil sintesis.....	36
10. Mekanisme reaksi hasil sintesis dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat (Clara, 2022).....	36
11. Padatan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat hasil sintesis.....	38
12. Mekanisme reaksi hasil sintesis dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat (Hadi <i>et al.</i> , 2024).....	38
13. Spektrum UV-Visible (a) dibutiltimah(IV) oksida,.....	41
14. Spektrum <i>infra red</i> (a) dibutiltimah(IV) oksida, dan	43
15. Spektrum <i>infra red</i> (a) dibutiltimah(IV) oksida, dan (b) dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.	44
16. Struktur dan penomoran senyawa (a) dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan (b) dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.	46

17. Spektrum ^1H -NMR (a) Senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan (b) senyawa dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.	47
18. Spektrum ^{13}C -NMR (a) Senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan (b) senyawa dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.....	49
19. Reaksi hasil sintesis senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat).	73
20. Reaksi hasil sintesis senyawa Dibutiltimah(IV) Di-(2-hidroksibenzoat)	74
21. Grafik regresi linear senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) terhadap sel HeLa.....	79
22. Grafik regresi linear senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel HeLa.....	80
23. Grafik regresi linear senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) terhadap sel vero.	81
24. Grafik regresi linear senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) terhadap sel vero.	82
25. Spektrum UV-Visible senyawa dibutiltimah(IV) oksida.	85
26. Spektrum UV-Visible senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat).	85
27. Spektrum UV-Visible senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat).....	86
28. Spektrum <i>infra red</i> senyawa dibutiltimah(IV) oksida.	87
29. Spektrum <i>infra red</i> senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat).....	87
30. Spektrum <i>infra red</i> senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat).....	88
31. Spektrum ^1H -NMR senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat	89
32. Spektrum ^1H -NMR senyawa dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat	89
33. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat	90
34. Spektrum ^{13}C -NMR senyawa dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat	90

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perhitungan Stoikiometri Reaksi.....	73
2. Perhitungan Rendemen Senyawa Organotimah(IV)	76
3. Perhitungan Persentase Komposisi Unsur Teoritis Senyawa Organotimah(IV) Sebagai Pembanding Hasil Analisis <i>Microelemental</i> <i>Analysis</i>	77
4. Perhitungan Nilai IC_{50} Senyawa Organotimah(IV) terhadap Sel HeLa.....	79
5. Perhitungan Nilai IC_{50} Senyawa Organotimah(IV) terhadap Sel Vero.....	81
6. Perhitungan Nilai Indeks Selektivitas (IS) Senyawa Organotimah (IV)	83
7. Perhitungan Konversi $\mu\text{g/mL}$ ke μM pada IC_{50}	84
8. Hasil Karakterisasi UV-Visible	85
9. Hasil Karakterisasi FTIR.....	87
10. Hasil Karakterisasi $^1\text{H-NMR}$	89
11. Hasil Karakterisasi $^{13}\text{C-NMR}$	90
12. Akronim	91

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker termasuk salah satu masalah kesehatan global yang penting. Berdasarkan data riset kesehatan dasar, prevalensi kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018 (RISKESDAS, 2018). Penyakit kanker disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal dalam tubuh yang berubah menjadi sel kanker sehingga merusak sel-sel jaringan tubuh lainnya. Penyakit kanker bersifat *Long Term Care* dan mempunyai dampak terhadap fisik dan psikologis. Faktor resiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker berupa faktor genetik, karsinogen dan *lifestyle* (KEMENKES RI, 2015). Beberapa jenis kanker antara lain yaitu kanker paru, kanker hati, kanker payudara, kanker serviks, dan berbagai jenis kanker yang terjadi pada jaringan tubuh (McCall *et al.*, 2015).

Salah satu penyakit kanker yang terjadi pada wanita yaitu kanker serviks. Kanker serviks merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi yang didapatkan secara seksual dengan jenis *Human Papiloma Virus* (HPV) sub tipe onkogenik, terutama sub tipe 16 dan 18. Kanker serviks merupakan kanker paling umum keempat pada wanita di seluruh dunia dengan sekitar 660.000 kasus baru dan sekitar 350.000 kematian pada tahun 2022. Angka kejadian dan kematian kanker serviks tertinggi terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. Hal ini mencerminkan kesenjangan besar yang disebabkan oleh kurangnya akses terhadap

layanan vaksinasi HPV nasional, pemeriksaan dan pengobatan serviks, serta faktor penentu sosial dan ekonomi (*World Health Organization*, 2022). Negara yang berisiko tinggi dengan perkiraan kejadian kanker serviks lebih dari 30 per 100.000 penduduk yaitu Afrika Timur (42,7), Melanesia (33,3), Afrika Selatan (31,5) dan Afrika Tengah (30,6). Sedangkan kejadian terendah terjadi di Australia / Selandia Baru (5,5) dan Asia Barat (4,4). Terdapat sekitar 266.000 (7,5%) kematian akibat kanker serviks di seluruh dunia pada tahun 2012. Hampir sembilan dari sepuluh (87%) kematian akibat kanker serviks terjadi di negara berkembang (*Global Cancer Statistics*, 2012).

Beberapa faktor risiko terjadinya kanker serviks antara lain disebabkan oleh: aktivitas seksual pada usia muda, berhubungan seksual dengan multipartner, merokok, mempunyai anak banyak, status sosioekonomi yang buruk sehingga mempengaruhi sikap negatif kebersihan individu, pemakaian pil kontrasepsi (dengan HPV negatif atau positif), penyakit menular seksual, dan gangguan imunitas (KEMENKES RI, 2017). Pemerintah menargetkan, pada tahun 2014 pencegahan dan penanggulangan kanker serviks dapat menjangkau hampir seluruh provinsi. Pada tahun 2014 25% kabupaten/kota dapat melakukan deteksi dini terhadap kanker serviks dengan sasaran 80% Wanita Usia Subur (WUS) berumur 15-49 tahun telah melakukan deteksi dini kanker serviks (KEMENKES RI, 2013).

Selain pencegahan yang dilakukan, harus dilakukan pengobatan sebagai upaya penyembuhan. Salah satu cara pengobatan kanker yang umum dilakukan adalah dengan pembedahan dan jika perlu dilanjutkan dengan kemoterapi maupun radiasi. Akan tetapi, pengobatan tersebut tidak akan memberikan dampak yang signifikan apabila kanker sudah mencapai stadium akhir (Fitra dkk., 2019). Oleh karena itu, usaha pencarian agen dengan efek samping minimum sangat diperlukan dalam pengobatan penyakit kanker, salah satunya yaitu dengan menggunakan senyawa organotimah.

Senyawa organologam merupakan senyawa yang minimal terdapat satu atom karbon dari gugus organik yang berikatan langsung dengan logam pusat. Salah

satu senyawa organologam yang diketahui memiliki aktivitas biologis adalah senyawa organotimah khususnya organotimah(IV) karboksilat. Senyawa organotimah adalah senyawa-senyawa yang mengandung sedikitnya satu ikatan kovalen Sn-C. Senyawa organotimah(IV) karboksilat bersifat non toksik atau sedikit toksik pada mamalia (Cotton dan Wilkinson, 2007). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, senyawa organotimah(IV) karboksilat terbukti efektif sebagai inhibitor korosi (Kurniasih *et al.*, 2015), antikanker (Hadi *et al.*, 2023), antimalaria (Hadi *et al.*, 2018), antioksidan (Ahmad *et al.*, 2020), dan antibakteri (Hadi *et al.*, 2021).

Pengujian aktivitas antikanker senyawa organotimah(IV) sebagai bahan alternatif antikanker telah banyak dilakukan dan masih menarik untuk terus dilakukan mengingat potensi besar yang terdapat dalam senyawa golongan ini. Hal ini juga dilandasi semakin tingginya kasus kejadian kanker di seluruh dunia, yang membuat para peneliti dalam bidang ini berusaha untuk mencari obat alternatif yang potensial sebagai bahan obat antikanker (Hadi and Rilyanti, 2010). Senyawa organotimah(IV) karboksilat dipilih dalam penelitian ini, berdasarkan aktivitas biologisnya sebagai antikanker dengan asam 2-klorobenzoat dan asam 2-hidroksibenzoat sebagai ligannya. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya terhadap sel kanker servisk HeLa, pada senyawa difeniltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat diperoleh nilai IC_{50} sebesar 19,87 $\mu\text{g/mL}$, senyawa difeniltimah(IV) di-3-hidroksibenzoat diperoleh nilai IC_{50} sebesar 12,73 $\mu\text{g/mL}$, serta senyawa difeniltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat diperoleh nilai IC_{50} sebesar 30,72 $\mu\text{g/mL}$ (Hadi *et al.*, 2024). Dari nilai IC_{50} yang diperoleh pada ketiga senyawa tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat aktif sebagai antikanker terhadap sel kanker serviks HeLa.

Berdasarkan keterangan di atas, maka pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa turunan organotimah(IV) yaitu senyawa dibutiltimah(IV) di-(2-klorobenzoat) dan dibutiltimah(IV) di-(2-hidroksibenzoat) melalui senyawa prekursor dibutiltimah(IV) oksida dengan ligan asam 2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) oksida dengan ligan asam 2-hidroksibenzoat. Kedua senyawa tersebut akan diuji kemampuannya sebagai antikanker terhadap sel kanker serviks

HeLa. Setelah diketahui data aktivitas awalnya, maka untuk penelitian selanjutnya akan lebih mudah pengembangannya sebagai *new metal-based drugs* yang berguna dalam bidang farmasi dan kedokteran.

1.2. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat.
2. Mengetahui karakteristik senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat hasil sintesis.
3. Mengetahui antiproliferasi senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat hasil sintesis sebagai antikanker terhadap sel kanker serviks HeLa.

1.3. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dapat mengetahui aktivitas senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat terhadap sel kanker serviks HeLa.
2. Dapat menambah jenis senyawa organologam yang dapat digunakan dalam bidang farmasi dan kedokteran yaitu sebagai *new metal-based drugs* (obat berbasis logam).

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Senyawa Organologam

Senyawa organologam merupakan senyawa yang minimal terdapat satu atom karbon dari gugus organik yang berikatan langsung dengan logam pusat. Istilah organologam biasanya didefinisikan sebagai senyawa yang mengandung ikatan karbon dengan fosfor, arsen, silikon ataupun boron termasuk dalam kategori ini. Tetapi untuk senyawa yang mengandung ikatan antara atom logam dengan oksigen, belerang, nitrogen ataupun dengan suatu halogen tidak termasuk sebagai senyawa organologam. Sebagai contoh, suatu alkoksida seperti $(C_3H_7O_4)Ti$ tidaklah 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. Dari bentuk ikatan pada senyawa organologam, senyawa ini dapat dikatakan sebagai jembatan antara kimia organik dan anorganik (Cotton dan Wilkinson, 2007).

Kecenderungan beberapa jenis-jenis ikatan pada senyawa organologam seperti:

a. Senyawa ionik dari logam elektropositif

Senyawa organologam yang relatif sangat elektropositif umumnya bersifat ionik, tidak larut dalam pelarut organik serta sangat reaktif terhadap air dan udara. Senyawa ini dapat terbentuk jika radikal pada logam terikat pada logam dengan keelektropositifan yang sangat tinggi, contohnya pada logam alkali atau alkali tanah. Salah satu hal yang menentukan kereaktifan dan

kestabilan senyawa ionik adalah kestabilan ion karbon yang berikatan. Sebagai contoh gugus dari senyawa organik dalam garam-garam seperti $(C_6H_5)_3CNa$ dan $(C_5H_5)_2Ca$ (Abel *et al.*, 1995).

b. Senyawa organologam dengan ikatan σ (sigma)

Senyawa ini memiliki ikatan σ dua pusat dua elektron yang terbentuk antara gugus organik dan atom logam dengan keelektronegatifan rendah. Pada umumnya, senyawa organologam dengan ikatan ini memiliki ikatan utama kovalen dan sifat kimianya adalah dari kimianya karbon yang disebabkan karena beberapa faktor, yaitu:

1. Kemungkinan penggunaan orbital d yang lebih tinggi, seperti pada SiR_4 yang tidak tampak dalam CR_4 .
2. Kemampuan donor alkil atau aril dengan pasangan elektron menyendiri.
3. Keasaman Lewis sehubungan dengan kulit valensi yang tidak penuh seperti pada BR_2 atau koordinasi tak jenuh seperti ZnR_2 .
4. Pengaruh perbedaan keelektronegatifan antara ikatan logam-karbon (M-C) atau karbon-karbon (C-C) (Zhang *et al.*, 2016).

c. Senyawa organologam dengan ikatan nonklasik

Pada senyawa organologam memiliki jenis ikatan logam dengan atom karbon yang tidak dapat dijelaskan dalam bentuk ionik ataupun pasangan elektron. Ikatan ini dapat terjadi pada dua golongan senyawa organologam berikut:

1. Senyawa organologam yang terbentuk antara logam-logam transisi dengan alkena, alkuna, benzena, dan senyawa organik tak jenuh lainnya.
2. Senyawa organologam yang memiliki gugus-gugus alkil berjembatan

(Zhang *et al.*, 2016).

2.2. Timah

Timah atau Stannum (Sn) memiliki nomor atom 50 merupakan logam lemah yang berwarna putih keperakan yang sukar dioksidasi oleh udara pada temperatur kamar. Dalam tabel periodik timah termasuk golongan IV A dan periode 5 bersama-sama dengan karbon, silikon, germanium dan timbal. Timah lebih bersifat elektronegatif dibandingkan timbal, tetapi lebih bersifat elektropositif

dibandingkan karbon, silikon dan germanium (Dainith, 1990). Timah merupakan logam putih dan melebur pada suhu 232 °C. Timah larut dalam asam dan basa, dan senyawa-senyawa oksidanya dengan asam atau basa akan membentuk garam. Timah tidak reaktif terhadap oksigen bila dilapisi oleh oksida film dan tidak reaktif terhadap air pada suhu biasa, tetapi mempengaruhi kilauannya (Svehla, 1985).

Timah dapat mengalami hibridisasi sp^3 sama seperti atom-atom yang segolongan dengannya (seperti pada atom karbon). Hibridisasi tersebut memungkinkannya untuk membentuk empat ikatan valensi dengan atom lain. Timah dalam senyawa memiliki keadaan oksidasi +2 dan +4, namun tingkat oksidasi +4 relatif lebih stabil daripada tingkat oksidasi +2. 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 kedua tingkat ini rendah (Cotton *et al*, 2007).

Timah merupakan salah satu logam yang dapat digunakan untuk membentuk senyawa organologam. Unsur ini dapat membentuk kompleks dengan ligan karboksilat melalui ikatan kovalen koordinasi, misalnya senyawa organotimah(IV) benzoat. Kekuatan biologis dari senyawa ini dipengaruhi oleh banyaknya kelompok atau gugus organik yang mampu terikat dengan atom pusat n pada senyawa (Sirajuddin *et al.*, 2012).

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 ($Sn-\beta$) dalam bentuk tetragonal, sedangkan pada suhu rendah timah putih ($Sn-\beta$) berubah menjadi timah abu-abu ($Sn-\alpha$) yang berupa non logam dan berbentuk intan kubik. Perubahan ini terjadi dengan cepat karena timah membentuk lapisan oksida film dan peristiwa ini dikenal sebagai plak hitam. Timah putih mempunyai densitas yang lebih tinggi daripada timah abu-abu. Selain itu, timah juga memainkan peran penuh dalam peningkatan aktivitas yang tinggi dalam kimia organologam yang mulai dikenal pada tahun 1949 (Davies, 2004).

2.3. Senyawa Organotimah

Senyawa organotimah adalah senyawa-senyawa yang mengandung sedikitnya satu ikatan kovalen Sn-C. Sebagian besar senyawa organotimah dapat dianggap sebagai turunan dari $R_n\text{Sn(IV)}X_{4-n}$ ($n = 1-4$) dan diklasifikasikan sebagai mono-, di-, tri- dan tetra- organotimah(IV), tergantung pada jumlah gugus alkil (R) atau aril (Ar) yang terikat. Anion yang terikat (X) biasanya adalah klorida, fluorida, oksida, hidroksida, suatu karboksilat (Pellerito *and* Nagy, 2002).

Atom timah pada senyawa organotimah(II) memiliki hibridisasi sp^2 , dengan dua orbital hibrida ditemukan pada ikatannya dengan ligan siklopentadienil dan yang ketiga mengandung pasangan elektron bebas. Senyawa timah yang paling dikenal adalah turunan organotimah(IV) dikarenakan kestabilannya. Pada senyawa organotimah(IV), hibridisasi sp^3 dari orbital valensinya, menyebabkan orientasi ikatan tetrahedral (Das *et al.*, 1987).

Berdasarkan sifat fisika dan kimianya, senyawa organotimah merupakan suatu monomer yang dapat membentuk makromolekul stabil, padat (metiltimah, feniltimah, dan dimetiltimah), serta cairan (butiltimah) yang sangat mudah menguap, mudah menyublim, dan tidak berwarna juga bersifat stabil terhadap hidrolisis dan oksidasi. Atom halogen yang terdapat pada senyawa organotimah mudah lepas dan berikatan dengan senyawa yang mengandung atom dari golongan IA atau golongan IIA dalam sistem periodik unsur. Dengan demikian, senyawa-senyawa turunan organotimah dapat disintesis meskipun kekuatan ikatannya beragam (Greenwood *and* Earshaw, 1990).

Di bawah ini merupakan beberapa jenis senyawa organotimah:

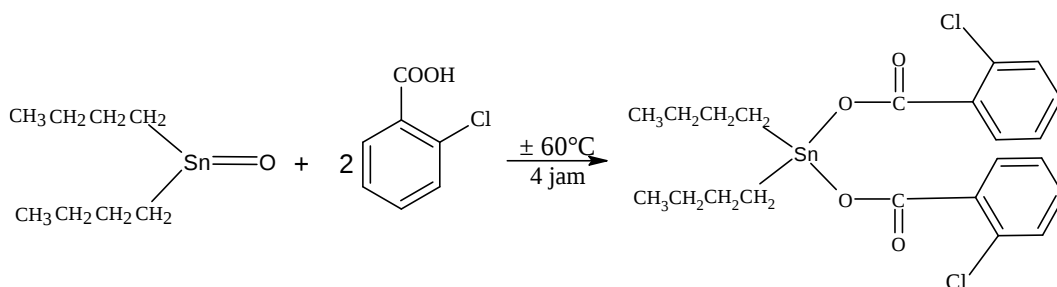
- a. Organotimah halida ($R_n\text{Sn}X_{4-n}$). Senyawa ini dapat diperoleh dari reaksi langsung antara halida organik dengan logam timah atau timah(II) halida, reaksi tetraorganotimah dengan gas halogen (X_2) atau asam halogen (HX) atau logam halida (MX_n), reaksi senyawa organologam dengan timah tetrahalida ($\text{Sn}X_4$), dsb.

- b. Organotimah hidroksida dan oksida. Senyawa ini dapat diperoleh dari hidrolisis turunan organotimah (R_nSnX_{4-n}) X dapat berupa halida, $OCOR'$, OR' , NR'_2 , dsb.
- c. Organotimah karboksilat ($R_nSn(O_2CR')_{4-n}$). Senyawa ini umumnya dapat diperoleh dari reaksi antara organotimah hidroksida atau oksida dengan asam karboksilat.
- d. Organotimah alkoksida dan fenoksida. Senyawa ini dapat diperoleh dari reaksi alkali logam alkoksida atau fenoksida dengan organotimah halida serupa.
- e. Organotimah hidrida. Senyawa ini dapat diperoleh dengan mereduksi suatu organotimah halida dengan logam hidrida (Davies, 2004).

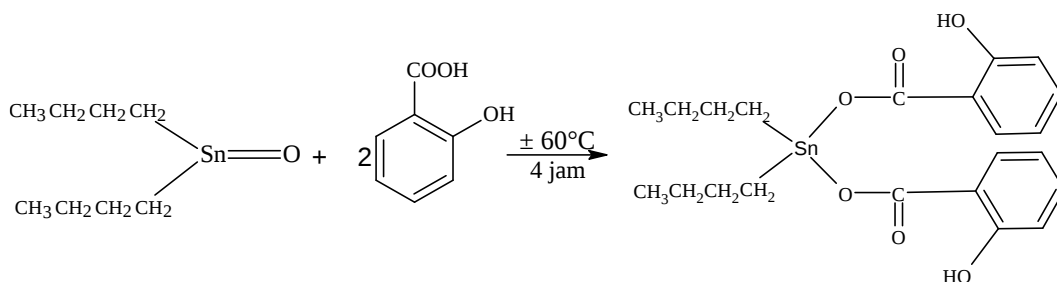
2.4. Sintesis Senyawa Organotimah

Sebagian besar turunan senyawa organotimah(IV) karboksilat di sintesis melalui reaksi kondensasi antara organotimah(IV) oksida atau organotimah(IV) hidroksida dengan asam karboksilat tertentu (Matela *and* Aman, 2012). Sintesis senyawa organotimah(IV) benzoat umumnya menggunakan senyawa utama seperti dibutyltin(IV) oksida dan difenyltin(IV) oksida yang direaksikan dengan suatu asam benzoat. Reaksi dapat berlangsung sempurna melalui proses refluks pada suhu $\pm 60^\circ C$ selama 4 jam, dalam pelarut metanol (Hadi *and* Rilyanti, 2010).

Pada sintesis dibutyltin(IV) di-2-klorobenzoat, perbandingan antara senyawa dibutyltin(IV) dengan asam 2-klorobenzoat yang digunakan sebanyak 1:2 mol, reaksi dapat dilihat pada Gambar 1. Sedangkan pada dibutyltin(IV) di-2-hidroksibenzoat, perbandingan antara senyawa dibutyltin(IV) dengan asam 2-hidroksibenzoat yang digunakan sebanyak 1:2 mol, reaksi dapat dilihat pada Gambar 2. Rendemen hasil sintesis senyawa organotimah(IV) benzoat dengan menggunakan metode ini rata-rata mencapai 90% (Hadi *et al.*, 2018).



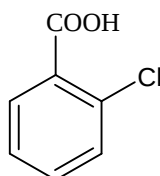
Gambar 1. Reaksi sintesis dibutyltin(IV) di-(2-klorobenzoat) (Clara, 2022).



Gambar 2. Reaksi sintesis dibutyltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat) (Hadi *et al.*, 2024).

2.5. Asam 2-Klorobenzoat

Asam 2-klorobenzoat 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. Cincin benzena tidak mengambil bagian dalam stabilisasi resonansi dari gugus karboksilat, substituen pada cincin benzena mempengaruhi keasaman terutama dengan efek induktifnya. Struktur senyawa asam 2-klorobenzoat dapat dilihat pada Gambar 3.

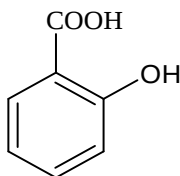


Gambar 3. Asam 2-Klorobenzoat

2.6. Asam 2-Hidroksibenzoat

Asam 2-hidroksibenzoat merupakan senyawa golongan asam karboksilat yang memiliki rumus kimia $C_7H_6O_3$, di mana gugus OH berada pada posisi *orto*

terhadap gugus karboksil dan memiliki berat molekul sebesar 43,29 gram/mol. Asam 2-hidroksibenzoat kurang larut dalam air (2 g/L pada 20 °C). Berikut adalah struktur asam 2-hidroksibenzoat ditunjukkan oleh Gambar 4.



Gambar 4. Asam 2-Hidroksibenzoat

Asam 2-hidroksibenzoat atau asam *ortho*-hidroksibenzoat dapat dihasilkan melalui reaksi glukosilasi, metilasi atau hidroksilasi dari cincin aromatik. Asam 2-hidroksibenzoat dan derivatnya dikenal dapat mengurangi rasa sakit, demam, membantu mengobati banyak penyakit inflamasi, mencegah penyakit jantung dan serangan jantung koroner. Selain itu, asam 2-hidroksibenzoat juga diketahui memiliki efek sebagai antiinflamasi dan antirematik pada manusia.

Asam 2-hidroksibenzoat bersifat sangat iritatif, sehingga penggunaannya secara oral dihindari. Telah banyak dilakukan berbagai modifikasi terhadap struktur asam 2-hidroksibenzoat untuk memperkecil efek samping dan untuk meningkatkan aktivitas dari senyawa ini. Modifikasi struktur yang telah dilakukan yaitu pada gugus karboksil, gugus hidroksi fenolik, maupun pada cincin benzena. Senyawa hasil modifikasi gugus hidroksi fenolik antara lain ialah asam asetil salisilat yang berkhasiat sebagai analgesik-antipiretik, antiinflamasi dan antiplatelet. Contoh senyawa hasil modifikasi gugus antara lain ialah metil salisilat untuk pemakaian topikal (Rudyanto *et al.*, 2015).

2.7. Aplikasi Senyawa Organotimah

Senyawa organotimah berhasil disintesis pertama pada tahun 1849, senyawa yang dihasilkan yaitu Et_2SnI_2 . Sejak saat itu, sintesis dan aplikasi dari senyawa organotimah menjadi perhatian para kimiawan. Senyawa organotimah memiliki aktivitas biologis yang kuat sehingga aplikasi senyawa ini luas dalam kehidupan

sehari-hari. Senyawa organotimah merupakan katalis yang bersifat homogen yang baik untuk pembuatan polisilikon, poliuretan dan untuk sintesis poliester.

Senyawa organotimah ditemukan berikutnya antara lain sebagai senyawa yang mudah terdegradasi (*biocide*), sebagai pestisida yang pertama kali diperkenalkan di Jerman yaitu dari senyawa trifeniltimah asetat pada akhir 1950. Senyawa organotimah digunakan sebagai agrokimia karena senyawa ini relatif memiliki fitotoksisitas (daya racun pada tanaman) yang rendah dan terdegradasi dengan cepat sehingga residunya tidak berbahaya terhadap lingkungan (Cotton dan Wilkinson, 2007).

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.*, 1998; 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.*, 2010) antibakteri (Maiti *et al.*, 1988) dan antikorosi (Hadi *et al.*, 2015; Kurniasih *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).

Di antara berbagai kompleks organotimah dengan molekul biologi, kompleks dari organotimah karboksilat diketahui memiliki aktivitas biologis yang lebih kuat dibandingkan dengan kompleks lainnya. Di antaranya menunjukkan aktivitas sebagai disinfektan (Hadi *et al.*, 2022), antitumor (Banti *et al.*, 2019), antifungi (Maya dkk., 2020), antioksidan (Arraq dan Hadi, 2023), antiinflamasi (Antonenko *et al.*, 2022), antimikroba (Saroya *et al.*, 2022), antikanker (Pellerito *et al.*, 2022), antibakteri dan antimalaria (Hadi dkk., 2019).

2.8. Toksisitas Senyawa Organotimah(IV)

Beberapa senyawa organotimah(IV) bersifat toksik. Toksisitas organotimah(IV) sangat berbahaya, namun di sisi lain memiliki kemampuan yang baik sebagai antibakteri. Bioaktivitas senyawa ini ditentukan oleh banyaknya gugus organik dan sifatnya terhadap atom pusat Sn. Sedangkan gugus anion, hanya memberikan efek sekunder (Ali *et al.*, 2016). Senyawa tributiltimah(IV) oksida yang diaplikasikan sebagai cat *antifouling* sangat toksik dan menyebabkan sifat hemaprodit terhadap invertebrata di laut, pada kadar 0,1-1 µg/L (Sunday *et al.*, 2012).

Berbeda dengan efeknya terhadap mahluk laut, senyawa organotimah(IV) anorganik maupun heterosiklik organik, hanya bersifat sedikit toksik terhadap mamalia. Hal ini disebabkan oleh kelarutannya yang rendah, kurang terabsorpsi, dan akumulasinya rendah pada jaringan dan sistem ekskresi mamalia (Kimbrough, 1976). Berdasarkan penelitian terbaru, senyawa turunan organotimah(IV) memiliki potensi bioaktivitas sebagai *metallo drugs*, bahkan lebih baik dari obat-obatan platina karena toksisitasnya rendah dan efek sampingnya yang jauh lebih kecil (Annuar *et al.*, 2021). Organotimah(IV) karboksilat, bersifat tidak toksik atau hanya sedikit toksik pada mamalia. Semakin panjang rantai alkilnya, maka semakin berkurang toksisitasnya (Hadi *et al.*, 2019).

2.9. Analisis Senyawa Organotimah

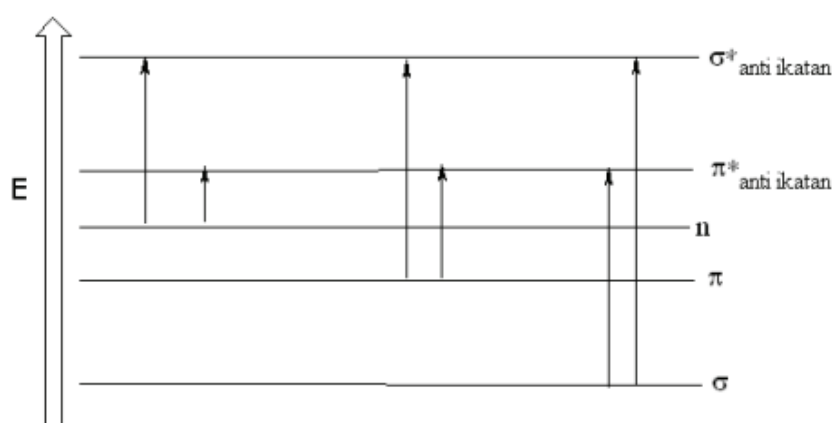
Senyawa hasil penelitian ini dianalisis menggunakan spektrofotometer Ultraviolet-Visible (UV-Vis), *Fourier Transform-Infrared Spectroscopy* (FT-IR), spektrometer *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR), dan analisis unsur C, H, N dan S menggunakan *Microelemental Analyzer*.

2.9.1. Analisis dengan Spektrofotometer UV-VIS

Spektroskopi sinar Ultraviolet-Visible (UV-Vis) adalah metode analisis kimia yang memanfaatkan cahaya tampak dan sinar ultraviolet untuk mengidentifikasi

atau mengukur daya absorbansi suatu cairan. Spektroskopi UV-Vis umumnya menggunakan rentang panjang gelombang antara 200 hingga 800 nm, yang dimana panjang gelombang UV 200-400 nm dan panjang gelombang *Visible* 400-800 nm. Prinsip kerja dari spektroskopi UV- Vis adalah ketika sumber sinar berupa cahaya UV- Vis menyebar cahaya pada senyawa kimia yang diukur dalam rentang molekul, besarnya penyerapan dapat memberikan informasi tentang struktur dan konsentrasi senyawa. Beberapa kegunaan spektroskopi UV- Vis meliputi analisis kualitatif dan kuantitatif senyawa organik biokimia dan farmasi, mengukur daya absorbansi suatu cairan yang memiliki gugus kromofor terhadap panjang gelombang yang ditentukan, dan memantau proses kimia, seperti reaksi kesetimbangan redoks, pembentukan kompleks, dan lainnya (Suhartati, 2017).

Suatu senyawa organik memiliki elektron ikatan sigma (σ) dan pi (π) maupun elektron non-ikatan (n). Elektron-elektron ini dapat mengalami eksitasi atau perubahan energi dari keadaan dasar ke tingkat yang lebih tinggi akibat adanya interaksi dengan sinar ultraviolet. Eksitasi elektron-elektron ini kemudian direkam sebagai panjang gelombang dan absorbansi, dalam bentuk spektrum. Panjang gelombang yang lebih besar, menunjukkan semakin mudahnya suatu elektron tereksitasi, sedangkan absorbansi yang lebih tinggi menunjukkan semakin banyaknya elektron yang tereksitasi. Gambar 5, menunjukkan beberapa jenis transisi elektron akibat terjadinya eksitasi, yaitu $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, dan $n \rightarrow \pi^*$ (Suhartati, 2017).



Gambar 5. Skema transisi elektronik dari tingkat energi rendah ke tingkat energi yang lebih tinggi (Suhartati, 2017).

Transisi elektron dapat juga disebut sebagai promosi elektron dari keadaan dasar yang berenergi rendah *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO), ke orbital keadaan tereksitasi yang berenergi lebih tinggi *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO). Senyawa-senyawa organik memiliki serapan karakteristik berdasarkan elektronnya, yaitu:

- a. Senyawa dengan elektron σ , contohnya hidrokarbon jenuh, dengan energi transisi $\sigma \rightarrow \sigma^* > 185$ kkal/mol pada serapan UV, sehingga tidak terdapat serapan di daerah *visible*.
- b. Senyawa dengan elektron n , contohnya senyawa jenuh yang mengandung heteroatom (oksigen, nitrogen, dan halogen) yang memiliki elektron sunyi (n). Energi yang diperlukan untuk transisi $n \rightarrow \sigma^* < 185$ kkal/mol pada serapan UV, lebih kecil dibanding $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Serapan yang dihasilkan biasanya lemah dan sering membuat interpretasi yang meragukan.
- c. Senyawa dengan kromofor elektron π , contohnya senyawa yang mengandung elektron π dan n sehingga juga memiliki elektron sunyi. Gugus fungsi ini memiliki kemungkinan transisi $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, dan $n \rightarrow \pi^*$ (Supratman, 2010).

Panjang gelombang serapan merupakan ukuran perbedaan tingkat-tingkat energi dari orbital-orbital elektron. Agar elektron dalam ikatan sigma dari tingkat dasar tereksitasi menuju tingkat tereksitasi maka diperlukan energi paling tinggi dan akan memberikan serapan pada rentang 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. Spektrum UV maupun tampak 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 antiikatan (*antibonding*). Transisi elektronik dapat terjadi dari subtingkat apa saja dari keadaan dasar ke subtingkat apa saja dari keadaan eksitasi. Data Serapan λ_{maks} senyawa organotin(IV) karboksilat dapat di lihat pada Tabel 1 dan data absorpsi dasar serta substituen senyawa karbonil terkonjugasi pada Tabel 2.

Tabel 1. Serapan λ_{maks} Senyawa Organotin(IV) Karboksilat (Hadi dan Afriyani, 2017).

Senyawa	λ_{maks} (nm)	
	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{SnO}]$	215	262
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Sn}(2\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO})_2]$	-	302
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Sn}(3\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO})_2]$	212	297

Tabel 2. Absorpsi dasar serta substituen senyawa karbonil terkonjugasi (Suhartati, 2017).

λ , β tak jenuh	Absorpsi dasar (nm)		
Keton asiklik / siklik 6 anggota / lebih tinggi	215		
Keton asiklik / siklik 6 anggota / lebih tinggi	205		
Aldehida	210		
Asam karboksilat dan ester	195		
Perpanjangan Konjugasi	+ 30		
Komponen homodienik	+ 39		
Ikatan rangkap eksosiklik	+ 5		

Substituen	Parameter Substituen		
	λ	β	γ
Alkil	+ 10	+ 12	+ 18
Hidroksil	+ 35	+ 30	+ 50
Alkoksil	+ 35	+ 30	+ 17
Asetoksil	+ 6	+ 6	+ 6
Kloro	+ 15	+ 12	
Bromo	+ 25	+ 30	

Pelarut	Koreksi Pelarut
Air	-8
Metanol	0
Heksana	+ 11
Sikloheksana	+ 11

2.9.2. Analisis dengan Spektrofotometer *Fourier Transform-Infra Red* (FTIR)

Fourier Transform - Infra Red merupakan salah satu jenis instrumen spektroskopi yang bekerja pada rentang cahaya inframerah, dengan panjang gelombang 2,5-50 μm atau bilangan gelombang 4.000 - 200 cm^{-1} . Setiap gugus fungsi maupun berbagai jenis ikatan kimia, memiliki pita absorpsi inframerah yang khas dan spesifik. Sehingga, metode spektroskopi ini dapat digunakan untuk mempermudah identifikasi senyawa organik maupun organologam. Spektrum yang dihasilkan instrumen FTIR, berbentuk grafik yang menunjukkan persen transmittansi yang bervariasi untuk setiap frekuensi radiasi inframerah. Satuan frekuensi pada garis aksis grafiknya dinyatakan sebagai bilangan gelombang, atau banyaknya gelombang dalam setiap satuan panjang. Di bawah ini merupakan gambaran hubungan bilangan gelombang (ν) dan panjang gelombang (λ):

$$\nu = \frac{1}{\lambda} \text{ cm}^{-1} \quad (\text{Persamaan 1})$$

Saat frekuensi cahaya inframerah yang dilewatkan diserap oleh sampel, akan menyebabkan terjadinya vibrasi atau getaran pada molekul sampel (Dachriyanus, 2004).

Banyaknya energi yang diserap beragam antar ikatannya, hal ini disebabkan oleh perubahan momen dipol. Sehingga, ikatan nonpolar seperti C-H atau C-C menghasilkan absorpsi lemah, sedangkan ikatan polar seperti O-H atau N-H atau C=O menghasilkan absorpsi yang jauh lebih kuat. Terdapat dua jenis vibrasi yang dikenal, yaitu:

- Vibrasi regang/ulur (*stretching*), vibrasi ini menyebabkan perpanjangan atau pengerutan ikatan.
- Vibrasi lentur/tekuk (*bending*), vibrasi ini menyebabkan sudut ikatan mengalami pembesaran atau pengecilan sudut (Supratman, 2010).

Terdapat 2 jenis instrumen yang dapat digunakan untuk memperoleh spektra inframerah, yaitu spektrofotometer dispersif dan spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FTIR). Spektra yang diberikan oleh kedua instrumen tersebut berada pada kisaran bilangan gelombang 4.000-400 cm^{-1} (bilangan gelombang

spektrum inframerah di daerah tengah). Walaupun keduanya mampu memberikan spektra IR yang identik,. Namun, spektrofotometer FTIR saat ini lebih banyak digunakan karena perolehan spektra IR instrumen ini lebih cepat dibandingkan dengan spektrofotometer IR dispersif (Rohman, 2021).

Pada dasarnya, spektrofotometer FTIR sama dengan spektrofotometer IR dispersi. Perbedaannya terletak pada pengembangan sistem optik sebelum berkas sinar infra merah melewati sampel. Spektrofotometer FTIR didasarkan pada interferensi radiasi antara 2 berkas sinar untuk menghasilkan interferogram. Interferogram adalah sinyal yang dihasilkan sebagai fungsi perubahan *pathlength* antara 2 berkas sinar. Dua domain (jarak dan frekuensi) dapat ditukarbalikkan dengan metode matematis yang disebut dengan transformasi *Fourier* (Sembiring dkk., 2019).

Beberapa serapan khas gugus fungsi molekul organik:

- a. Serapan karbon-karbon dan karbon-hidrogen. Ikatan C-C dengan hibridisasi sp^3 , menyebabkan adanya pita serapan yang lemah. Ikatan C=C dengan hibridisasi sp^2 , menyebabkan adanya pita serapan khas dengan kekuatan bervariasi, yaitu sekitar $1600-1700\text{ cm}^{-1}$. Ikatan C=C (aril) menyebabkan pita serapan pada frekuensi yang lebih rendah akibat delokalisasi elektron π , yaitu sekitar $1450-1600\text{ cm}^{-1}$.
- b. Serapan karbon-hidrogen. Ikatan C-H memiliki pita serapan sekitar $2800-3300\text{ cm}^{-1}$ dan beberapa diantaranya sekitar $3300-2700\text{ cm}^{-1}$. Ikatan C-H (Aril) memiliki pita serapan sekitar 3030 cm^{-1} dengan intensitas sedang. Ikatan C=C-H memiliki pita serapan sekitar $3040-3010\text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas sedang. Ikatan $-CH_3$ memiliki pita serapan sekitar 2960 dan 2870 cm^{-1} dengan intensitas tinggi. Ikatan $-CH_2-$ memiliki pita serapan sekitar 2930 dan 2850 cm^{-1} dengan intensitas tinggi. Ikatan $=CH-$ memiliki pita serapan sekitar 2890 cm^{-1} dengan intensitas rendah.
- c. Serapan haloalkana. Ikatan C-X memiliki serapan di daerah sidik jari sekitar $500-1430\text{ cm}^{-1}$.
- d. Serapan karbonil. Ikatan C=O umumnya memiliki pita serapan sekitar $1640-1820\text{ cm}^{-1}$ dengan serapan kuat. Ikatan C=O pada gugus fungsi asam

karboksilat memiliki pita serapan sekitar $1705\text{--}1725\text{ cm}^{-1}$ dengan serapan kuat (Supratman, 2010).

Pada sintesis senyawa organotimah(IV), reaksi dapat dilihat pada perubahan spektrum FTIR dari ligan, senyawa awal, serta senyawa akhir. Hal yang harus diperhatikan yakni adanya vibrasi ulur Sn-O pada bilangan gelombang $500\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ dan Sn-C pada bilangan gelombang $500\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ (Sudjadi, 1985). Munculnya puncak karbonil senyawa akhir menunjukkan telah terjadinya reaksi senyawa awal dengan ligan asam karboksilat. Data jenis ikatan serta nilai bilangan gelombang dari senyawa organotimah(IV) karboksilat ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Data jenis ikatan senyawa organotimah(IV) karboksilat (Hadi *et al.*, 2023).

Jenis Ikatan	Bilangan Gelombang (cm^{-1})
-Sn-O-	800-400
-Sn-O-C-	1250-1000
-O-H	3500-3100
Fenil	1479; 1428; 729
-C=O	1740-1650
-C=C-	1650-1450
-C-O-	1320-1210

2.9.3. Analisis dengan Spektrofotometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR

Spektrofotometer resonansi magnetik nuklir (NMR) adalah instrumen kimia yang digunakan untuk memperoleh informasi mengenai struktur dan konformasi senyawa kimia. Spektrofotometer NMR memanfaatkan interaksi antara nukleus yang bertindak sebagai magnet kecil dan medan magnetik eksternal, sehingga dapat diterapkan untuk mengevaluasi ikatan kimia dan lingkungan nuklir atom (Dayrit *and* Dios, 2017). Sinyal yang diperoleh dari spektroskopi NMR memberikan informasi tentang interaksi antara inti dan elektron, yang dapat membantu menentukan struktur senyawa kimia (Ismail *et al.*, 2011).

Berbeda dari jenis spektroskopi lainnya yang didasarkan pada eksitasi elektron, NMR didasarkan pada serapan inti. Semua inti bermuatan dapat mengalami putaran (spin) pada sumbunya, sehingga menghasilkan dipol magnet di sepanjang sumbu dengan momentum magnetik (μ). Ketika inti tersebut diletakkan dalam medan magnet yang kuat, maka unsur akan mengalami rotasi pada sumbu intinya, hal ini mengakibatkan energi inti unsur pecah menjadi dua tingkat energi terkuantisasi. Transisi antara tingkatan energi yang terjadi karena diinduksi medan magnet bisa berlangsung apabila terjadi absorpsi radiasi elektromagnet, pada frekuensi yang sesuai atau sama.

Instrumen NMR sangat akurat dalam menentukan struktur molekul senyawa organik maupun anorganik. Frekuensi NMR terdapat pada rentang $60 \times 10^6 - 800 \times 10^6$ Hz. Pergeseran kimia (δ) suatu inti merupakan perbedaan frekuensi resonansi inti dan standar relatif terhadap standar, dengan satuan ppm (Hz/MHz atau 1: 10^6). Adanya perbedaan frekuensi ini diukur berdasarkan resonansi senyawa standar tetrametilsilan (TMS) pada ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR. Senyawa TMS dipilih sebagai standar karena beberapa sifatnya, yaitu larut dalam semua jenis pelarut organik, inert, sangat mudah menguap, serta memiliki 12H dan 4C yang ekuivalen.

Nilai pergeseran kimia yang dihasilkan, diakibatkan adanya elektron dalam molekul yang menghasilkan *shielding effect* pada spin inti, karena memiliki arah medan magnet yang berlawanan dengan B_0 (medan magnet statis) sehingga memiliki nilai δ rendah dan serapannya terletak di atas medan (*upfield*). Atom dengan nilai δ rendah (dekat dengan TMS) disebut *shielded* atau terperisai. Sebaliknya, jika nilai δ tinggi disebut *deshielded* atau tidak terperisai. Keadaan *deshielded* dapat terjadi akibat adanya efek induksi medan magnet oleh atom yang bersifat elektronegatif (misalnya N atau O) atau anisotrop (misalnya alkena, alkuna, karbonil, dan aromatik). Efek induksi pada keadaan *deshielded* disebabkan oleh sirkulasi awan elektron yang searah dengan medan magnet luar B_0 , sehingga serapannya terletak di bawah medan (*downfield*) (Jenie dkk., 2014).

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).

Berbagai pola pemisahan (*splitting pattern*) pada spektrum ^1H -NMR:

- a. Singlet, merupakan sinyal tunggal. Dihasilkan bila sebuah proton tidak memiliki proton tetangga yang secara magnetik tidak ekuivalen dengannya.
- b. Doublet, merupakan sinyal yang terbelah menjadi sinyal rangkap atau doublet. Dihasilkan bila sebuah proton memiliki satu proton tetangga yang secara magnetik tidak ekuivalen dengannya. Perbandingan luas kedua sinyalnya seharusnya 1:1, tetapi bisa berbeda pada aril. Jarak antara kedua sinyal dalam sebuah doublet dinamakan tetapan kopling (J).
- c. Triplet, merupakan sinyal yang terdiri dari tiga sinyal atau triplet. Dihasilkan bila sebuah proton memiliki dua proton tetangga yang ekuivalen satu sama lain, tetapi tidak ekuivalen dengan dirinya. Maka sinyal pada NMR adalah $(n+1)$, n merupakan banyaknya proton tetangga, sehingga $2+1 = 3$. Perbandingan luas kedua sinyalnya seharusnya 1:2:1.
- d. Quartet, merupakan sinyal yang terdiri dari empat sinyal atau quartet. Dihasilkan bila sebuah proton memiliki tiga proton tetangga yang ekuivalen satu sama lain, tetapi tidak ekuivalen dengan dirinya. Maka sinyal pada NMR adalah $(n+1)$, n merupakan banyaknya proton tetangga, sehingga $3+1 = 4$. Perbandingan luas kedua sinyalnya seharusnya 1:3:3:1 (Supratman, 2010).

Berikut dapat dilihat nilai geseran kimia dari beberapa jenis senyawa dengan tetrametil silan (TMS) sebagai titik nol-nya pada Tabel 4.

Tabel 4. Nilai pergeseran kimia untuk ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR (Settle, 1997).

Jenis Senyawa	^1H (ppm)	^{13}C (ppm)
Alkana	0,5-0,3	5-35
R-CH ₂ -NR ₂	2-3	42-70
R-CH ₂ -SR	2-3	20-40
R-CH ₂ -PR ₃	2,2-3,2	50-75
R-CH ₂ -OH	3,5-4,,5	50-75
R-CH ₂ -NO ₂	4-4,6	70-85
Alkena	4,5-7,5	100-150
Aromatik	6-9	110-145
Benzilik	2,2-2,8	18-30
Ester		160-175

Pada ^{13}C -NMR dari spektrum resonansi magnet inti protonnya, dapat diperoleh informasi jenis karbon, jumlah karbon, dan lingkungan di sekitar karbon dalam senyawa tersebut (Supratman, 2010). Nilai pergeseran kimia yang dihasilkan pada spektra ^{13}C -NMR berbeda-beda berdasarkan kondisi lingkungan kimia atom karbonnya.

2.9.4. Analisis *Microelemental Analyzer*

Mikroanalisis merupakan penentuan kandungan unsur penyusun suatu senyawa yang dilakukan dengan menggunakan *microelemental analyzer*. Unsur yang umum ditentukan yaitu karbon (C), hidrogen (H), nitrogen (N), dan sulfur (S). Sehingga, alat yang biasanya digunakan untuk tujuan mikroanalisis ini dikenal sebagai CHNS *microelemental analyzer*. Pada alat ini sampel C, H, dan N diperiksa secara otomatis, sehingga hasil persentase setiap elemennya presisi dan akurat. Sampel yang digunakan juga sedikit yaitu 1-2 mg (Etherington *et al.*, 2001).

Prinsip kerja instrumen ini menganalisis senyawa organik melalui dekomposisi oksidatif dan reduksi pada nitrogen dan sulfur oksida (Fadeeva *et al.*, 2007). Prosesnya dimulai dengan pembakaran pada *furnace* dengan suhu 1000 °C, kemudian karbon akan dikonversi menjadi karbon dioksida, hidrogen menjadi air, nitrogen menjadi gas atau oksidanya, dan sulfur menjadi sulfur dioksida. Hasil konversi yang berupa gas ini kemudian dipisahkan berdasarkan jenisnya dan dianalisis menggunakan detektor tertentu (Thompson, 2008).

2.10. Aktivitas Antiproliferasi

Proliferasi merupakan suatu pertumbuhan atau reproduksi sel untuk menghasilkan jaringan baru, bagian sel, maupun keturunan yang berlangsung secara cepat. Suatu senyawa yang dapat menghentikan proses pertumbuhan tersebut melalui berbagai mekanisme disebut sebagai senyawa yang memiliki aktivitas antiproliferasi. Aktivitas antiproliferasi dari suatu senyawa dapat di lihat berdasarkan jumlah sel yang masih hidup setelah pemberian senyawa (Zhang *et al.*, 2013).

Antikanker dan antiproliferasi memiliki perbedaan konsep dalam pengujian. Antikanker merujuk pada kemampuan suatu zat dalam menghambat atau membunuh sel kanker, sedangkan antiproliferasi merujuk pada kemampuan suatu zat dalam menghambat pertumbuhan dari sel kanker (Aulani dan Muchtaridi, 2016). Hasil uji antiproliferasi dapat menjadi dasar untuk mengembangkan senyawa tersebut sebagai agen antikanker. Terdapat beberapa metode yang umum digunakan untuk menguji antiproliferasi atau kemampuan dalam menghambat pertumbuhan sel, beberapa diantaranya yaitu:

a. Metode Pengamatan Langsung

Metode pengamatan langsung dilakukan dengan penambahan pewarna *trypan blue* untuk menentukan viabilitas sel. Sel yang mati akan menyerap warna *trypan blue*, karena mengalami lisis sehingga protein dalam plasmanya akan berikatan dengan *trypan blue*. Selain itu, sel yang mati akan terlihat tidak bulat atau menyusut karena isi sel (sitoplasmanya) keluar (Tumanggor *et al.*, 2019). Hal ini tidak terjadi pada sel yang hidup karena tidak mengalami kerusakan

pada membran selnya, sehingga sel yang hidup masih terlihat berbentuk bulat, lebih terang dan jernih.

b. MTT Assay

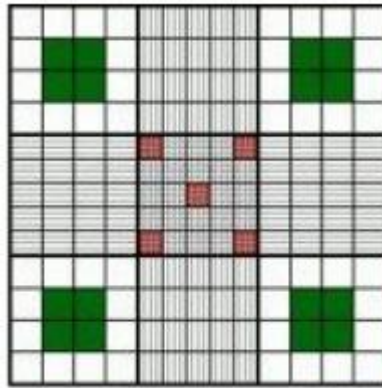
MTT assay menggunakan senyawa 3-(4,5-*dimethylthiazol-2-yl*)-2,5-*diphenyltetrazolium bromide* yang merupakan garam tetrazolium berupa larutan berwarna kuning. Sel hidup dapat mereduksi MTT. Sedangkan sel mati tidak dapat mereduksi MTT karena enzim di dalam sel tidak berfungsi lagi. Prinsip dasarnya adalah kerja enzim mitokondria pada sel aktif yang memetabolisme garam tetrazolium, sehingga terjadi pemutusan cincin tetrazolium oleh enzim dehidrogenase yang menyebabkan tetrazolium berubah menjadi formazan yang tidak larut dalam air dan berwarna ungu (Dona dkk., 2016).

c. MTS Assay

MTS assay menggunakan senyawa 3-(4,5-*dimethylthiazol-2-yl*)-5-(3-*carboxymethoxyphenyl*)-2-(4-*sulfophenyl*)-2H-tetrazolium yang prinsipnya hampir sama seperti MTT assay. Perbedaan antara MTS dan MTT assay adalah MTS assay larut dalam air sehingga memungkinkan analisis langsung tanpa ekstraksi tambahan yang diperlukan seperti dalam MTT assay (Gaffar dkk., 2022).

2.11. Uji Antiproliferasi terhadap Sel Hela

Salah satu cara uji dalam penentuan senyawa yang berkhasiat sebagai antikanker adalah dengan uji daya hambat terhadap pertumbuhan sel kanker serviks hela. Sel tersebut dilarutkan dalam suatu larutan media dan dialirkan ke dalam *haemocytometer neubauer improved*. *Haemocytometer neubauer improved* terdiri dari 9 kotak besar yang masing-masing di bagi menjadi 16 kotak kecil dengan kedalaman 0,1 mm (*Lab Tests Guide*, 2024). Dalam penghitungan digunakan kotak besar yang berada di tengah dengan memfokuskan kepada 5 titik sesuai pada Gambar 6 karena titik-titik tersebut secara representatif mewakili area yang luas dari sel yang diamati.



Gambar 6. Bentuk area *Haemocytometer Neubauer Improved* (Lab Tests Guide, 2024).

2.12. Kanker

Kanker merupakan penyakit yang diakibatkan adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan tidak normal dibandingkan dengan sel lainnya. Sel normal patuh terhadap sinyal yang memerintahkan sel untuk membelah dan membentuk sel lainnya atau mati. Pembelahan sel kanker dipicu berbagai faktor yang menyebabkan perubahan ekspresi gen sehingga timbul gangguan proliferasi yang tidak terkontrol, berinvansi dan metastase ke jaringan dan organ lain (Kurniasari dkk., 2017). Kanker disebabkan oleh faktor eksternal seperti rokok, infeksi organisme, pola hidup yang tidak sehat, dan faktor internal seperti mutasi genetik turunan, hormon kondisi imunitas dan mutasi yang timbul dari metabolisme tubuh. Faktor-faktor ini dapat bekerja bersamaan sehingga menyebabkan kelainan pada sel dan proliferasi berlebih (Bray *et al.*, 2013).

Sel kanker memiliki enam karakter umum (*the six hallmark of cancer*), enam karakter tersebut adalah sebagai berikut:

1. Immortalitas, yaitu pemisahan sel yang berkelanjutan dan replikasi tak terbatas.
2. Onkogen dapat memproduksi sinyal pertumbuhan sehingga selalu tumbuh berkelanjutan.
3. Mengabaikan sinyal penghambat pertumbuhan dari tubuh.
4. Tidak peka terhadap sinyal apoptosis karena terjadi mutasi pada regulator apoptosis.

5. Angiogenesis, dapat menumbuhkan pembuluh darah baru disekitar jaringan kanker untuk bertahan hidup.
6. Metastatis, kemampuan untuk berpindah ke lokasi sekunder atau tersier lewat pembuluh darah dan merupakan faktor utama terjadi kematian pada penderita kanker (Momna, 2010).

2.13. Sel Kanker Serviks Hela

Sel HeLa merupakan salah satu jenis sel kanker pada penyakit serviks. Sel tersebut diisolasi dari wanita bernama Henreitta Lacks oleh Dr. George O. Gey pada tahun 1951. Nama HeLa diambil dari dua kata pertama dari nama depan dan akhir dari nama seorang wanita Henrietta Lacks yang meninggal akibat kanker serviks (Lucey *et al.*, 2009).

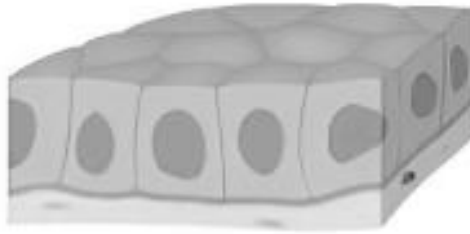
Sel HeLa merupakan salah satu dari beberapa sel kanker turunan dari sel epitel serviks. Sel HeLa termasuk sel yang dibiopsi dari salah satu pasien penderita kanker serviks yang bernama Henrietta Lacks. Henrietta Lacks meninggal di tahun 1951 karena adenokarsinoma serviks. Biopsi jaringan dilakukan untuk evaluasi diagnosis pada laboratorium John Hopkins. Sel kanker telah tumbuh secara cepat dan menjadi *human cell line* pertama kali.

Sel HeLa banyak digunakan sebagai model sel uji dalam penelitian. Sel HeLa merupakan sel kanker serviks yang diakibatkan oleh infeksi HPV. (DeFillippis *et al.*, 2003). Sel HeLa yang ditumbuhkan dalam media kultur dapat tumbuh dengan pesat dan agresif. Media kultur digunakan yaitu RPMI 1640- serum. Pada media kultur RPMI 1640-serum terkandung asam amino, vitamin, garam organik dan glukosa. Serum yang ditambahkan mengandung hormon pertumbuhan (Freshney, 2006).

2.14 . Sel Vero

Sel Vero merupakan sel yang diisolasi dari sel ginjal monyet hijau Afrika oleh Yasumura dan Kawakita di universitas Chiba, Jepang. Sel ini merupakan tipe sel

immortal, sel fibroblastik non tumorigenik (ATCC, 2016). Sel Vero biasa digunakan untuk mempelajari pertumbuhan sel, diferensiasi sel, sitotoksitas, dan transformasi sel yang diinduksi oleh berbagai senyawa kimia. Sel ini juga direkomendasikan untuk dijadikan sebagai sel model dalam mempelajari karsinogenesis secara *in vitro* (Goncalves *et al.*, 2006). Bentuk dari sel Vero dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Sel vero (Astuti dkk., 2022).

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada November 2024 s.d. Februari 2025 di Laboratorium Kimia Anorganik dan Kimia Fisik, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Analisis senyawa menggunakan spektrofotometer UV-Vis dilakukan di Laboratorium Kimia Anorganik dan Fisik FMIPA Universitas Lampung. Analisis senyawa menggunakan spektrofotometer *Fourier Transform - Infra Red* (FTIR) dilakukan di Laboratorium Instrumentasi FMIPA Universitas Islam Indonesia. Analisis unsur dengan menggunakan ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR dan analisa *microelemental analyzer* dilakukan di *School of Chemical and Food Technology*, Universitas Kebangsaan Malaysia. Sedangkan uji antiproliferasi sel hela dilakukan di Laboratorium Kimia, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) Pasar Jumat, Lebak Bulus, Jakarta Selatan.

3.2. Alat dan Bahan

Alat- alat yang digunakan dalam sintesis senyawa adalah alat gelas, aerator, set refluks 250 mL, *hot plate stirrer*, desikator, labu ukur, termometer 0-100 °C, spatula, dan pipet tetes. Instrumen yang digunakan dalam menganalisis senyawa, yaitu UV Shimadzu UV-245 *Spectrophotometer*, Bruker VERTEX 70 FT-IR *Spectrophotometer*, Bruker AV 600 MHz NMR *Spectrometer*, serta *Microelemental Analyzer* Fision EA 1108.

Alat- alat yang digunakan dalam uji antiproliferasi senyawa sebagai antikanker adalah Erlenmeyer, indikator universal, pipet volume, botol kultur, inkubator CO₂,

sentrifuga, vortex, *cryotube vials*, *freezer*, *hot plate stirrer*, mikroskop, *haemocytometer neubauer improved*, *laminar air flow*, dan *multiwell plate tissue culture*.

Bahan-bahan yang digunakan dalam sintesis pada penelitian ini yaitu dibutyltimah(IV) oksida, asam 2-klorobenzoat, asam 2-hidroksibenzoat, metanol p.a. Bahan-bahan yang digunakan untuk uji antiproliferasi senyawa sebagai antikanker yaitu aquades, NaHCO_3 , media *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM), aquabidest, *penicillin*, PBS, tripsin, *trypan blue*, sel Vero dan sel kanker serviks HeLa.

3.3. Prosedur Kerja

3.3.1. Sintesis Senyawa Dibutyltimah(IV) Di-(2-klorobenzoat)

Senyawa dibutyltimah(IV) di-2-klorobenzoat disintesis dengan mengadopsi prosedur Szorcsik *et al.* (2002). Menggunakan perbandingan 1: 2 mol, yaitu sebanyak 0,7468 gram (0,003 mol) senyawa dibutyltimah(IV)oksida, direaksikan dengan 0,9394 gram (0,006 mol) senyawa asam 2-klorobenzoat, dalam 30 mL pelarut metanol p.a, kemudian direfluks selama 4 jam pada suhu 60-62 °C. Setelah direfluks selama 4 jam, campuran dimasukkan kedalam botol vial lalu dikeringkan dalam desikator selama ± 3 bulan, untuk menguapkan pelarut dan air hasil samping dari reaksi, sehingga diperoleh padatan dibutyltimah(IV) di-2-klorobenzoat kering dan konstan. Padatan yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis, *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR, serta *Microelemental Analyzer*. Uji antiproliferasi senyawa dibutyltimah(IV) di-2-klorobenzoat terhadap sel kanker HeLa.

3.3.2. Sintesis Senyawa Dibutyltimah(IV) Di-(2-hidroksibenzoat)

Senyawa dibutyltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat disintesis dengan mengadopsi prosedur Szorcsik *et al.* (2002). Menggunakan perbandingan 1: 2 mol, yaitu

sebanyak 0,9836 gram (0,00395 mol) senyawa dibutyltimah(IV) oksida, direaksikan dengan 1,0902 gram (0,0079 mol) senyawa asam 2-hidroksibenzoat, dalam 30 mL pelarut metanol p.a, kemudian direfluks selama 4 jam pada suhu 60-62 °C. Setelah direfluks selama 4 jam, campuran dimasukkan ke dalam botol vial lalu dikeringkan dalam desikator selama $\pm$ 3 bulan, untuk menguapkan pelarut dan air hasil samping dari reaksi, sehingga diperoleh padatan dibutyltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat kering dan konstan. Padatan yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan spektrofotometer UV- Vis, *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR, serta *Microelemental Analyzer*. Uji antiproliferasi senyawa dibutyltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat terhadap sel kanker HeLa.

3.3.3. Pengujian Antiproliferasi terhadap Sel Kanker Serviks HeLa

Prosedur uji antiproliferasi terhadap sel kanker HeLa dilakukan dengan mengadopsi prosedur yang dilakukan oleh Hadi *et al.* (2024). Pengujian senyawa hasil sintesis dilakukan dengan metode pengamatan langsung, yaitu menghitung secara langsung sel yang masih hidup di bawah mikroskop. Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode lain yaitu metode pengamatan langsung dapat memberikan hasil lebih cepat dan pengguan rendah bahan kimia tambahan. Adapun tahapan pengerjaan pegujian senyawa sebagai antikanker adalah sebagai berikut:

3.3.3.1. Persiapan Media

Pembuatan media dilakukan dengan melarutkan media *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (DMEM) seberat 10,4 gram yang mengandung L-glutamin dalam 1 liter aquabidest. Kemudian ditambahkan 2,3 gram NaHCO_3 supaya pH larutannya berkisar 7-7,5. Setelah itu, dihomogenkan dan disaring menggunakan *syringe* dan *filter*.

3.3.3.2. Prosedur Kultur Sel

Prosedur kultur sel dilakukan dengan mengadopsi prosedur yang dilakukan oleh Hadi *et al.* (2024). Sebanyak 10 mL media yang sudah dicampur FBS 10% dimasukkan ke dalam botol kultur sel dan ditambahkan dengan 300 μ L *penicillin*. FBS berfungsi sebagai nutrisi untuk media dan *penicillin* sebagai antibiotik untuk melawan infeksi bakteri. Setelah itu, sel kanker serviks HeLa disuspensikan ke dalam media dan diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37 °C dalam inkubator 5% CO₂. Inkubasi sel dilakukan selama 72 jam karena waktu yang optimum untuk pertumbuhan sel kanker. Periode 72 jam memberikan waktu yang cukup untuk sel-sel berkembang secara signifikan.

Setelah 72 jam, sel dipanen dengan cara membuang media yang terdapat dalam botol kultur sel. Kemudian, dicuci dengan 5 mL PBS 10% untuk mencegah kontaminasi, ditambahkan 3 mL tripsin untuk melepaskan sel dan diinkubasi selama 10 menit. Setelah itu, dipindahkan ke dalam tabung sentrifuse, lalu ditambahkan 3 mL media dan disentrifugasi selama 2x10 menit sampai terbentuk gumpalan. Setelah terbentuk gumpalan, dibuang media, ditambahkan dengan 5 mL media baru dan divortex. Disimpan kultur sel dalam *cryotube vials* pada freezer pada suhu -80°C supaya menjaga kestabilan sel.

3.3.3.3. Uji Antiproliferasi

Sel kanker HeLa dan sel Vero yang digunakan diperoleh dari *Elabscience*[®] Amerika Serikat yaitu sebuah perusahaan yang mengembangkan serangkaian antibodi terkait penelitian antikanker. Pengujian aktivitas terhadap masing-masing sampel uji yang dilarutkan dalam DMSO. Pengujian aktivitas antiproliferasi sampel isolat terhadap sel HeLa dilakukan dengan 6 variasi konsentrasi yaitu 0 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 dan 16 μ g/mL, yang selanjutnya dibandingkan aktivitas sitotoksiknya terhadap sel normal dengan variasi konsentrasi 0 ; 8 ; 16 ; 32 ; 64 dan 128 μ g/mL.

Pada kontrol positif, sebanyak 1 mL media dimasukkan ke dalam *multi well plate tissue's culture* setiap sumuran, lalu dipipet dan dimasukkan 100 μ L sel yang

sebelumnya sudah dibiakkan dan ditambahkan 10 µL sampel isolat, kemudian ditambahkan 30 µL antibiotik penisilin. Sebagai kontrol negatif (konsentrasi 0), dilakukan perlakuan yang sama dengan mengubah sampel isolat menggunakan 10 µL DMSO. Percobaan dilakukan triplo, selanjutnya suspensi sel yang telah diisi zat uji plat ditutup dan dibungkus kertas HVS, kemudian diinkubasi selama 72 jam pada suhu 37°C dalam inkubator 5% CO₂. Semua perlakuan dilakukan dengan keadaan steril dalam *laminar air flow*.

Setelah 72 jam dipipet isi tiap plat dan dibuang untuk mempermudah proses pengujian selanjutnya. Dipipet dan dibilas menggunakan 400 µL PBS 10%, dihomogenkan dan dibuang kembali. Dipipet 100 µL tripsin dimasukkan dalam tiap plat dan diinkubasi selama 10 menit. Setelah 10 menit, perhitungan sel dilakukan dengan *Haemocytometer Neubauer improved*. Suspensi sel dimasukkan ke dalam ruang dan harus cukup cair, agar sel atau partikel lain tidak tumpang tindih satu sama lain di grid dan harus merata. Untuk membedakan antara sel hidup dengan sel mati maka ditambah 20 µL larutan *tryphan blue* 1% dan dihomogenkan. Selanjutnya sebanyak 100 µL larutan dialirkan ke dalam *Haemocytometer Neubauer Improved*.

Kemudian, jumlah sel yang masih hidup dihitung di bawah mikroskop 4000x. Persentase hambatan zat uji terhadap pertumbuhan sel kanker dihitung dengan Persamaan 2:

$$\% \text{ inhibisi} = 1 - \frac{A}{B} \times 100 \quad (\text{Persamaan 2})$$

keterangan, A : jumlah sel hidup dalam media yang mengandung zat uji

B : jumlah sel hidup dalam media yang tidak mengandung zat uji

3.3.3.4. Analisis Probit

Data persentase inhibisi yang diperoleh diplotkan ke tabel probit. Kemudian dibuat grafik antara log konsentrasi (x) dan probit (y) sehingga diperoleh persamaan regresi linier $y = a + bx$. Dengan memasukkan nilai $y = 5$ (probit dari 50%), maka diperoleh nilai x (log konsentrasi), nilai IC_{50} dengan

mengkonversikan nilai log ke bentuk anti log. *Inhibitory Concentration* (IC_{50}) yaitu adalah konsentrasi senyawa yang menghambat proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap sel setelah masa inkubasi 72 jam. Menurut (Sriwiryajan *et al.*, 2014 ; Geran *et al.*, 1972) aktivitas senyawa murni dikatakan sangat aktif sebagai antikanker apabila memiliki nilai $IC_{50} \leq 4 \mu\text{g/mL}$, aktif $>4-\leq 10 \mu\text{g/mL}$, sedang $>10-\leq 30 \mu\text{g/mL}$ dan tidak aktif $>30 \mu\text{g/mL}$.

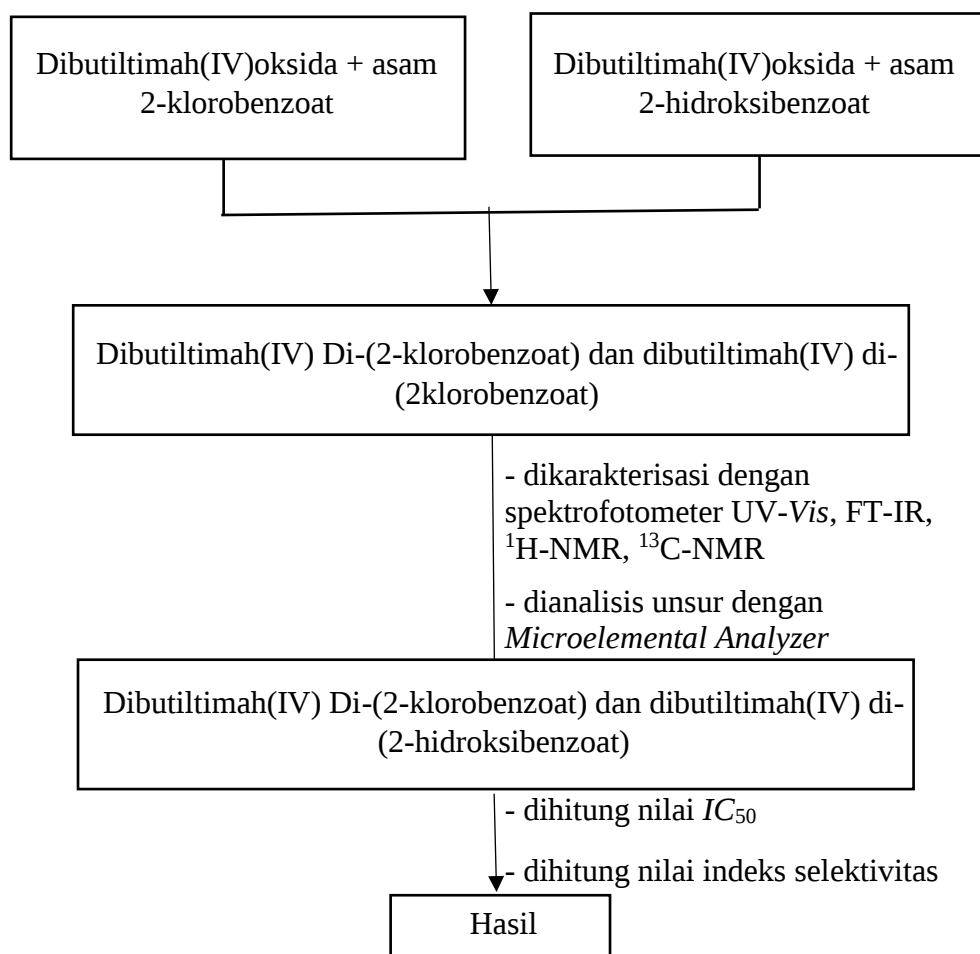
3.3.3.5. Uji Selektivitas

Uji selektivitas digunakan sebagai indikasi selektivitas sitotoksik (tingkat keamanan) dari suatu senyawa terhadap sel kanker. Salah satu cara untuk mengukur sejauh mana suatu senyawa bersifat selektif terhadap sel kanker tanpa merusak sel normal adalah dengan menghitung Indeks Selektivitas (IS) dengan Persamaan 3:

$$IS = IC_{50} \text{ pada sel Vero} / IC_{50} \text{ pada sel HeLa} \quad (\text{Persamaan 3})$$

Jika nilai $IS > 10$, maka senyawa tersebut memiliki selektivitas yang tinggi (López, 2015). Pengujian IS sering dilakukan dengan menggunakan sel vero untuk memahami respon sel normal terhadap berbagai senyawa kimia.

Berikut diagram alir dari penelitian ini disajikan pada Gambar 8.



Gambar 8. Diagram alir penelitian.

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil data penelitian yang diperoleh, maka dapat dibuat kesimpulan sebagai berikut:

1. Senyawa dibutyltin(IV) di-(2-klorobenzoat) dan dibutyltin(IV) di-(2-hidroksibenzoat) telah berhasil disintesis dan diperoleh hasil masing-masing berupa padatan berwarna kuning mengkilat dengan rendemen sebesar 93,55% dan padatan berwarna putih tulang dengan rendemen sebesar 84,45%.
2. Hasil karakterisasi spektrofotometer UV-Vis pada kedua senyawa menunjukkan adanya dua serapan. Serapan pertama pada transisi $\pi \rightarrow \pi^*$ dari ikatan rangkap (Sn=O), gugus benzoat(-C=C-) , maupun gugus karbonil(C=O). Serapan kedua pada transisi $n \rightarrow \pi^*$ dari elektron pada substituen gugus (Cl) dan (OH).
3. Hasil karakterisasi FTIR kedua senyawa menunjukkan beberapa serapan khas, salah satunya pada panjang gelombang $1250-1000\text{ cm}^{-1}$ dari ikatan (Sn-O-C) yang menunjukkan senyawa telah berhasil disintesis.
4. Hasil karakterisasi $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ pada kedua senyawa menunjukkan adanya pergeseran kimia yang sesuai, dengan jumlah proton, karbon, yang menunjukkan senyawa berhasil disintesis.
5. Hasil *Microelemental Analysis* kedua senyawa menunjukkan persentase komposisi %C dan %H hasil analisis dibandingkan perhitungan teoritis perbedaannya $< 1\%$, sehingga senyawa dapat dikatakan murni.
6. Hasil uji antiproliferasi senyawa dibutyltin(IV) di-2-klorobenzoat dan dibutyltin(IV) di-2-hidroksibenzoat dengan nilai $IC_{50} = 4,48\text{ }\mu\text{g/mL}$ nilai

IS = 13,79 untuk senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat, dan nilai IC_{50} = 3,52 μ g/mL nilai IS = 13,89 untuk senyawa dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat. Senyawa dibutiltimah(IV) di-2-klorobenzoat memiliki nilai IC_{50} yang lebih kecil dibandingkan senyawa dibutiltimah(IV) di-2-hidroksibenzoat, sehingga lebih bersifat aktif dalam menghambat pertumbuhan sel HeLa.

5.2. Saran

Berdasarkan data hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan saran untuk penelitian selanjutnya, yaitu agar mengembangkan penelitian senyawa organotimah(IV) dengan variasi senyawa awal lainnya seperti difeniltimah dan trifeniltimah dengan berbagai ligan untuk mengetahui perbandingan antiproliferasinya sebagai antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Abel, E.W., Wilkinson, G., and Stone, F. G. A. 1995. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Pergamon Press. International Tin Research Institute. UK.
- Ahmad, I., Zia-ur-Rehman, A., Waseem, M., Tariq, C., MacBeth, J., Basca and Tabassum, S. 2020. Organotin(IV) derivatives of amidebased carboxylates: synthesis, spectroscopic characterization, single crystal studies and antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, antileishmanial, hemolytic, noncancerous, anticancer activities. *Inorg. Chim. Acta.* **505**: 1-11.
- Ali, S., Shahzadi, S., and Din, I. U. 2016. Anticarcinogenicity and toxicity of organotin(IV) complexes: A Review. *Iran. J. Sci. Technol.* **42**(2): 1-20.
- Annissa, A., Suhartati, T., Yandri, Y. dan Hadi, S. 2017. Antibacterial activity of diphenyltin(IV) and triphenyltin(IV) 3-chlorobenzoate againts *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus subtilis*. *Orient. J. Chem.* **33**(3): 1133–1139.
- Annuar, S. N. S., Kamaludin, N. F., Awang, N., and Chan, K. M. 2021. Cellular Basis of Oganotin(IV) Derivatives as Anticancer Metallodrugs: A Review. *Front. Chem.* (9): 1-15.
- Antonenko, T. A., Gracheva, Yu. A., Shpakovsky, D. B., Vorobyev, M. A., Tafeenko, V. A., Mazur, D. M. and Milaeva, E. R. 2022. Cytotoxic activity of organotin compounds containing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Organomet. Chem.* **9**(6): 1221-1227.
- Arraq, R. R, and Hadi, A. G. 2023. Synthesis, identification, and antioxidant activity of di-organotin(IV)-cephalexin complexes. *J. Med. Chem. Sci.* **6**(3): 392-401.

Astuti, W. W., Nurdin, G. M., Nur, S., Daten, H., Taskirah, A., Purnamasari, A. B., Sulastri, N. D. P., Amrullah, S. H., Adriani, Herlina, Wahyuni, N., dan Wahyuni, S. 2022. *Konsep Dasar Biologi*. Cendekia Publisher. Makassar.

ATCC. 2016. *Vero*. Tersedia di <https://www.atcc.org/products/ccl-81#characteristics> . [Accessed 6 Oktober 2024].

Aulani, F. N., dan Muchtaridi 2016. Aspek kimia medisinal senyawa xanton sebagai antikanker. *Farmaka*. **14**(2): 345-358.

Awang, N., Jumat, H., Ishak, S. A., and Kamaludin, N. F. 2014. Evaluation of the ex vivo antimalarial activity of organotin(IV) ethylphenyldithiocarbamate on erythrocytes infected with plasmodium berghei Nk 65. *PJBS*. **17**(6): 836-842.

Banti, C. N., Hadjikakou, S. K., Sismanoglu, T., and Hadjiliadis, N. 2019. Antiproliferative and antitumor activity of organotin(IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives. *J. Inorg. Biochem.* **19**(4): 114-152.

Bonire, J. J., Ayoko, G. A., Olurinola, P. F., Ehinmidu, J. O., Jalil, N. S. N., and Omachi, A. A. 1998. Synthesis and antifungal activity of some organotin(IV) carboxylates. *MBD*. **5**(4): 233-236.

Bray, F., Ren, J., Masuyer, E., and Ferlay, J. 2013. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *IJC*. **132**(5): 1133-1145.

Cancer Chemoprevention Research Cente (CCRC). 2008. *Sel HeLa*. Tersedia di <https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/ensiklopedia/ensiklopedia-kanker/sel-hela/> [Diakses Pada 15 Mei 2025].

Clara, C. M. 2022. *Sintesis, Karakterisasi, dan Uji Bioaktivitas Senyawa Dibutyltin(IV) DI-2-klorobenzoat, Difenylnitin(IV) DI-2-Klorobenzoat, dan Trifenylnitin(IV) 2-Klorobenzoat Sebagai Disinfektan*. Skripsi. FMIPA Unila. Lampung.

Cotton, F. A., dan Wilkinson, G. 2007. *Kimia Anorganik Dasar*. UI Press. Jakarta.

Cotton, F.A., Wilkinson, G., Murillo, C.A., and Bochmann, M. 2007. *Advanced Inorganic Chemistry*. Interscience publications. New York.

- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. LPTIK, Universitas Andalas. Padang.
- Daintith, J. 1990. *Kamus Lengkap Kimia (Oxford)*. Erlangga. Jakarta.
- Das, V. G. K., Mun, L. K., Wei, C., and Mak, T. C. W. 1987. Synthesis spectroscopic study, and x-ray crystal structure of bis [3-(2-pyridyl)-2-thienyl-C,N) diphenytin(IV): The first example of a six-coordinate tetraorganotin compound. *Org. Chem.* **6**(1): 10-14.
- Davies, A. G. 2004. *Organotin Chemistry*. VCH Weinheim. Germany.
- Dayrit, F. M., and Dios, A. C. 2017. *¹H and ¹³C NMR for the Profiling of Natural Product Extracts: Theory and Applications*. InTech.
- DeFillipis, R. A., Goodwin, E. C., Wu, L., and DiMaio, D. 2003. Endogenous human papillomavirus E6 and E7 proteins differentially regulate proliferation senescence and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cells. *Virol. J.* **77**(2): 1551-63.
- Dona, R., Sulistyani, N., dan Nurani, L. H. 2016. Uji sitotoksisitas dan antiproliferasi ekstrak etanol daun leunca (*Solanum nigrum*, L.) terhadap sel raji. *Pharm.* **6**(2): 181-190.
- Eppendorf. 2022. *How Much CO₂ Does an Incubator Use?*. Tersedia di <https://www.eppendorf.com/id-en/lab-academy/life-science/cell-biology/how-much-co2-does-an-incubator-use/>. [Diakses pada 10 Mei 2025].
- Etherington, K. J., Rodger, A., and Hemming, P. 2001. CHN microanalysis a technique for the 21st century. *Lab Plus International (Analytical Spotlight)* **PI. 26**(27): 1.
- Fadeeva, V. P., Tikhova, V. D., and Nikulicheva, O. N. 2007. Elemental analysis of organic compounds with the use of automated CHNS analyzer. *J. Anal. Chem.* **63**(11): 1094-1106.
- Fessenden, J., dan Fessenden, F. 2002. *Kimia Organik Jilid 1*. Erlangga. Jakarta.
- Fitra, S. N., Shidiq, M. J., dan Rahayu, S. 2019. Analisis algoritma klasifikasi neural network untuk diagnosis penyakit kanker payudara. *JPUM.* **15**(2): 149-156.

- Freshney, R. 2006. *Basic Principle of Cell Culture*. John Wiley and Sons Inc. New York.
- Freshney, R. 2010. *Culture of Animal Cells: A manual of basic technique and specialized applications*. University of Glasgow. United States of America.
- Gaffar, S., Nugraha, M. Y., Hafiz, E., Wiraswati, H. L., dan Herlina, T. 2022. Aktivitas antioksidan dan sitotoksik terhadap sel kanker HeLa dari ekstrak daun vernonia amygdalina (*Asteraceae*). *J. Chimica et Natura Acta*. **10**(1): 6-14.
- Geran, R. I., Greenberg, H. M., McDonald, M., and Abbott, B. J. 1972. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemother*. **33**: 1-17.
- Gielen, M., Davies, A. G., Pannell, K., and Tiekink E. R. 2008. *Tin Chemistry Fundamentals, Frontiers, and Application*. John Wiley dan Sons. Oxford UK.
- Global Cancer Statistics. 2012. *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Tersedia: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung [Diakses pada 24 September 2024].
- Goncalves, E. M., Ventura, C. A., Yano, T., Macedo, M. L.D., and Ganeri, S. C. 2006. Morphological and growth alterations in vero cells transformed by cisplatin. *JCB*. **30**: 485-494.
- Greenwood, N. N., and Earnshaw, A. 1990. *Chemistry of Elements, 2nd Edition*. Pergamon Press. Tokyo.
- Hadi A. G., Jawad, K., Ahmed, D. S., and Yousif, E. 2019. Synthesis and biological activities of organotin(IV) carboxylates a review. *Synthesis Reviews in*. **10**(1): 26-31.
- Hadi, S., dan Afriyani, H. 2017. Studi perbandingan sintesis dan karakterisasi dua senyawa organotin(IV) 3-hidroksibenzoat. *Alkimia*. **1**(1): 26-31.
- Hadi, S., Irawan, B., and Efri, E. 2008. The antifungal activity test of some organotin(IV) carboxylates. *J. Appl. Sci*. **4**(11): 1521- 1525.

- Hadi, S., and Rilyanti, M. 2010. Synthesis and in vitro anticancer activity of some organotin(IV) benzoate compounds. *Orient. J. Chem.* **26**(3): 775-779.
- Hadi, S., Rilyanti, M., and Suharso. 2012. In vitro activity and comparative studies of some organotin(IV) benzoate derivatives against leukemia Cancer cell: L-1210. *Indones. J. Chem.* **12**(2): 172-177.
- Hadi, S., Afriyani, H., Anggraini, W. D., Qudus, H. I., and Suhartati, T. 2015. Synthesis and potency study of some dibutyl(IV) dinitrobenzoate compounds as corrosion inhibitor for mild steel HRP in DMSO-HCl solution. *Asian. J. Chem.* **27**(4): 1509-1512.
- Hadi, S., Annissa., Suhartati, T., and Yandri. 2017. Antibacterial activity of diphenyltin(IV) and triphenyltin(IV) 3-chlorobenzoate againsts *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus subtilis*. *Orient. J. Chem.* **33**(3): 1133-1139.
- Hadi, S., Hermawati, E., Noviany., Suhartati, T., and Yandri. 2018. Antibacterial activity test of diphenyltin(IV) dibenzoate and triphenyltin(IV) benzoate compounds againsts *Bacillus subtilis* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Micribiologi.* **20**(1): 113-119.
- Hadi, S., Andani, B., Ambarwati, Y., dan Noviany. 2019. Uji antibakteri dan antimalaria senyawa difeniltimah(IV) dan trifeniltimah(IV) di-(3-nitrobenzoate). *Prosiding Seminar Nasional Sains, Matematika, Informatika dan Aplikasinya.* **5**(1): 113-120.
- Hadi, S., Samsuar, Qudus, H. I., Simanjuntak, W. 2021. In vitro antibacterial activity of some of dibutyltin(IV) chlorobenzoate derivatives against *S. aureus* and *escherichia coli*. *J. Eng. Appl. Sci.* **16**(15): 1624-1629.
- Hadi, S., Suhartati, T., Noviany, Pandiangan, K. D., Yandri, Y., Simanjuntak, W., and Junaidi, J. 2022. Disinfecting activity of some diphenyltin(IV) benzoate derivative compounds. *Pure Appl. Chem.* **94**(7): 799-807.
- Hadi, S., Winarno, E. K., Winarno, H., Berawi, K.N., Suhartati, T., Noviany, N., Simanjuntak, W. dan Yandri, Y. 2023. Synthesis and in vitro activity investigation of some dibutyl-, diphenyl- and triphenyltin(IV) carboxylates against leukemia cancer cell, L-1210. *Pure Appl. Chem.* **95**(7): 823-832.
- Hadi, S., Mustafidah, H., Yandri, Y., Simanjuntak, W., and Suhartati, T. 2024. Synthesis, characterization, and bioactivity test of dibutyltin(IV) dihydroxybenzoate as disinfectant agent. *Pure Appl. Chem.* **96**(3): 413-420.

- Hadi, S., Winarno, E. K., Winarno, H., Susanto, Thian, D. A., Fansang, M., Berawi, K. N., dan Suhartati, T. 2024. Synthesis, characterization and antiproliferative activity test of some diphenyltin(IV) hydroxybenzoates against A549, MCF-7 and HeLa human cancer cell lines. *JIOPM*. **34**: 2980-2989.
- Hansch, C., and Rajeshwar, P. V. 2008. Larvicidal activities of some organotin compounds on mosquito larvae: A QSAR study. *Eur. J. Med. Chem.* **44**: 260-273.
- Ismail, A. F., Rana, D., Matsuura, T., and Foley, H. C. 2011. *Membrane Characterization Carbon-based Membranes for Separation Processes*. Springer. New York.
- Jenie, U. A., Kardono, L. B. S., Hanafi, M., Rumampuk, R. J., dan Darmawan, A. 2014. *Teknik Modern Spektroskopi NMR Teori dan Aplikasi dalam Elusidasi Struktur Molekul Organik*. LIPI Press. Jakarta.
- KEMENKES RI. 2013. *Pedoman Teknis Pengendalian Kanker Payudara Dan Kanker Leher Rahim*. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta.
- KEMENKES RI. 2015. *Situasi Penyakit Kanker*. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta.
- KEMENKES RI. 2017. *Profil Kesehatan Indonesia 2017*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kemp, W. 1991. *Organic Spectroscopy 3rd Edition*. Noerfikri. Palembang.
- Kiagus, A. R. dan Legiso. 2019. *Kimia Organik*. PALGRAVE. New York.
- Kimbrough, R. D. 1976. Toxicity and health effects of selected organotin compound: A review. *EHP*. **14**: 51-56.
- Kurniasari, F., Harti, L., Ariestiningsih, A., Wardhani, S., dan Nugroho, S. 2017. *Buku Ajar Gizi dan Kanker*. UB Press. Malang.
- Kurniasih, H., Nurissalam, M., Iswantoro, B., Afriyani, H., Qudus, H. I., and Hadi, S. 2015. The synthesis, characterization and comparative anticorrosion study of some organotin(IV) 4-chlorobenzoate. *Orient. J. Chem.* **31**: 2377-2383.

- Lab Tests Guide 2024. *Neubauer Chamber*. Tersedia di <https://www.labtestsguide.com/neubauer-chamber>. [Diakses pada 23 September 2024].
- López, L. M. 2015. A simple and reliable approach for assessing anticancer activity in vitro. *Curr. Med. Chem.* **22**(11): 1324-1334.
- Lucey, B. P., Nelson-Reese, W. A., and Hutchins, G. M. 2009. Henrietta lacks, HeLa cells, and cell culture contamination. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **133**(9): 1463-1467.
- Maiti, A., Guha, A. K., Ghosh, S. 1988. Ligational behavior of two biologically actives N-S donors toward oxovanadium(IV) ion and potentiation of their antibacterial activities by chelation to. *J. Inorg. Biochem.* **33**: 57-65.
- Matela, G., and Aman, R. 2012. Organotin(IV) complexes of carboxylic acid derivatives. *Cent. Eur. J. Chem.* **10**(1): 1-15.
- Maya, A. S., Hadriyati, A., Sanuddin, M., Tarmizi, K. P. J., Armini, H. I. dan Mukhlis, S. I. 2020. Sintesis senyawa obat difenilstanum(IV) n-metilbenzilditiokarbamat sebagai antifungi. *JHTM.* **6**(1): 308-317.
- McCall, M., McDonald, M., Thorne, S., Ward, A., and Heneghan, C. 2015. Yoga for health-related quality of life in adult cancer: A randomized controlled feasibility study. *eCAM.* **2015**: 1-12.
- Mohan, M., Agarwal, A., and Jha, N. K. 1988. Synthesis, characterization, and antitumor properties of some metal complexes of 2,6-diacetylpyridine bis(N4- azacyclic thiosemicarbazones). *J. Inorg. Biochem.* **34**: 41-54.
- Momna, H. 2010. *Introduction to Cancer Biology (2nd ed)*. Ventus Publishing. Denmark.
- Muti'ah, Roihatul. 2014. *Pengembangan Fitofarmaka Antikanker: Panduan dan Teknik Pengembangan Obat Herbal Indonesia Menjadi Fitofarmaka*. UIN-Maliki Press. Malang.
- Pellie, M., Lobb, G. G., Mancini, M., Spagna, R., and Antini, C. 2006. Synthesis and characterization of new organotin(IV) complexes with polyfunctional ligands. *J. Organomet. Chem.* **691**: 1615- 1621.

- Pellerito, L., and Nagy, L. 2002. Organotin(IV) n^+ complexes formed with biologically active ligands: Equilibrium and structural studies, and some biologically aspects. *Coord. Chem. Rev.* **224**: 11-150.
- Pellerito, C., Emanuele, S., Giuliano, M., and Fiore, T. 2022. Organotin(IV) complexes with epigenetic modulator ligands: New promising candidates in cancer therapy. *Inorg. Chim. Acta.* **12**(9): 901-1003.
- Rahardhian, M. R. R., dan Utami, D. 2018. Uji sitotoksik dan antiproliferasi ekstrak eter daun binahong (*Andredera cordifolia* (Tenore) Steen.) terhadap sel HeLa. *MFI.* **13**(1): 1284-1292.
- RISKESDAS. 2018. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Rohman, A. 2021. *Spektroskopi Vibrasional Teori dan Aplikasinya Untuk Analisis Farmasi*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Ruan, B., Tian, Y., Zhou, H., Wu, J., Hu, R., Zhu, C., Yang, J., and Zhu, H. 2011. Synthesis, characterization, and in vitro antitumor activity of three organotin(IV) complexes with carbazole ligand. *Inorg. Chim. Acta.* **365**: 302-308.
- Rudyanto, M., Suzana, dan Astika, G. N. 2015. Sintesis N-metilsalsilamida, N,Ndimetil salisilamida dan salisilapiperida. *Akta Kimindo.* **1**(1).
- Saroya, S., Asija, S., Kumar, N., Deswal, Y., and Devi, J. 2022. Organotin (IV) complexes derived from tridentate schiff base ligands: Synthesis, spectroscopic analysis, antimicrobial and antioxidant activity. *J. Indian Chem. Soc.* **99**(3): 1003-1010.
- Sembiring, T., Indri, D., dan Martha, R. 2019. *Alat Penguji Material*. Guepedia Publisher. Bogor.
- Settle, F. 1997. *Handbook Of Instrumental Techniques For Analytical Chemistry*. Prentice-Hall Inc. New Jersey.
- Singh, R., Chaudary, P., and Khausik, N. K. 2010. A review: Organotin compounds in corrosion inhibition. *Rev. Inorg. Chem.* **30**(4): 275-294.
- Sirajuddin, M., Ali, S., Haider, A., Shah, N. A., Shah, A., and Khan, M. R. 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.
- Sriwiriyan, S., Ninpesh, T., Sukpondma, Y., Nasomyon, T., and Graidist, P. 2014. Cytotoxicity screening of plants of genus Piper in breast cancer cell lines. *TJPR*. **13**(6): 921-928.
- Sudjadi. 1985. *Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Ghalia Indonesia. Jakarta.
- Suhartati, T. 2017. *Dasar-Dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrometri Massa untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. CV. Anugrah Utama Raharja. Bandar Lampung.
- Sunday, A. O., Alafara, B. A., and Oladele, O. G. 2012. Toxicity and speciation analysis of organotin compounds. *Chem. Speciat. Bioavailab*. **24**(4): 216-226.
- Supratman, U. 2010. *Elusidasi Struktur Senyawa Organik: Metode Spektroskopi untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Widya Padjajaran. Bandung.
- Svehla, G. 1985. *Buku Teks Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro, Jilid 1*. PT. Kalman Media Pustaka. Jakarta.
- Szorcisk, A., Nagy, L., Pellerito, L., Yamaguchi, T., and Yoshida, K. 2002. Preparation and structural studies of organotin(IV) complexes formed with organic carboxylic acids. *JRNC*. **256**(1): 3-10.
- Takeuchi, Y. 2006. *Buku Pengantar Kimia Online*. Penerjemah Ismunandar. Iwanami Publishing Company. Tokyo.
- Thompson, M. 2008. *CHNS Elemental Analyzer*. AMC Technical Briefs (Analytical Methods Committee).
- Tumanggor, L., Bintang, M., and Priosoeryanto, B. P. 2019. Assessing cytotoxicity and antiproliferation effects of sida rhombifolia against MCA-B1 and A549 cancer cells. *JABB*. **7**(6): 63-68.
- World Health Organization. 2022. *Cervical Cancer*: Tersedia di <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?> [Diakses pada 2 Oktober 2024].

- Zhang, X., Dai, H., Yan, H., Zou, W., and Cremer, D. 2016. B-H π interaction: a new type of nonclassical hydrogen bonding. *J. Am. Chem. Soc.* **136**: 4334-4337.
- Zhang, Y. M., Zeng, G. Z., Akindahunsi, A. A., Tan, N.H., and Adebayo, A. H. 2013. Anticancer and antiradical scavenging activity of *Ageratum conyzoides* L. (*Asteraceae*). *Pharmacogn. Mag.* **6**(21): 62-66.