

**PENGARUH SUBSTITUEN 4-KLORO PADA SINTESIS
4,4'-DIKLORODIBENZALASETON DAN UJI
AKTIVITAS ANTIMALARIA DENGAN METODE
MIKROSKOPIS PEWARNAAN GIEMSA**



MARGARETHA AGNES GUNAWAN

2443018192

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2022

**PENGARUH SUBSTITUEN 4-KLORO PADA SINTESIS
4,4'-DIKLORODIBENZALASETON DAN UJI AKTIVITAS
ANTIMALARIA DENGAN METODE MIKROSKOPIS
PEWARNAAN GIEMSA**

SKRIPSI

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

OLEH :

MARGARETHA AGNES GUNAWAN

2443018192

Telah disetujui pada tanggal 6 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



apt. Prof. Dr. Tutuk Budiati MS.

NIK. 241.18.0996

Pembimbing II,



apt. Melanny Ika S., Ph. D.

NIK. 198205052006042001

Mengetahui,

Ketua Penguji



C. Caroline, S. Si., M. Sc., Apt

NIK. 241.000.0444

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul : **Pengaruh Substituen 4-Kloro pada Sintesis 4,4'-diklorodibenzalaseton dan Uji Aktivitas Antimalaria dengan Metode Mikroskopis Pewarnaan Giemsa** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 6 Juni 2022



Margaretha Agnes Gunawan

2443018192

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

Surabaya, 6 Juni 2022



Margaretha Agnes Gunawan

2443018192

ABSTRAK

PENGARUH SUBSTITUEN 4-KLORO TERHADAP SINTESIS 4,4'- DIKLORODIBENZALASETON DAN UJI AKTIVITAS ANTIMALARIA DENGAN METODE MIKROSKOPIS PEWARNAAN GIEMSA

MARGARETHA AGNES GUNAWAN

2443018192

Dibenzalaseton merupakan senyawa hasil modifikasi gugus aktif β -diketon dari kurkumin menjadi gugus monoketon. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh substituen -kloro terhadap proses sintesis dan aktivitasnya sebagai antimalaria dengan mensintesis dibenzalaseton dan derivatnya yaitu 4,4'-diklorodibenzalaseton melalui reaksi kondensasi *Claisen Schmidt*. Senyawa dibenzalaseton disintesis dengan metode iradiasi gelombang mikro (MWI) diperoleh rendemen 84,05% (160W, 1menit) dan senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton diperoleh rendemen 95,91% (160W, 3menit). Kemurnian senyawa diuji dengan metode KLT serta penentuan titik leleh. Identifikasi struktur diuji dengan metode spektrofotometri inframerah dan spektroskopi resonansi magnetik inti (NMR). Metode uji aktivitas antimalaria adalah mikroskopis (WHO *Microtest*) reagen Giemsa 20% dan kedua senyawa memberikan aktivitas antimalaria. Dibenzalaseton dikategorikan sebagai antimalaria sangat aktif dengan IC_{50} 2,37 μ g/ml, sedangkan 4,4'-diklorodibenzalaseton dikategorikan sebagai antimalaria aktif lemah dengan IC_{50} 65,66 μ g/ml. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa penambahan substituen kloro mempersulit polarisasi gugus karbonil sehingga menurunkan reaktivitas senyawa dan maupun aktivitas antimalarianya karena menurunkan efektivitas ikatan senyawa dengan *binding site* pada DNA parasit (*P. falciparum*).

Kata kunci: *Claisen-Schmidt*, derivat dibenzalaseton, gugus 4-kloro, optimasi reaksi, aktivitas antimalaria

ABSTRACT

THE EFFECT OF 4-CHLORO SUBSTITUENT ON THE SYNTHESIS OF 4,4'-DICHLORODIBENZALACETONE AND ITS ANTIMALARIA ACTIVITY USING MICROSCOPY GIEMSA STAINING METHOD

MARGARETHA AGNES GUNAWAN

2443018192

Dibenzalacetone was a modified compound of curcumin from active group β -diketone to monoketone group. The purpose of this study was to determine the effect from -chloro substituent to the synthesis process of dibenzalacetone and its derivative 4,4'-dichlorodibenzalacetone and its activity as an antimalarial through a *Claisen Schmidt* condensation. Dibenzalacetone was synthesized using microwave irradiation method and the yield was 84.05% (160W, 1 minute), and the yield of 4,4'-dichlorodibenzalacetone was 95.91% (160W, 3 minutes). The purity of the compound was determined by TLC method and melting point. The compound's structure was identified by infrared spectrophotometry and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The antimalarial activity was tested by microscopic (WHO Microtest) with Giemsa 20% method and both compounds gave antimalarial activity. Dibenzalacetone was categorized as a very active antimalarial with IC_{50} 2.37 μ g/ml, while 4,4'-dichlorodibenzalacetone was categorized as a weakly active antimalarial with IC_{50} 65.66 μ g/ml. From this study it was concluded that the addition of chloro substituent complicates the carbonyl polarization, thereby reducing the reactivity of the compound and its antimalarial activity by reduced the effectiveness of the compound's binding to the parasite's (*P. falciparum*) DNA.

Keywords: *Claisen-Schmidt*, dibenzalacetone derivate, 4-chloro substituent, reaction optimization, antimalaria activity

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **Pengaruh Substituen 4-Kloro pada Sintesis 4,4'-diklorodibenzalaseton dan Uji Aktivitas Antimalaria dengan Metode Mikroskopis Pewarnaan Giemsa** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembautan naskah skripsi ini :

1. apt. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip. Sc. selaku Rektor, Ibu Apt. Sumi Wijaya, S. Si., Ph. D. selaku Dekan, dan Bapak Apt. Diga Albrian S, S. Farm., M. Farm. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan fasilitas penunjang sehingga naskah skripsi ini dapat berjalan dengan baik.
2. apt. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS. selaku pembimbing I dan Ibu Apt. Melanny Ika S., S. Farm., M.Sc., Ph.D. selaku pembimbing II yang telah membimbing dan meluangkan waktu untuk memberikan arahan dengan baik dan bijaksana.
3. apt. C. Caroline, S. Si., M. Sc. selaku penguji I dan Ibu Apt. Ida Ayu Andri P, S. Farm., M. Farm. selaku penguji II yang telah memberikan masukan dan saran bermanfaat sehingga naskah skripsi ini dapat tersusun dengan baik dan sesuai harapan.
4. Alm. Engkong Andrianto dan Emak Trestanti yang senantiasa selalu memberi semangat dan dukungan, baik secara moral maupun material,

selama masa perkuliahan sehingga naskah skripsi dan perkuliahan bisa berjalan lebih baik dari sebagaimana mestinya.

5. Mama Luci yang senantiasa tiada jenuh memberi saran untuk melanjutkan pendidikan di Farmasi dengan alasan menggantikan beliau yang belum berkesempatan menyandang gelar sarjana Farmasi karena menjadi ibu rumah tangga.
6. Papa Hery, dan anggota keluarga lain yang senantiasa telah membantu dan menghibur sehingga masa perkuliahan tidak terasa berat dan naskah skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Teman-teman yang Katanya sih Solid (Claudia, Sintya, Felix C, Ivan, Rency, dan Jonathan) yang senantiasa menemani masa-masa perkuliahan selama 4 tahun dan setia menjadi teman belajar maupun bercanda.

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

Surabaya, 6 Juni 2022



Margaretha Agnes Gunawan

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	I
ABSTRACT.....	II
KATA PENGANTAR.....	III
DAFTAR ISI.....	V
DAFTAR TABEL.....	X
DAFTAR GAMBAR.....	XI
DAFTAR LAMPIRAN.....	XIII
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah Penelitian	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	7
1.4. Hipotesis Penelitian.....	8
1.5. Manfaat Penelitian.....	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Tinjauan Kurkumin	9
2.2. Tinjauan Senyawa	10
2.2.1. Dibenzalaseton.....	10
2.2.2. 4,4'-diklorodibenzalaseton	11
2.3. Tinjauan Reaksi Kondensasi Aldol Silang dan <i>Claisen-Schmidt</i>	11
2.3.1. Reaksi Kondensasi Aldol Silang dan <i>Claisen-Schmidt</i>	11
2.3.2. Mekanisme Reaksi Dibenzalaseton dan Derivatnya.....	13
2.4. Tinjauan Reaksi Cannizzarro	15

	Halaman
2.5. Tinjauan Metode Sintesis Senyawa (Microwave Irradiation/MWI/Iradiasi Gelombang Mikro)	15
2.6. Tinjauan Sintesis Senyawa Dibenzalaseton dan Derivatnya	16
2.6.1. Sintesis Dibenzalaseton metode Iradiasi Gelombang Mikro	16
2.6.2. Sintesis 4,4'-diklorodibenzalaseton metode Iradiasi Gelombang Mikro	17
2.7. Tinjauan Metode Pemurnian Senyawa (Rekristalisasi)	18
2.8. Tinjauan Uji Kemurnian Senyawa	18
2.8.1. Titik Leleh.....	18
2.8.2. Kromatografi Lapis Tipis.....	19
2.9. Spektrofotometri Inframerah	20
2.10. Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti	21
2.11. Tinjauan Senyawa Bahan Awal	21
2.11.1. Benzaldehida.....	21
2.11.2. Aseton	22
2.11.3. 4-klorobenzaldehida.....	23
2.12. Tinjauan Malaria	23
2.12.1. Spesies Parasit <i>Plasmodium falciparum</i>	23
2.12.2. Siklus Hidup Parasit Malaria dalam Tubuh	25
2.13. Tinjauan Antimalaria Klorokuin	25
2.14. Tinjauan Uji Aktivitas Antimalaria.....	27
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	29
3.1. Jenis Penelitian.....	29
3.2. Alat dan Bahan Penelitian	29
3.2.1. Alat Penelitian.....	29
3.2.2. Bahan Penelitian	29

	Halaman
3.3. Metodologi Penelitian	30
3.3.1. Variabel Sintesis	30
3.3.2. Variabel Aktivitas	30
3.4. Tahapan Penelitian	30
3.4.1. Penentuan Kondisi Reaksi Optimum Sintesis Senyawa Dibenzalaseton	30
3.4.2. Sintesis Senyawa Dibenzalaseton pada Kondisi Reaksi Optimum	31
3.4.3. Penentuan Kondisi Reaksi Optimum Sintesis Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	32
3.4.4. Sintesis Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton pada Kondisi Reaksi Optimum	32
3.4.5. Uji Kemurnian Senyawa Dibenzalaseton dan 4,4'-diklorodibenzalaseton	33
a. Titik Leleh	33
b. Kromatografi Lapis Tipis	33
3.4.6. Identifikasi Gugus Fungsi Metode Spektrofotometri IR.....	34
3.4.7. Identifikasi Struktur Metode Spektroskopi ¹ H-NMR.....	34
3.4.8. Uji Aktivitas Antimalaria Senyawa Dibenzalaseton dan 4,4'-diklorodibenzalaseton.....	34
3.5. Analisis Data	38
3.5.1. Analisis Pengaruh Gugus 4-Kloro pada 4,4'- diklorodibenzalaseton terhadap Sintesis Senyawa	38
3.5.2. Analisis Pengaruh Gugus 4-Kloro pada 4,4'- diklorodibenzalaseton terhadap Aktivitas Antimalaria	38
3.6. Skema Penelitian	39
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	40

	Halaman
4.1. Penentuan Kondisi Reaksi Optimum Sintesis Senyawa Dibenzalaseton.....	40
4.2. Sintesis Senyawa Dibenzalaseton pada Kondisi Reaksi Optimum.....	42
4.3. Penentuan Kondisi Reaksi Optimum Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton.....	43
4.4. Sintesis Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton pada Kondisi Reaksi Optimum.....	45
4.5. Hasil Uji Kemurnian Senyawa Dibenzalaseton dan 4,4'-diklorodibenzalaseton.....	46
4.5.1. Hasil Uji Kemurnian dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	46
4.5.2. Hasil Uji Kemurnian berdasarkan Titik Leleh.....	48
4.6. Identifikasi Struktur Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	48
4.6.1. Identifikasi Gugus Fungsi Metode Spektrofotometri IR....	48
4.6.2. Identifikasi Struktur Senyawa Metode Spektroskopi NMR	50
4.7. Uji Aktivitas Antimalaria Senyawa Dibenzalaseton dan 4,4'-diklorodibenzalaseton	51
4.7.1. Prosedur Pengujian Antimalaria terhadap Sampel	51
4.8. Pengaruh Substituen 4-Kloro dari Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton.....	55
4.8.1. Pengaruh Substituen 4-Kloro terhadap Sintesis Senyawa.....	55
4.8.2. Pengaruh Substituen 4-Kloro terhadap Aktivitas Antimalaria	56
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
5.1. Kesimpulan.....	58
5.2. Saran.....	58

	Halaman
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Data hasil optimasi sintesis senyawa dibenzalseton.....	41
Tabel 4.2 Data hasil sintesis senyawa dibenzalaseton.....	42
Tabel 4.3 Parameter kondisi optimum sintesis senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	44
Tabel 4.4 Parameter Kondisi Optimum Rekristalisasi Senyawa.....	45
Tabel 4.5 Data hasil Sintesis Senyawa 4,4'-diklorodiben- zalaseton dengan Iradiasi 160Watt selama 3 menit.....	45
Tabel 4.6 Data hasil uji kemurnian senyawa dibenzalaseton dengan kroma-tografi lapis tipis (KLT)	47
Tabel 4.7 Data hasil uji kemurnian senyawa 4,4'-diklorodiben- zalaseton dengan kromatografi lapis tipis (KLT).....	48
Tabel 4.8 Data hasil uji titik leleh senyawa dibenzalaseton dan 4,4'-diklorodibenzalaseton	48
Tabel 4.9 Data hasil interpretasi spektrum IR senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	49
Tabel 4.10 Data hasil interpretasi spektrum NMR senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	50
Tabel 4.11 Persen parasitemia dari kontrol negatif DMSO	52
Tabel 4.12 Konsentrasi seri pengenceran pertama dari sampel uji	53
Tabel 4.13 Konsentrasi seri akhir dari sampel uji	53
Tabel 4.14 Data hasil %parasitemia sampel uji setelah 48 jam.....	54
Tabel 4.15 Hasil hambatan rata-rata dari sampel uji.....	54
Tabel 4.16 Klasifikasi antimalaria berdasarkan nilai IC ₅₀	57
Tabel 4.17 Data IC ₅₀ sampel uji	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur kurkumin	9
Gambar 2.2 Struktur dibenzalaseton	10
Gambar 2.3 Struktur 4-klorobenzaldehida	11
Gambar 2.4 Mekanisme dari tahap deprotonasi	13
Gambar 2.5 Mekanisme reaksi tahap adisi.....	14
Gambar 2.6 Mekanisme reaksi tahap eliminasi.....	14
Gambar 2.7 Struktur benzaldehida	21
Gambar 2.8 Struktur aseton.....	22
Gambar 2.9 Struktur 4-klorobenzaldehida	23
Gambar 2.10 Morfologi parasit <i>Plasmodium falciparum</i> di sel darah merah	24
Gambar 3.1 Konsentrasi seri larutan induk	36
Gambar 3.2 Preparasi larutan uji	37
Gambar 4.1 Hasil uji KLT penentuan kondisi optimum dari senyawa dibenzalaseton.....	40
Gambar 4.2 Serbuk kristal dibenzalaseton setelah pemurnian.....	42
Gambar 4.3 Hasil uji KLT penentuan kondisi optimum dari senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	43
Gambar 4.4 Serbuk kristal 4,4'-diklorodibenzalaseton setelah pemurnian	45
Gambar 4.5 Hasil uji kemurnian dengan KLT senyawa dibenzalaseton.	46
Gambar 4.6 Hasil uji kemurnian KLT senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	47
Gambar 4.7 Hasil spektrum inframerah senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton	49

	Halaman
Gambar 4.8 Hasil spektrum NMR senyawa 4,4'- diklorodibenzalaseton.....	50
Gambar 4.9 Proses pemipetan parasit uji menggunakan <i>multichannel micropipette</i>	52
Gambar 4.10 Hasil pengamatan mikroskopis perbesaran 1000x	54
Gambar 4.11 Grafik perbandingan kekuatan hambatan tiap sampel uji.....	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Penentuan Kondisi Reaksi Optimum Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton..... 64
Lampiran 2	Sintesis Senyawa Dibenzalaseton 65
Lampiran 3	Sintesis Senyawa 4,4'-diklorodibenzalaseton..... 66
Lampiran 4	Uji Aktivitas Antimalaria..... 67
Lampiran 5	Perhitungan Bobot Teoritis Dibenzalaseton 69
Lampiran 6	Perhitungan Bobot Teoritis 4,4'- diklorodibenzalaseton 70
Lampiran 7	Perhitungan % Parasitemia Dari Uji AntiMalaria 71
Lampiran 8	Spektrum RMI- ¹ H 4,4'-diklorodibenzalaseton 72
Lampiran 9	Spektrum RMI- ¹ H 4,4'-diklorodibenzalaseton (Mnov A)..... 73
Lampiran 10	Data Tabel Lengkap Hasil Pengamatan Aktivitas Antimalaria Sampel Uji 74
Lampiran 11	Hasil IC ₅₀ Dibenzalaseton Analisa Probit SPSS..... 76
Lampiran 12	Hasil IC ₅₀ 4,4'-diklorodibenzalaseton Analisa Probit SPSS 76
Lampiran 13	Hasil IC ₅₀ Klorokuin Analisa Probit SPSS 77
Lampiran 14	Grafik Probit IC ₅₀ Antimalaria..... 78