

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.4 Manfaat Penelitian	7
I.5 Kebaruan Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN PERUMUSAN HIPOTESIS	10
II.1 Tinjauan Pustaka	10
II.1.1 Khalkon	10
II.1.2 Flavon	13
II.1.3 Sel kanker	15
II.1.4 Sel kanker payudara	16
II.1.5 Sel kanker kolon	16
II.1.6 Sel kanker serviks	17
II.1.7 Uji sitotoksisitas	18
II.1.8 Penambatan molekul	19
II.1.9 Prediksi ADMET	21
II.2 Hipotesis	22
II.2.1 Perumusan hipotesis 1	22
II.2.2 Perumusan hipotesis 2	23
II.2.3 Perumusan hipotesis 3	24
II.2.4 Perumusan hipotesis 4	25
II.3 Rancangan Penelitian	25
BAB III METODE PENELITIAN	27
III.1 Bahan	27
III.1.1 Bahan sintesis senyawa turunan khalkon dan flavon	27
III.1.2 Bahan uji sitotoksisitas	27
III.1.3 Bahan untuk penambatan molekul dan prediksi ADMET	27
III.2 Peralatan	28
III.2.1 Peralatan untuk sintesis	28
III.3.2 Peralatan untuk uji sitotoksisitas	28
III.3.3 Peralatan penambatan molekul dan prediksi ADMET	28

III.3 Prosedur Penelitian	28
III.3.1 Sintesis turunan khalkon dan flavon	28
III.3.2 Uji sitotoksisitas	29
III.3.3 Penambatan molekul dan prediksi ADMET	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
IV.1 Sintesis Senyawa Turunan Khalkon	33
IV.1.1 Sintesis 2-hidroksi-4'-metoksikhalkon (ST1a)	35
IV.1.2 Sintesis 2-hidroksi-3',4'-dimetoksikhalkon (ST1b)	41
IV.1.3 Sintesis 2,4-dihidroksi-3',4'-dimetoksikhalkon (ST1c)	47
IV.2 Sintesis Senyawa Turunan Flavon	52
IV.2.1 Sintesis 4'-metoksiflavon (ST2a)	53
IV.2.2 Sintesis 3',4'-dimetoksiflavon (ST2b)	58
IV.2.3 Sintesis 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavon (ST2c)	63
IV.3 Uji Sitotoksisitas Senyawa Hasil Sintesis	68
IV.3.1 Sitotoksisitas senyawa terhadap <i>cell line</i> HeLa	69
IV.3.2 Sitotoksisitas senyawa terhadap <i>cell line</i> T47D	72
IV.3.3 Sitotoksisitas senyawa terhadap <i>cell line</i> WiDr	74
IV.4 Penambatan Molekul Senyawa Hasil Sintesis	77
IV.4.1 Validasi metode penambatan molekul	78
IV.4.2 Interaksi senyawa sintetis dengan protein EGFR	78
IV.5 Prediksi ADMET Senyawa Hasil Sintesis	83
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	86
V.1 Kesimpulan	86
V.2 Saran	86
DAFTAR PUSTAKA	87
LAMPIRAN	98

DAFTAR GAMBAR

Gambar I.1	Struktur senyawa baicalein (a), tangeretin (b), hesperetin (c), bavachinin (d), apigenin (e) dan luteolin (f).	2
Gambar I.2	Senyawa sintesis turunan khalkon dan flavon.	5
Gambar II.1	Reaksi sintesis senyawa 2,4-dihidroksikhalkon	10
Gambar II.2	Reaksi sintesis flavon	13
Gambar II.3	Mekanisme reaksi flavon menurut Parvaktar (2012)	15
Gambar II.4	Reaksi reduksi MTT menjadi formazan	19
Gambar II.5	(a) Protein EGFR (b) Ligan erlotinib	21
Gambar III.1	Skema uji <i>in vitro</i> senyawa sintesis	30
Gambar IV.1	Persamaan reaksi sintesis senyawa ST1a, ST1b dan ST1c	34
Gambar IV.2	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa khalkon.	34
Gambar IV.3	Spektra FTIR hasil sintesis ST1a	35
Gambar IV.4	Kromatogram GC ST1a	36
Gambar IV.5	Spektra massa ST1a pada t_R 40,08 menit	37
Gambar IV.6	Spektra massa ST1a pada t_R 42,87 menit	37
Gambar IV.7	Pola fragmentasi ST1a	37
Gambar IV.8	Spektra 1H NMR ST1a	38
Gambar IV.9	Spektra ^{13}C NMR ST1a	40
Gambar IV.10	Spektra FTIR hasil sintesis ST1b	41
Gambar IV.11	Kromatogram GC ST1b	42
Gambar IV.12	Spektra massa ST1b pada t_R 48,03 menit	43
Gambar IV.13	Spektra massa ST1b pada t_R 52,32 menit	43
Gambar IV.14	Pola fragmentasi ST1b	43
Gambar IV.15	Hasil analisis spektra 1H NMR ST1b	44
Gambar IV.16	Hasil analisis spektra ^{13}C NMR ST1b	45
Gambar IV.17	Spektra FTIR hasil sintesis ST1c	47
Gambar IV.18	Kromatogram GC ST1c	48
Gambar IV.19	Spektra massa ST1c pada t_R 16,46 menit	48
Gambar IV.20	Pola fragmentasi ST1c	49
Gambar IV.21	Spektra 1H NMR ST1c	50
Gambar IV.22	Spektra ^{13}C NMR ST1c	51
Gambar IV.23	Persamaan reaksi sintesis senyawa ST2a, ST2b dan ST2c	52
Gambar IV.24	Mekanisme reaksi pembentukan flavon.	53
Gambar IV.25	Spektra FTIR hasil sintesis ST2a	54
Gambar IV.26	Kromatogram GC ST2a	54
Gambar IV.27	Spektra massa ST2a pada t_R 44,64 menit	55
Gambar IV.28	Pola fragmentasi ST2a	55
Gambar IV.29	Spektra 1H NMR senyawa ST2a	56
Gambar IV.30	Spektra ^{13}C NMR senyawa ST2a	57
Gambar IV.31	Spektra FTIR hasil sintesis ST2b	59
Gambar IV.32	Kromatogram GC Senyawa ST2b	59
Gambar IV.33	Spektra massa senyawa ST1b pada t_R 50,82 menit	60
Gambar IV.34	Pola fragmentasi ST2b	60
Gambar IV.35	Spektra 1H NMR senyawa ST2b	61

Gambar IV.36	Spektra ^{13}C NMR senyawa ST2b	62
Gambar IV.37	Spektra FTIR hasil sintesis ST2c	64
Gambar IV.38	Kromatogram GC ST2c	64
Gambar IV.39	Spektra massa puncak 1 ST1c pada t_R 16,41 menit	65
Gambar IV.40	Spektra massa puncak 2 ST1c pada t_R 19,20 menit	65
Gambar IV.41	Pola fragmentasi senyawa ST2c	65
Gambar IV.42	Spektra ^1H NMR senyawa ST2c	66
Gambar IV.43	Spektra ^{13}C NMR senyawa ST2c	67
Gambar IV.44	Grafik nilai IC_{50} senyawa terhadap <i>cell line</i> HeLa.	70
Gambar IV.45	Grafik indeks selektivitas terhadap <i>cell line</i> HeLa	72
Gambar IV.46	Grafik nilai IC_{50} senyawa terhadap <i>cell line</i> T47D.	73
Gambar IV.47	Grafik indeks selektivitas terhadap <i>cell line</i> T47D	74
Gambar IV.48	Grafik nilai IC_{50} senyawa terhadap <i>cell line</i> WiDr	75
Gambar IV.49	Grafik indeks selektivitas terhadap <i>cell line</i> T47D	76
Gambar IV.50	Struktur 3D kristal protein EGFR (1M17.pdb) dan ligan AQ4	77
Gambar IV.51	Posisi ligan awal (kuning) dan posisi setelah <i>redocking</i>	78

DAFTAR TABEL

Tabel II.1	Aktivitas farmakologis senyawa khalkon.	11
Tabel II.2	Aktivitas farmakologis beberapa senyawa flavon	14
Tabel IV.1	Hasil sintesis turunan khalkon	34
Tabel IV.2	Hasil analisis spektra FTIR ST1a	36
Tabel IV.3	Interpretasi ^1H NMR ST1a	39
Tabel IV.4	Interpretasi ^{13}C NMR ST1a	40
Tabel IV.5	Hasil analisis spektra FTIR ST1b	42
Tabel IV.6	Interpretasi ^1H NMR ST1b	45
Tabel IV.7	Interpretasi ^{13}C NMR ST1b	46
Tabel IV.8	Hasil analisis spektra FTIR ST1c	48
Tabel IV.9	Interpretasi ^1H NMR ST1c	50
Tabel IV.10	Interpretasi ^{13}C NMR ST1c	52
Tabel IV.11	Hasil sintesis senyawa flavon	53
Tabel IV.12	Hasil analisis spektra FTIR ST2a	54
Tabel IV.13	Interpretasi ^1H NMR ST2a	56
Tabel IV.14	Interpretasi ^{13}C NMR ST2a	58
Tabel IV.15	Hasil analisis spektra FTIR ST2b	59
Tabel IV.16	Interpretasi ^1H NMR ST2b	61
Tabel IV.17	Interpretasi ^{13}C NMR ST2b	63
Tabel IV.18	Hasil analisis spektra FTIR ST2c	64
Tabel IV.19	Interpretasi ^1H NMR ST2c	66
Tabel IV.20	Interpretasi ^{13}C NMR ST2c	68
Tabel IV.21	Nilai IC_{50} senyawa terhadap <i>cell line</i> HeLa dan sel normal vero.	69
Tabel IV.22	Nilai IC_{50} senyawa terhadap <i>cell line</i> T47D dan sel normal vero.	72
Tabel IV.23	Nilai IC_{50} senyawa terhadap <i>cell line</i> WiDr dan sel normal vero.	75
Tabel IV.24	Energi ikat senyawa turunan khalkon dan flavon dengan protein.	79
Tabel IV.25	Interaksi 2D senyawa sintesis terhadap protein	80
Tabel IV.26	Interaksi ikatan antara ligan dan protein	82
Tabel IV.27	Sifat molekul senyawa sintesis	83
Tabel IV.28	Prediksi ADMET senyawa sintesis	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Perhitungan persen hasil sintesis	98
Lampiran 2 Estimasi ^1H dan ^{13}C NMR melalui chemdraw	101
Lampiran 3 Perhitungan nilai IC_{50} pada uji sitotoksitas	105
Lampiran 4 Kondisi metode penambatan molekul	117