

DAFTAR ISI

TESIS	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
PERSEMBAHAN	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	 1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Tujuan Penelitian	4
I.3 Manfaat Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN PERUMUSAN HIPOTESIS	 5
II.1 Tinjauan Pustaka	5
II.1.1 Flavonoid	5
II.1.2 Sintesis asetofenon	8
II.1.3 Sintesis khalkon	12
II.1.4 Sintesis flavon	16
II.1.5 Sintesis flavanon	20
II.1.6 Malaria	26
II.1.7 Aktivitas antimalaria senyawa khalkon, flavon dan flavanon	38
II.1.8 Uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i>	46
II.1.9 Pengolahan data aktivitas antimalaria	47
II.2 Hipotesis	49
II.2.1 Perumusan hipotesis I	49
II.2.2 Perumusan hipotesis II	50
II.2.3 Perumusan hipotesis III	50
 BAB III METODE PENELITIAN	 51
III.1 Bahan Penelitian	51
III.2 Alat Penelitian	51

III.3 Prosedur Penelitian	51
III.3.1 Sintesis senyawa 2,4-dihidroksiasetofenon (1)	51
III.3.2 Sintesis senyawa 2',4'-dihidroksi-3,4-dimetoksikhalkon (2)	52
III.3.3 Sintesis senyawa 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavon (3)	52
III.3.4 Sintesis senyawa 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavanon (4)	53
III.4 Uji Aktivitas Antimalaria <i>In Vitro</i>	53
III.4.1 Cara pembuatan media biak tak lengkap	53
III.4.2 Cara pembuatan media lengkap	54
III.4.3 Penyiapan eritrosit dan serum untuk mendukung pembiakan	54
III.4.4 Teknik kultur	55
III.4.5 Teknik uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i>	57
III.5 Rancangan Penelitian	60
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	63
IV.1 Sintesis 2,4-dihidroksiasetofenon (1)	63
IV.2 Sintesis 2',4'-dihidroksi-3,4-dimetoksikhalkon (2)	66
IV.3 Sintesis 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavon (3)	73
IV.4 Sintesis 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavanon (4)	78
IV.5 Uji aktivitas antimalaria secara <i>in vitro</i>	83
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	92
V.1 Kesimpulan	92
V.2 Saran	93
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar I.1	Struktur kimia senyawa yang akan disintesis dalam penelitian ini	3
Gambar II.1	Kerangka dasar flavonoid	5
Gambar II.2	Karakteristik cincin flavonoid	5
Gambar II.3	Klasifikasi flavonoid	6
Gambar II.4	Jalur biosintesis flavonoid secara umum	7
Gambar II.5	Mekanisme reaksi asilasi <i>Friedel-Craft</i>	8
Gambar II.6	Struktur 2,4-dihidroksiasetofenon	9
Gambar II.7	Sintesis 2,4-dihidroksiasetofenon menurut Khan (2006)	10
Gambar II.8	Mekanisme reaksi sintesis 2,4-dihidroksiasetofenon	10
Gambar II.9	Sintesis 2,4-dihidroksiasetofenon dengan penataan ulang Fries	11
Gambar II.10	Sistem penomoran struktur khalkon	12
Gambar II.11	Mekanisme reaksi khalkon dua tahap reaksi	14
Gambar II.12	Mekanisme reaksi sintesis khalkon dengan katalis basa	15
Gambar II.13	Reaksi sintesis khalkon menurut Matin (2009)	16
Gambar II.14	Reaksi sintesis khalkon menurut Farah (2015)	16
Gambar II.15	Kerangka dasar senyawa flavon	17
Gambar II.16	Mekanisme reaksi flavon	18
Gambar II.17	Reaksi sintesis flavon menurut Susanti (2016)	19
Gambar II.18	Reaksi sintesis flavon menurut Lestari (2016)	19
Gambar II.19	Mekanisme reaksi sintesis flavon	20
Gambar II.20	Kerangka dasar senyawa flavanon	21
Gambar II.21	Mekanisme reaksi oxa-adisi Michael	22
Gambar II.22	Mekanisme reaksi isomerisasi khalkon-flavanon berkatalis basa	23
Gambar II.23	Sintesis reaksi flavanon melalui zat antara khalkon	24
Gambar II.24	Reaksi sintesis flavanon katalis basa	24
Gambar II.25	Mekanisme penyerangan H^+ dan stabilisasi resonansi	25
Gambar II.26	Mekanisme reaksi sintesis flavanon berkatalis asam	25
Gambar II.27	Nyamuk <i>Anopheles</i>	26
Gambar II.28	Siklus hidup <i>Plasmodium</i>	27
Gambar II.29	Struktur kimia klorokuin	31
Gambar II.30	Mekanisme kerja klorokuin sebagai antimalaria	32
Gambar II.31	Ilustrasi mekanisme aksi senyawa khalkon pada parasit malaria	34
Gambar II.32	Mekanisme polimerisasi hem	35
Gambar II.33	Mekanisme aksi senyawa khalkon dan flavon terhadap heme	36
Gambar II.34	Mekanisme resistensi <i>Plasmodium</i> terhadap klorokuin	37
Gambar II.35	Struktur senyawa likokhalkon A	38
Gambar II.36	Aktivitas antimalaria turunan khalkon	39
Gambar II.37	Pengaruh substituen yang terikat pada cincin B terhadap aktivitas antimalaria senyawa khalkon	39
Gambar II.38	Efek posisi gugus yang terikat pada cincin B terhadap aktivitas antimalarianya	40
Gambar II.39	Pengaruh substituen yang terikat pada cincin A terhadap aktivitas antimalaria senyawa khalkon	41

Gambar II.40	Pengaruh ikatan rangkap α,β tak jenuh senyawa khalkon terhadap aktivitas antimalarianya	42
Gambar II.41	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa flavon	43
Gambar II.42	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa flavanon	44
Gambar II.43	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa flavanon (Portet dkk., 2007)	45
Gambar II.44	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa flavanon (Zakaria dkk., 2012)	45
Gambar III.1	Skema sintesis khalkon, flavon, dan flavanon	61
Gambar III.2	Skema uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i>	62
Gambar IV.1	Spektrum FT-IR senyawa 1	63
Gambar IV.2	Kromatogram GC senyawa 1	64
Gambar IV.3	Spektra massa senyawa 1	65
Gambar IV.4	Pola fragmentasi senyawa 1	65
Gambar IV.5	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 2	66
Gambar IV.6	Hasil TLC senyawa 2	67
Gambar IV.7	Spektrum FT-IR senyawa 2	68
Gambar IV.8	Kromatogram GC senyawa 2	69
Gambar IV.9	Spektra massa senyawa 2	70
Gambar IV.10	Pola fragmentasi senyawa 2	70
Gambar IV.11	Spektra $^1\text{H-NMR}$ senyawa 2	71
Gambar IV.12	Spektra FT-IR senyawa 3	74
Gambar IV.13	Spektra massa senyawa 3	75
Gambar IV.14	Pola fragmentasi senyawa 3	75
Gambar IV.15	Spektra $^1\text{H-NMR}$ senyawa 3	76
Gambar IV.16	Spektrum FT-IR senyawa 4	79
Gambar IV.17	Spektra massa senyawa 4	80
Gambar IV.18	Pola fragmentasi senyawa 4	80
Gambar IV.19	Spektra $^1\text{H-NMR}$ senyawa 4	81
Gambar IV.20	Struktur senyawa 2, 3 dan 4 dan harga IC_{50} antimalaria <i>in vitro</i>	85
Gambar IV.21	Struktur dan aktivitas antimalaria senyawa 2	87
Gambar IV.22	Struktur dan aktivitas antimalaria senyawa 3	89
Gambar IV.23	Struktur dan aktivitas antimalaria senyawa 4	90

DAFTAR TABEL

Tabel II.1	Efektivitas katalis asam dan basa dalam sintesis khalkon	13
Tabel II.2	Perbandingan rendemen dan waktu reaksi berdasarkan penggunaan katalis	17
Tabel II.3	Hasil optimasi rasio mol iodin dalam sintesis flavon	20
Tabel II.4	Data sifat antimalaria	30
Tabel IV.1	Hasil interpretasi spektra FT-IR senyawa 1	64
Tabel IV.2	Hasil interpretasi spektrum FT-IR senyawa 2	69
Tabel IV.3	Interpretasi proton ¹ H-NMR senyawa 2	72
Tabel IV.4	Hasil interpretasi spektrum FT-IR senyawa 3	74
Tabel IV.5	Interpretasi proton ¹ H-NMR senyawa 3	77
Tabel IV.6	Hasil interpretasi spektrum FT-IR senyawa 4	79
Tabel IV.7	Interpretasi proton ¹ H-NMR senyawa 4	82
Tabel IV.8	Nilai IC ₅₀ antimalarial <i>in vitro</i> untuk senyawa hasil sintesis	83
Tabel IV.9	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa 2	86
Tabel IV.10	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa 3	88
Tabel IV.11	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> senyawa 4	90
Tabel IV.12	Hasil uji aktivitas antimalaria <i>in vitro</i> klorokuin	91

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Perhitungan rendemen hasil sintesis senyawa 1, 2, 3, dan 4	101
Lampiran 2	Hasil uji kemurnian senyawa 3 dan 4 dengan TLC-scanner	105
Lampiran 3	Hasil uji antimalaria <i>in vitro</i> terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7	106
Lampiran 4	Nilai IC ₅₀ antimalaria <i>in vitro</i> dengan analisis probit	110

DAFTAR SINGKATAN

Senyawa 1	: 2,4-dihidroksiasetofenon
Senyawa 2	: 2',4'-dihidroksi-3,4-dimetoksikhalkon
Senyawa 3	: 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavon
Senyawa 4	: 7-hidroksi-3',4'-dimetoksiflavanon
EC ₅₀	: <i>Half maximum effective concentration</i>
IC ₅₀	: <i>Half maximum inhibitory concentration</i>
PfCRT	: <i>Plasmodium falciparum Chloroquine Resistant Transporter</i>
PfMDR-1	: <i>Plasmodium falciparum Multi Drug Resistant</i>
Pgh-1	: <i>P-glikoprotein homolog-1</i>
RPMI	: <i>Medium Rosswell Park Memmorial Institute</i>
TLC	: <i>Thin Layer Chromatography</i>
TLC-Preparation	: <i>Thin Layer Chromatography Preparation</i>
CC	: <i>Column Chromatography</i>
FT-IR	: <i>Fourier Transform Infra Red</i>
GC-MS	: <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
DI-MS	: <i>Direct Inlet Mass- Spectrometry</i>
¹ H-NMR	: <i>Hidrogen Nuclear Magnetic Resonance</i>