

PEMBANDINGAN KOEFISIEN PARTISI ($\log P$) DAN KELARUTAN DALAM
AIR DARI SENYAWA TIMOKUINON DAN TURUNANNYA (2-(4-
bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion)

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Darizki Silviana Putri

NIM: 125070501111010

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2016

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Peruntukan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel	xv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan	xvii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Timokuinon	6
2.2 Koefisien Partisi	7
2.3 Kelarutan	10
2.4 Kontribusi Gugus Fungsi	11
2.5 Analisis Spektrofotometri FT-IR	12
2.6 Analisis Spektrofotometri UV-Vis	15

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian	19
3.2 Hipotesis Penelitian	21

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian	22
4.2 Variabel Penelitian	22
4.2.1 Variabel Bebas	22
4.2.2 Variabel Terikat	22
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	23
4.4 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian	23
4.5 Definisi Istilah/Operasional	24
4.6 Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data	28
4.6.1 Persiapan Bahan	29
4.6.1.1 Persiapan Hidrokuinon 9 mmol	29
4.6.1.2 Persiapan KBrO ₃ 3 mmol	29
4.6.1.3 Persiapan AgNO ₃ 1 mmol	29

4.6.1.4 Pembuatan Larutan Asam Sulfat (H_2SO_4) 2,5 M	29
4.6.1.5 Persiapan Asam Bromovalerat 2,1 mmol	30
4.6.1.6 Persiapan Amonium Persulfat ($(NH_4)_2S_2O_8$) 2 mmol.	30
4.6.1.7 Pembuatan Eluen n-heksana : kloroform 1 : 1	30
4.6.1.8 Persiapan Senyawa 1,4-benzokuinon 2 mmol	30
4.6.1.9 Pembuatan Larutan Buffer Fosfat	30
4.6.1.10 Pembuatan Larutan Buffer Britton-Robinson	31
4.6.1.11 Pembuatan Larutan Baku Induk Timokuinon	31
4.6.1.12 Pembuatan Larutan Baku Kerja Timokuinon	31
4.6.1.13 Pembuatan Larutan Baku Induk Senyawa 3	32
4.6.1.14 Pembuatan Larutan Baku Kerja Senyawa 3	32
4.6.2 Proses Sintesis Senyawa Analog Turunan Timokuinon dari Habbatussauda (<i>Nigella sativa</i>)	33
4.6.2.1 Sintesis Tahap I (1,4-benzokuinon)	33
4.6.2.2 Sintesis Tahap II (2-(4-bromobutyl)sikloheksa-2,5-dien- 1,4-dion)	34
4.6.3 Identifikasi Hasil Sintesis dengan KLT	35
4.6.3.1 Optimasi Perbandingan Pelarut	36
4.6.3.2 Penentuan Rf Senyawa dan Identifikasi Kualitatif ...	37
4.6.4 Identifikasi Hasil Sintesis dengan Spektrofotometer UV-Vis	37
4.6.5 Identifikasi Hasil Sintesis dengan Spektrofotometer FT-IR	38
4.6.6 Uji Koefisien Partisi dengan Pelarut n-Oktanol/Buffer Berair	40

4.6.7 Uji Kelarutan dalam Air	42
4.7 Analisis Data	45
4.7.1 Uji Presisi dan Akurasi	46
4.7.2 Uji t Tidak Berpasangan	47
4.8 Alur Penelitian	49
 BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon	50
5.1.1 Rangkaian Alat dalam Sintesis	50
5.1.2 Sintesis Tahap I dan Identifikasinya	51
5.1.3 Sintesis Tahap II dan Identifikasinya	56
5.2 Uji Koefisien Partisi dalam Pelarut n-Oktanol/Buffer Berair	61
5.2.1 Senyawa Timokuinon	61
5.2.1.1 Fase Buffer Berair	62
5.2.1.2 Fase n-Oktanol	63
5.2.1.3 Nilai Koefisien Partisi Timokuinon	64
5.2.2 Senyawa 2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion	64
5.2.2.1 Fase Buffer Berair	65
5.2.2.2 Fase n-Oktanol	66
5.2.2.3 Nilai Koefisien Partisi Senyawa 3	67
5.3 Hasil Uji Kelarutan dalam Air	68
5.3.1 Senyawa Timokuinon	68
5.3.2 Senyawa 2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion	71
5.4 Analisis Data	74
5.4.1 Hasil Uji Koefisien Partisi	74

5.4.2 Hasil Uji Kelarutan dalam Air	75
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Sintesis Turunan Timokuinon	76
6.1.1 Sintesis 1,4-benzokuinon dan Identifikasinya	76
6.1.2 Sintesis 2-(4-bromobutil)sikloheksa-2,5-dien-1,4-dion dan Identifikasinya	78
6.2 Uji Koefisien Partisi dalam n-Oktanol/Buffer Berair	79
6.3 Uji Kelarutan dalam Pelarut Air	82
6.4 Keterbatasan Penelitian	83
BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	84
7.2 Saran	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	88

DAFTAR GAMBAR

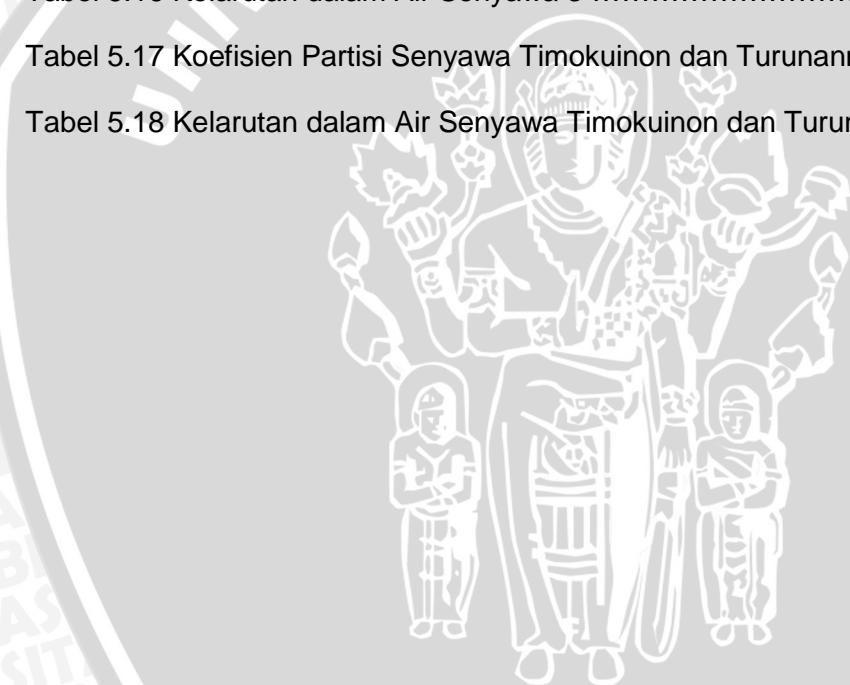
Gambar 2.1. Struktur Senyawa Timokuinon	6
Gambar 2.2 Diagram Skematik Menunjukkan Transisi Elektronik dan Tingkat Vibrasi serta Rotasional Molekul yang Mungkin	18
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	19
Gambar 4.1 Tahapan Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon	28
Gambar 4.2 Kerangka Kerja Sintesis Tahap I	34
Gambar 4.3 Kerangka Kerja Sintesis Tahap II	35
Gambar 4.4 Alur Penelitian	49
Gambar 5.1 Tahapan Sintesis Senyawa	50
Gambar 5.2 Senyawa Hasil Reaksi Murni dan Struktur Kimia Senyawa 2	52
Gambar 5.3 Spektra UV-Vis Senyawa 1 dan Senyawa 2	54
Gambar 5.4 Spektra IR Senyawa 1 dan Senyawa 2	55
Gambar 5.5 Senyawa 3 Murni dan Struktur Kimia Senyawa 3	58
Gambar 5.6 Spektra UV-Vis Senyawa 2 dan Senyawa 3	59
Gambar 5.7 Spektra IR Senyawa 2 dan Senyawa 3	60
Gambar 5.8 Hasil Plot Penentuan pH Buffer Senyawa Timokuinon	69
Gambar 5.9 Hasil Plot Penentuan pH Buffer Senyawa 3	72

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai log $P_{7,4}$ dan Kaitannya dengan Pengembangan Obat	9
Tabel 2.2 Definisi Kelarutan pada USP	10
Tabel 2.3 Berbagai Gugus Hidrofilik dan Lipofilik yang Dapat Mempengaruhi Kelarutan Suatu Obat	12
Tabel 2.4 Tabel Daerah Serapan Berbagai Gugus Fungsi Senyawa	13
Tabel 2.6 Daerah Absorbsi IR Menggunakan Hooke's Law	14
Tabel 2.7 Pelarut yang Umum Digunakan dan Batas Cut-Offnya	17
Tabel 2.8 Panjang Gelombang Kromofor Sederhana dan Tidak Terkonjugasi..	18
Tabel 4.1 Larutan Natrium Fosfat yang Dibutuhkan dan pH Buffer yang Dibuat	31
Tabel 4.2 Pembuatan Larutan Baku Kerja Timokuinon	32
Tabel 4.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Senyawa 3	33
Tabel 4.4 Interpretasi Senyawa Hasil dengan Spektrofotometer FT-IR	40
Tabel 4.5 Perbandingan Volume Pelarut n-Oktanol dan Fase Berair serta Jumlah Bahan yang Digunakan	41
Tabel 4.6 Komposisi Larutan NaOH dan HCl serta pH Larutan	43
Tabel 4.7 Absorbansi Larutan Sampel	43
Tabel 5.1 Perbandingan Pelarut dan Hasil Nilai R _f Senyawa 2	53
Tabel 5.2 Hasil Identifikasi Panjang Gelombang Senyawa 2 dengan Spektrofotometer UV-Vis	54
Tabel 5.3 Hasil Identifikasi Senyawa 1,4-benzokuinon dengan Spektrofotometer FT-IR	56
Tabel 5.4 Perbandingan Pelarut dan Hasil Nilai R _f Senyawa 3	58
Tabel 5.5 Panjang Gelombang Senyawa 3 Hasil Identifikasi dengan Spektrofotometer UV-Vis	60
Tabel 5.6 Identifikasi Senyawa 3 dengan Spektrofotometer FT-IR	61
Tabel 5.7 Persamaan Kurva Baku Timokuinon Fase Buffer Berair	62

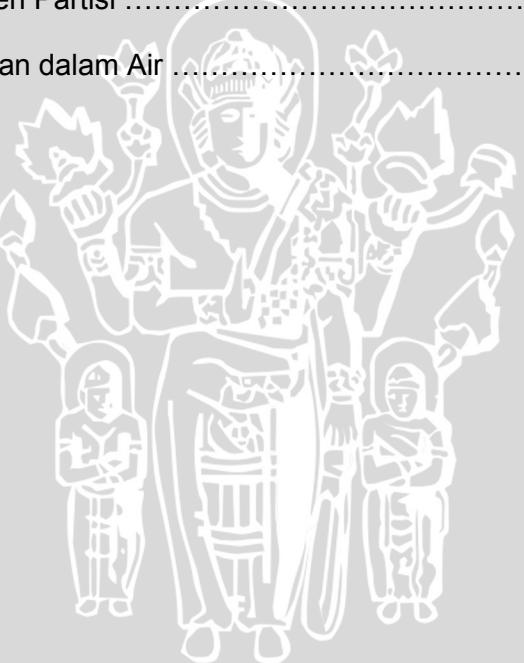


Tabel 5.8 Persamaan Kurva Baku Timokuinon Fase n-Oktanol	63
Tabel 5.9 Nilai log P Senyawa Timokuinon	64
Tabel 5.10 Persamaan Kurva Baku Senyawa 3 Fase Buffer Berair	65
Tabel 5.11 Persamaan Kurva Baku Senyawa 3 Fase n-Oktanol	66
Tabel 5.12 Nilai log P Senyawa 3	68
Tabel 5.13 Persamaan Kurva Baku Timokuinon Buffer Britton-Robinson	70
Tabel 5.14 Kelarutan dalam Air Senyawa Timokuinon	71
Tabel 5.15 Persamaan Kurva Baku Senyawa 3 Buffer Britton-Robinson	73
Tabel 5.16 Kelarutan dalam Air Senyawa 3	73
Tabel 5.17 Koefisien Partisi Senyawa Timokuinon dan Turunannya	74
Tabel 5.18 Kelarutan dalam Air Senyawa Timokuinon dan Turunannya	75



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Perhitungan Pembuatan Larutan	88
Lampiran 2	Data Keselamatan Bahan	92
Lampiran 3	Tahapan Reaksi Kimia secara Rinci	98
Lampiran 4	Gambar Dokumentasi Penelitian	100
Lampiran 5	Uji Normalitas, Homogenitas, dan Mann-Whitney	103
Lampiran 6	Spektra IR	108
Lampiran 7	Uji Koefisien Partisi	111
Lampiran 8	Uji Kelarutan dalam Air	114



DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
BM	: Berat Molekul
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
CPD	: <i>Composite Pulse Decoupling</i>
DI	: Daerah Istimewa
DKI	: Daerah Khusus Ibukota
DMF	: <i>Dimethylformamide</i>
DMSO	: <i>Dimethylsulfoxide</i>
EtOH	: <i>Ethanol</i>
FT-IR	: <i>Fourier Transform Infra Red</i>
g/mol	: gram per mol
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC	: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
IR	: <i>Infra Red</i>
i.v	: intravena
KCKT	: Kromatografi Cair Kinerja Tinggi
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
Kp	: Koefisien Partisi
KV	: Koefisien Variasi
M	: Molar
mg/ml	: milligram per mililiter
mg/kg	: milligram per kilogram
mmol/l	: milimol per liter
N.sativa	: <i>Nigella sativa</i>
nm	: nanometer
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
o/w	: <i>oil in water</i>
p.a	: <i>pro analysis</i>
PBS	: <i>Phosphate-buffered saline</i>
PPAR- γ	: <u><i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i></u>
PTEN	: <i>Phosphatase and tensin homolog</i>
p53	: <i>Tumor Protein 53</i>
p73	: <i>Tumor Protein 73</i>
Rf	: <i>Retardation factor</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SD	: Standar Deviasi
STAT3	: <i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TQ	: Timokuinon
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
μ L	: microliter
μ M	: mikromolar