



KIMIA FARMASI

Indah Astuti Pratiwi Paerah | Nunik Gustini | Yuyun Sri Wahyuni
Atep Dian Supardan | Devina Wahyu Astaning Cristy | Yuliana Purwaningsih
Yatri Hapsari | Ari Sartinah | Marius Agung Sasmita Jati
Aptika Oktaviana Trisna Dewi | Gemmy Sarina | Andi Sry Hardiyanti
Dwi Larasati Setyaningrum | Irnawati

EDITOR

Prof. Dr. Sri Anggarini Rasyid, S.Si., M.Si
Dr. Nasrudin, S.Pd., M.Si

KIMIA FARMASI

Buku Kimia Farmasi yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 14 bab, disusun sebagai berikut:

- Bab 1 Pengantar Kimia Farmasi: Batasan Ruang Lingkup Obat, Bentuk Dan Golongan Obat Serta Aspek Biofarmasi
- Bab 2 Redoks
- Bab 3 Pengendapan
- Bab 4 Senyawa Ion Kompleks
- Bab 5 Diazotasi
- Bab 6 Kimia Organik Obat: Reaktivitas Kimiawi, Pembentukan Spesi Aktif, dan Reaksi-Reaksi Kimia Organik Obat
- Bab 7 Fitokimia: Bahan Baku Obat yang Berasal dari Alam
- Bab 8 Sintesis Senyawa Obat: Prinsip Dasar Sintesis dan Modifikasi Struktur Senyawa
- Bab 9 Isolasi Senyawa Bioaktif: Metode Isolasi Bahan Obat dari Sumber Alam
- Bab 10 Spektrofotometri
- Bab 11 Titrasi Iodimetri, Iodometri dan Permanganometri
- Bab 12 Titrasi Pengendapan
- Bab 13 Titrasi Kompleksometri
- Bab 14 Titrasi Nitrimetri



eureka
media aksara
Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

0858 5343 1992
eurekamediaaksara@gmail.com
Jl. Banjaran RT.20 RW.10
Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-634-271-560-4



9

786342

715604

KIMIA FARMASI

Penulis:

apt. Indah Astuti Pratiwi Paerah, S.Farm, M.Si
Nunik Gustini, M.Si
apt. Yuyun Sri Wahyuni, S.Si., M.Si
Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si
Devina Wahyu Astaning Cristy S.Si., M.Farm
Yuliana Purwaningsih, M.Si
Yatri Hapsari, M.Si
Dr. Ari Sartinah, S.Si., M.Sc
Marius Agung Sasmita Jati, S.Si, M.Sc
Aptika Oktaviana Trisna Dewi, M.Si
apt. Gemmy Sarina, M.Farm
apt. Andi Sry Hardiyanti, S.Farm., M.Farm
apt. Dwi Larasati Setyaningrum, M.Sc
Dr. Irnawati, S.Si., M.Sc

Editor:

Prof. Dr. Sri Anggarini Rasyid, S.Si., M.Si
Dr. Nasrudin, S.Pd., M.Si



eureka
media aksara

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

KIMIA FARMASI

Penulis : apt. Indah Astuti Pratiwi Paerah, S.Farm, M.Si
Nunik Gustini, M.Si
apt. Yuyun Sri Wahyuni, S.Si., M.Si
Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si
Devina Wahyu Astaning Cristy S.Si.,M.Farm
Yuliana Purwaningsih, M.Si
Yatri Hapsari, M.Si
Dr. Ari Sartinah, S.Si., M.Sc
Marius Agung Sasmita Jati, S.Si, M.Sc
Aptika Oktaviana Trisna Dewi, M.Si
apt. Gemmy Sarina, M.Farm
apt. Andi Sry Hardiyanti, S.Farm., M.Farm
apt. Dwi Larasati Setyaningrum, M.Sc
Dr. Irnawati, S.Si., M.Sc

Editor : Prof. Dr. Sri Anggarini Rasyid, S.Si., M.Si
Dr. Nasrudin, S.Pd., M.Si

Desain Sampul : Firman Isma'il

Tata Letak : Sela Puspita Maharani

ISBN : 978-634-271-560-4

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, MARET 2026**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992
Surel : eurekamediaaksara@gmail.com
Cetakan Pertama : 2026

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh
isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun,
termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman
lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan buku ini. Penulisan buku merupakan buah karya dari pemikiran penulis yang diberi judul “Kimia Farmasi”. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan buku ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih pada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini. Sehingga buku ini bisa hadir di hadapan pembaca.

Buku Kimia Farmasi yang berada ditangan pembaca ini terdiri dari 14 Bab

- Bab 1 Pengantar Kimia Farmasi: Batasan Ruang Lingkup Obat, Bentuk Dan Golongan Obat Serta Aspek Biofarmasi
- Bab 2 Redoks
- Bab 3 Pengendapan
- Bab 4 Senyawa Ion Kompleks
- Bab 5 Diazotasi
- Bab 6 Kimia Organik Obat: Reaktivitas Kimiawi, Pembentukan Spesi Aktif, dan Reaksi-Reaksi Kimia Organik Obat
- Bab 7 Fitokimia: Bahan Baku Obat yang Berasal dari Alam
- Bab 8 Sintesis Senyawa Obat: Prinsip Dasar Sintesis dan Modifikasi Struktur Senyawa
- Bab 9 Isolasi Senyawa Bioaktif: Metode Isolasi Bahan Obat dari Sumber Alam
- Bab 10 Spektrofotometri
- Bab 11 Titrasi Iodimetri, Iodometri dan Permanganometri
- Bab 12 Titrasi Pengendapan
- Bab 13 Titrasi Kompleksometri
- Bab 14 Titrasi Nitrimetri

Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga buku ini akan membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 PENGANTAR KIMIA FARMASI: BATASAN RUANG LINGKUP OBAT, BENTUK DAN GOLONGAN OBAT SERTA ASPEK BIOFARMASI	
Oleh: Apt. Indah Astuti Pratiwi Paerah, S.Farm., M.Si	1
A. Batasan Ruang Lingkup Obat.....	1
B. Bentuk dan Golongan Obat	3
C. Aspek Biofarmasi	5
DAFTAR PUSTAKA.....	8
BAB 2 REDOKS	
Oleh: Nunik Gustini, M.Si.....	9
A. Pendahuluan.....	9
B. Konsep Dasar Reaksi Redoks	10
C. Redoks dalam Mekanisme Kerja dan Desain Obat ...	13
D. Redoks dan Stabilitas Obat	16
DAFTAR PUSTAKA.....	20
BAB 3 PENGENDAPAN	
Oleh: Apt. Yuyun Sri Wahyuni, S.Si., M.Si.	23
A. Pendahuluan.....	23
B. Konsep Dasar Pengendapan.....	23
C. Mekanisme Pengendapan.....	26
D. Faktor yang Mempengaruhi Endapan dalam Sediaan Farmasi.....	29
E. Metode dan Teknik Pengendapan	30
F. Aplikasi Pengendapan dalam Kimia Farmasi	32
DAFTAR PUSTAKA.....	34
BAB 4 SENYAWA ION KOMPLEKS	
Oleh: Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si.....	35
A. Pendahuluan.....	35
B. Struktur Dasar Senyawa Ion Kompleks	36
C. Tata nama Senyawa Kompleks	38
D. Isomerisme dalam Senyawa Kompleks	39

	E. Warna dan Sifat Magnetik Senyawa Kompleks	41
	F. Stabilitas Senyawa Kompleks	42
	G. Aplikasi Senyawa Kompleks dalam Kehidupan Sehari-hari.....	44
	DAFTAR PUSTAKA	46
BAB 5	DIAZOTASI	
	Oleh: Devina Wahyu Astaning Cristy, S.Si M.Farm	48
	A. Pendahuluan	48
	B. Zat Warna Azo	49
	C. Sifat-Sifat Senyawa Azo.....	50
	D. Garam Diazonium	50
	E. Persiapan Zat Warna Azo.....	52
	F. Reaksi Kopling Senyawa Azo	52
	G. Macam-Macam Reaksi <i>Coupling</i>	53
	H. Klasifikasi Zat Pewarna Azo	56
	I. Klasifikasi Senyawa Azo Berdasarkan Jumlah Gugus Azo	58
	J. Aplikasi Zat Pewarna Azo pada Zat Organik	59
	DAFTAR PUSTAKA	63
BAB 6	KIMIA ORGANIK OBAT: REAKTIVITAS KIMIAWI, PEMBENTUKAN SPESI AKTIF, DAN REAKSI-REAKSI KIMIA ORGANIK OBAT	
	Oleh: Yuliana Purwaningsih, M.Si.	64
	A. Pendahuluan	64
	B. Senyawa Organik Obat	65
	C. Reaktivitas Kimiawi Senyawa Obat	67
	D. Pembentukan Spesi Aktif	70
	E. Reaksi-Reaksi Kimia Organik Senyawa Obat	72
	F. Penutup	80
	DAFTAR PUSTAKA	81
BAB 7	FITOKIMIA: BAHAN BAKU OBAT YANG BERASAL DARI ALAM	
	Oleh: Yatri Hapsari. M.Si.....	84
	A. Pendahuluan	84
	B. Pengertian dan Ruang Lingkup Fitokimia	85
	C. Bahan Baku Obat dari Alam: Definisi, Bentuk dan Klasifikasi.....	85

	D. Metabolit Primer dan Sekunder	86
	E. Klasifikasi Kelompok Senyawa Fitokimia sebagai Bahan Baku Obat	88
	F. Sumber Bahan Baku Obat dari Alam	89
	G. Ekstraksi dan Pemisahan Senyawa Bahan Alam	90
	H. Standardisasi dan Pengendalian Mutu	93
	DAFTAR PUSTAKA.....	95
BAB 8	SINTESIS SENYAWA OBAT: PRINSIP DASAR SINTESIS DAN MODIFIKASI STRUKTUR SENYAWA	
	Oleh: Dr. Ari Sartinah, S.Si., M.Sc.....	98
	A. Pendahuluan	98
	B. Pendekatan dalam Sintesis Obat	98
	C. Prinsip-Prinsip Dasar dalam Sintesis Obat	100
	D. Modifikasi Struktur Senyawa	101
	E. Analisis Produk	103
	DAFTAR PUSTAKA.....	106
BAB 9	ISOLASI SENYAWA BIOAKTIF: METODE ISOLASI BAHAN OBAT DARI SUMBER ALAM	
	Oleh: Marius Agung Sasmita Jati, S.Si, M.Sc.	108
	A. Pendahuluan: Sumber Alam sebagai Sumber Obat	108
	B. Prinsip Dasar Isolasi Senyawa Bioaktif	109
	C. Teknik Pengumpulan Tanaman Obat	116
	D. Ekstraksi Bahan Alam.....	119
	E. Prinsip Umum Fraksinasi dan Pemurnian	123
	F. Uji Fitokimia.....	128
	G. Elusidasi Struktur Senyawa Hasil Isolat	136
	DAFTAR PUSTAKA.....	138
BAB 10	SPEKTROFOTOMETRI	
	Oleh: Aptika Oktaviana Trisna Dewi, M.Si	142
	A. Pendahuluan	142
	B. Prinsip Kerja Spektrofotometri	143
	C. Aplikasi Metode Spektrofotometri untuk Analisis Kimia	146
	D. Prinsip Dasar Spektroskopi Absorpsi	147

	E. Keabsahan Hukum Lambert Beer atau Beer Bougar	150
	F. Penyimpangan Hukum Beer.....	151
	G. Kesalahan Relatif dan Alur <i>Ringbom</i>	153
	H. Aplikasi Spektrofotometri dalam Analisis Farmasi.....	154
	DAFTAR PUSTAKA	157
BAB 11	TITRASI IODIMETRI, IODOMETRI DAN PERMANGANOMETRI	
	Oleh: apt. Gemmy Sarina, M.Farm	158
	A. Pendahuluan	158
	B. Titrasi Iodimetri	160
	C. Titrasi Iodometri	163
	D. Titrasi Permanganometri.....	167
	DAFTAR PUSTAKA	172
BAB 12	TITRASI PENGENDAPAN	
	Oleh: apt. Andi Sry Hardiyanti, S.Farm., M.Farm.....	173
	A. Pendahuluan	173
	B. Agen Titrasi Utama: Argentometri	175
	C. Aplikasi Titrasi Pengendapan.....	178
	D. Perhitungan dalam Titrasi Pengendapan.....	180
	DAFTAR PUSTAKA	182
BAB 13	TITRASI KOMPLEKSOMETRI	
	Oleh: apt. Dwi Larasati Setyaningrum, M. Sc.....	184
	A. Senyawa Kompleks	185
	B. Klasifikasi Ligan	186
	C. Jenis-Jenis Titrasi Kompleksometri	189
	D. Metode Penentuan Titik Akhir	192
	DAFTAR PUSTAKA	198
BAB 14	TITRASI NITRIMETRI	
	Oleh: Dr. Irnawati, S.Si., M.Sc.....	200
	A. Pendahuluan	200
	B. Prinsip Dasar Titrasi Nitrimetri.....	200
	C. Indikator	202
	D. Pembuatan dan Pembakuan Larutan Natrium Nitrit 0,1 M	204

E. Penggunaan Metode Nitrimetri	205
DAFTAR PUSTAKA.....	211
TENTANG PENULIS.....	212

BAB 1

PENGANTAR KIMIA FARMASI: BATASAN RUANG LINGKUP OBAT, BENTUK DAN GOLONGAN OBAT SERTA ASPEK BIOFARMASI

Apt. Indah Astuti Pratiwi Paerah, S.Farm., M.Si

A. Batasan Ruang Lingkup Obat

Dalam aspek kimia farmasi, obat dibatasi sebagai suatu senyawa kimia yang memiliki struktur molekul tertentu dan dapat berpotensi menimbulkan efek biologis serta merujuk pada sejauh mana obat dikaji dari sisi sifat kimia, struktur, dan hubungannya dengan aktivitas biologis. Dalam kajian kimia farmasi tidak menitikberatkan pada efek klinis pada pasien, melainkan pada identitas kimia obat, termasuk rumus molekul, struktur, gugus fungsi, dan sifat reaktivitasnya. Dengan demikian, obat dipahami sebagai entitas kimia yang dapat dianalisis dan dimodifikasi untuk tujuan terapeutik (Lemke et al, 2013)

Berikut batasan ruang lingkup obat dalam aspek kimia farmasi:

1. Struktur Kimia Obat

- a. Identifikasi dan penentuan rumus molekul
- b. Analisis struktur molekul dan gugus fungsi
- c. Isomerisme (optik, geometrik, dan lain-lain)

2. Sintesis dan Modifikasi Kimia

- a. Cara pembuatan atau sintesis obat
- b. Modifikasi struktur untuk meningkatkan potensi, selektivitas, stabilitas, keamanan

3. Hubungan Struktur dan Aktivitas (SAR)

- a. Pengaruh perubahan struktur kimia terhadap aktivitas farmakologis
- b. Peran gugus fungsi tertentu dalam efek terapeutik

4. Sifat Fisika - Kimia Obat Seperti:

Kelarutan, pKa, stabilitas kimia, lipo fasilitas, ukuran dan bentuk molekul

5. Identifikasi dan Analisis Obat

- a. Metode analisis kualitatif dan kuantitatif
- b. Penetapan kemurnian dan zat aktif

6. Stabilitas dan Degradasi

- a. Faktor yang mempengaruhi kerusakan kimia obat
- b. Produk degradasi dan implikasinya terhadap mutu

Selain itu, terdapat juga batasan obat yang tidak termasuk dalam ruang lingkup kimia farmasi, yaitu uji klinik pada manusia, efek samping secara klinis, dosis terapeutik dan cara penggunaan terhadap pasien, serta aspek pemasaran dan distribusi obat. Dengan demikian, batasan ruang lingkup kimia farmasi berakhir pada jaminan mutu zat aktif secara kimia, tanpa menyentuh aspek terapeutik, dosis klinis, maupun penggunaan terhadap pasien (Aulton & Taylor, 2018).

Batasan ruang lingkup ini penting untuk mendukung pengembangan obat yang rasional. Dengan adanya kajian kimia farmasi yang terfokus, hubungan antar struktur kimia dan aktivitas biologis dapat dipahami dengan baik, sehingga modifikasi senyawa obat dapat dilakukan secara terarah untuk meningkatkan potensi, selektivitas, dan keamanan. Tanpa batasan ini, proses Desain Obat akan kehilangan dasar ilmiah yang kuat.

Selain itu, dari sisi bidang pendidikan dan profesionalisme, batasan ruang lingkup membantu mahasiswa dan tenaga kefarmasian memahami peran dan kompetensi kimia farmasi secara jelas. Kimia farmasi berkontribusi pada penjaminan mutu zat aktif obat, bukan pada penentuan dosis atau terapi pasien. Dengan demikian, batasan ini mencegah

kesalahpahaman mengenai tanggung jawab keilmuan masing-masing bidang farmasi.

Terakhir, batasan ruang lingkup diperlukan untuk menjamin konsistensi dan validitas ilmiah dalam penelitian kimia farmasi. Fokus yang jelas memungkinkan metode analisis dan sintesis yang tepat, serta memudahkan evaluasi hasil penelitian. Hal ini pada akhirnya dapat mendukung proses pengembangan obat yang aman, bermutu baik, dan efektif sebelum memasuki tahap formulasi dan uji klinik.

B. Bentuk dan Golongan Obat

Dalam kimia farmasi, bentuk dan golongan obat merujuk pada wujud kimia senyawa obat. Obat dapat berupa senyawa organik sederhana, senyawa kompleks, hingga makromolekul seperti peptida. Bentuk ini ditentukan oleh struktur molekul, jenis ikatan kimia, dan konfigurasi stereokimia yang mempengaruhi aktivitas biologis serta stabilitas obat. Pemahaman mengenai bentuk sediaan dan penggolongan obat sangat krusial karena menentukan efikasi, profil farmakokinetik, dan stabilitas zat aktif dalam tubuh.

Bentuk sediaan obat secara garis besar dibagi menjadi sediaan padat, cair, dan semi padat, yang masing-masing dirancang berdasarkan sifat fisikokimia zat aktifnya. Sediaan padat seperti tablet dan kapsul merupakan bentuk yang paling stabil secara kimiawi karena minimnya media untuk terjadinya reaksi degradasi seperti hidrolisis. Stabilitas zat aktif dalam bentuk sediaan padat cenderung lebih tinggi dibandingkan sediaan karena terbatasnya mobilitas molekuler yang memicu reaksi hidrolisis (Watson, 2020). Dalam aspek kimia farmasi, formulasi sediaan ini melibatkan pemilihan eksipien yang kompatibel secara molekuler untuk memastikan disintegrasi dan disolusi yang optimal di dalam cairan lambung dan usus.

Penggolongan obat berdasarkan mekanisme kerja kimianya mencakup interaksi spesifik antara ligan (obat) dengan reseptor protein di dalam tubuh. Secara kimiawi, obat dapat dikategorikan sebagai antagonis yang menghambat aktivitas

reseptor. Struktur molekul termasuk gugus fungsi dan stereokimia, sangat menentukan afinitas ikatan ini. Perubahan kecil atau perbedaan konfigurasi pada struktur kimia, seperti penambahan gugus metil atau perubahan isomer, dapat secara drastis mengubah potensi dan selektivitas obat tersebut terhadap toksisitas dan aktivitas target biologisnya. Meskipun efek akhirnya bersifat biologis, penggolongan ini tetap berada dalam ranah kimia farmasi karena menekankan pada interaksi molekuler antara struktur obat dan targetnya. Pendekatan ini memperkuat peran kimia farmasi dalam desain dan optimasi senyawa obat (Allen et al., 2014)

Selain itu, obat digolongkan berdasarkan sifat kelarutannya yang sangat mempengaruhi proses absorpsi. Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), obat dibagi menjadi empat kelas berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas usus. Kimia farmasi berperan penting dalam memodifikasi struktur molekul atau menggunakan sistem pembawa (seperti liposom atau misel) untuk meningkatkan kelarutan obat kelas II dan IV yang bersifat hidrofobik, sehingga ketersediaan hayatinya dalam sistem sirkulasi dapat meningkat. Sistem Klasifikasi Biofarmasetika (BCS) menjadi pedoman utama dalam memprediksi absorpsi obat berdasarkan parameter kelarutan dan permeabilitasnya (Ansel et al., 2021)

Aspek stabilitas kimia juga menjadi dasar penggolongan obat dalam penyimpanan dan pengemasan. Obat-obat tertentu yang memiliki gugus fungsi sensitif terhadap cahaya (fotolabil) atau oksigen harus diformulasikan dalam bentuk terlindungi, seperti tablet salut selaput atau dikemas dalam wadah kedap udara dan botol cokelat. Studi kinetika kimia dilakukan untuk menentukan masa simpan (shelf-life) dengan memantau laju degradasi zat aktif dibawah pengaruh suhu, kelembaban, dan pH, guna memastikan keamanan pasien selama penggunaan. Penggolongan ini membantu dalam memahami perilaku obat pada tingkat molekuler, termasuk kemampuan menembus membran biologis dan kecenderungan terjadinya degradasi kimia (Allen et al., 2014)

Penggolongan obat secara aspek legal (seperti obat bebas, obat keras, dan psikotropika) juga memiliki landasan kimia farmasi terkait potensi toksisitas dan resiko adiksi pada level seluler. Obat keras pada umumnya memiliki indeks terapeutik yang sempit, dimana perbedaan antara dosis terapi dan dosis toksik sangat kecil. Oleh karena itu pemahaman mendalam tentang struktur aktivitas (SAR) sangat diperlukan oleh farmasi untuk memprediksi efek samping yang timbul akibat metabolisme zat kimia.

Selanjutnya, penggolongan obat berdasarkan pada asal dan cara perolehannya secara kimia. Obat dapat berasal dari bahan alam, sintesis kimia, atau semi sintesis. Dalam kimia farmasi, penggolongan tersebut penting untuk memahami karakteristik struktur kimia obat, metode isolasi atau sintesis, serta potensi modifikasi senyawa obat. Pendekatan ini penting untuk menentukan pendekatan analisis, metode sintesis, serta kontrol mutu zat aktif obat sebelum dikembangkan lebih lanjut (Aulton & Taylor, 2018).

Secara keseluruhan, pengkajian bentuk dan penggolongan obat dalam kimia farmasi bertujuan untuk memberikan dasar ilmiah dalam perancangan, analisis dan penjaminan mutu zat aktif obat. Dengan adanya penggolongan dan pemahaman bentuk kimia obat yang jelas, proses pengembangan obat dapat dilakukan secara lebih sistematis dan rasional.

C. Aspek Biofarmasi

Biofarmasi merupakan cabang ilmu farmasi yang mempelajari hubungan antara sifat fisika-kimia obat, bentuk sediaan, dan respon biologis dalam tubuh. Dalam kaitannya dengan kimia farmasi, biofarmasi berperan sebagai jembatan antara karakteristik kimia zat aktif dan ketersediaannya secara biologis. Kimia farmasi menyediakan dasar molekuler obat, sedangkan biofarmasi mengkaji bagaimana sifat tersebut mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, dan ketersediaan obat di dalam tubuh (Shargel et al., 2012).

Kimia farmasi berfokus pada struktur kimia dan sifat fisika-kimia obat, seperti kelarutan, pKa, liposifilisitas, dan stabilitas. Parameter-parameter inilah menjadi faktor utama yang menentukan perilaku obat dalam sistem biologis, yang menjadi objek kajian biofarmasi. Dengan demikian, biofarmasi sangat bergantung pada data kimia farmasi untuk menjelaskan variasi ketersediaan hayati suatu obat (Patrick, 2017). Secara konseptual, kimia farmasi menentukan sifat kimia obat, sedangkan biofarmasi menilai dampak sifat tersebut dalam tubuh. keterikatan ini membentuk suatu alur yang saling berkesinambungan dalam pengembangan obat, sehingga obat yang dihasilkan memiliki kualitas kimia yang baik dan ketersediaan hayati yang optimal.

Biofarmasi juga memanfaatkan konsep stabilitas kimia obat yang dipelajari dalam kim farmasi. Degradasi kimia obat dapat terjadi sebelum atau sesudah absorpsi, sehingga mempengaruhi evektifitas terapi. Kimia farmasi menjelaskan mekanisme degradasi, sedangkan biofarmasi menilai dampaknya terhadap ketersediaan hayati obat (Lemke et al., 2013)

Dalam pengembangan obat baru, kimia farmasi berperan dalam modifikasi struktur kimia untuk memperbaiki sifat fisika-kimia, seperti meningkatkan kelarutan atau stabilitas. Biofarmasi kemudian mengevaluasi dampak modifikasi terhadap profil absorpsi dan ketersediaan hayati. Sinergi ini memungkinkan pengembangan obat yang lebih efektif dan konsisten secara terapeutik. Selain itu, biofarmasi dan kimia farmasi berperan dalam pengembangan obat modern. Kimia farmasi memberikan dasar kimia obat, sedangkan biofarmasi menjelaskan implikasinya dalam tubuh. integrasi keduanya tidak dapat dipisahkan.

Secara keseluruhan, biofarmasi dan kimia farmasi memiliki hubungan saling melengkapi. Kimia farmasi berfokus pada identitas dan sifat molekuler obat, sedangkan biofarmasi mengkaji implikasi sifat tersebut terhadap ketersediaan hayati dan respons biologis. Integrasi kedua bidang ini sangat penting

dalam menjamin obat yang dikembangkan memiliki mutu, efektivitas, dan konsistensi yang optimal.

Dalam pendidikan farmasi, pemahaman hubungan antara biofarmasi dan kimia farmasi membantu mahasiswa memahami alur kerja pengembangan obat. Mahasiswa dapat melihat bagaimana konsep kimia diterapkan dalam sistem biologis. Hal ini memperkuat pengalaman interdisipliner dalam bidang ilmu farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2014). *Pharmaceutical Calculations*. Philadelphia: Wolters Kluwer
- Aulton, M. E., & Taylor, K. M.G. (2018) *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. London: Elsivier
- Lemke, T.L., Williams, D.A., Rosche, V. F., & Zito, S.W. (2013). *Foyes's Principles of Medicinal Chemistry*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins
- Patrick, F. L., (2017). *An Introduction to Medical Chemistry*. Oxford; Oxford University Press
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B. C. (2012). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*: New York: Mc Graw-Hill
- Watson, D.G. (2020). *Pharmaceutical Analysis: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists*. 5th Edition. Elsivier

BAB 2 | REDOKS

Nunik Gustini, M.Si

A. Pendahuluan

Reaksi reduksi-oksidasi (redoks) adalah reaksi kimia yang ditandai oleh perpindahan elektron atau perubahan bilangan oksidasi suatu atom dalam molekul (Ochs, 2019). Dalam kimia farmasi, pemahaman mengenai reaksi redoks tidak terbatas pada perubahan kimia yang terjadi selama sintesis atau pengujian di laboratorium. Konsep redoks juga menjadi dasar penting untuk memahami bagaimana senyawa obat berinteraksi dan mengalami transformasi di dalam sistem biologis, termasuk proses metabolisme yang dapat mempengaruhi efektivitas maupun keamanan obat. Selain itu, prinsip redoks berperan signifikan dalam tahapan produksi dan penyimpanan sediaan farmasi, karena reaksi oksidatif sering kali menjadi penyebab utama degradasi bahan aktif dan penurunan mutu produk (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022).

Berbeda dengan beberapa mekanisme degradasi lain yang cenderung menghasilkan produk reaksi yang relatif terbatas dan lebih mudah diperkirakan, proses oksidasi sering berlangsung melalui mekanisme radikal berantai yang kompleks. Akibatnya, oksidasi dapat menghasilkan beragam produk degradasi dengan struktur dan sifat yang bervariasi, sehingga menyulitkan prediksi awal terhadap dampaknya terhadap mutu, keamanan, dan stabilitas obat (Hovorka and Schöneich, 2001; Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022).

Selain oksidasi, reaksi reduksi juga dimanfaatkan dalam pengembangan sediaan farmasi modern. Beberapa sistem penghantaran obat dirancang agar obat dilepaskan setelah mengalami reaksi reduksi di lingkungan biologis tertentu. Pendekatan ini memungkinkan pelepasan obat yang lebih terarah dan dapat membantu mengurangi efek samping pada jaringan yang tidak menjadi target terapi (Abed, Abuwatfa and Husseini, 2022).

B. Konsep Dasar Reaksi Redoks

Reaksi reduksi-oksidasi (redoks) merupakan reaksi kimia yang melibatkan dua proses yang terjadi secara bersamaan, yaitu oksidasi dan reduksi. Suatu zat yang mengalami oksidasi akan melepaskan elektron, sedangkan zat lain pada saat yang sama akan menerima elektron dan mengalami reduksi. Oleh karena itu, reaksi oksidasi tidak dapat berlangsung tanpa adanya reaksi reduksi sebagai pasangan reaksinya. Konsep ini menjadi dasar untuk memahami berbagai transformasi kimia senyawa obat, baik di laboratorium maupun di dalam sistem biologis.

1. Oksidasi dan Reduksi

Oksidasi didefinisikan sebagai proses pelepasan elektron, sedangkan reduksi adalah proses penerimaan elektron. Kedua proses ini terjadi secara bersamaan karena elektron yang dilepaskan oleh suatu zat pada reaksi oksidasi, akan diterima oleh zat lain pada reaksi reduksi (Silverstein, 2011). Identifikasi reaksi oksidasi dan reduksi dapat dilakukan dengan memperhatikan bilangan oksidasi. Suatu atom mengalami oksidasi apabila bilangan oksidasinya meningkat, sedangkan atom mengalami reduksi apabila bilangan oksidasinya menurun (Silverstein, 2011).

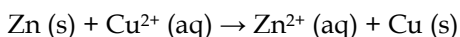
Dalam kimia organik dan farmasi, oksidasi dan reduksi sering pula dikenali melalui komposisi atom dalam molekul. Oksidasi pada senyawa organik umumnya ditandai dengan penambahan atom oksigen atau pelepasan atom hidrogen. Sebaliknya, reduksi dicirikan dengan penambahan

atom hidrogen atau pelepasan atom oksigen. Definisi ini sangat membantu dalam memahami reaksi redoks pada bahan obat dan metabolitnya tanpa harus menelusuri aliran elektron secara rinci (Silverstein, 2011).

Pemahaman mengenai oksidasi dan reduksi memiliki implikasi penting dalam kimia farmasi. Reaksi oksidasi sering berkaitan dengan degradasi bahan obat, misalnya akibat paparan oksigen atau katalisis oleh ion logam, yang dapat menurunkan stabilitas dan mutu sediaan (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022). Sebaliknya, reaksi reduksi banyak berperan dalam metabolisme obat di dalam tubuh, di mana senyawa obat dapat mengalami perubahan struktur melalui reaksi reduktif yang memengaruhi aktivitas farmakologis maupun toksikologisnya (Zhang *et al.*, 2020).

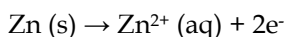
Berikut contoh reaksi redoks antara seng dan ion tembaga(II) yang menunjukkan hubungan antara oksidasi dan reduksi:

Reaksi keseluruhan:

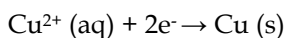


Setengah reaksi yang terjadi adalah:

Oksidasi:



Reduksi:



Pada reaksi tersebut, seng melepaskan elektron dan mengalami oksidasi. Sedangkan ion tembaga(II) menerima elektron dan mengalami reduksi. Ini menunjukkan bahwa reaksi oksidasi dan reduksi berlangsung secara bersamaan.

2. Oksidator dan Reduktor

Dalam reaksi reduksi-oksidasi, setiap spesies kimia memiliki peran yang berbeda, yaitu sebagai oksidator atau reduktor. Oksidator adalah zat yang menyebabkan terjadinya oksidasi pada zat lain dengan cara menerima elektron,

sehingga oksidator itu sendiri mengalami reduksi. Sebaliknya, reduktor adalah zat yang menyebabkan terjadinya reduksi pada zat lain dengan cara melepaskan elektron, sehingga reduktor tersebut mengalami oksidasi. Karena itu, oksidator dan reduktor selalu hadir secara berpasangan dalam suatu reaksi redoks (Silverstein, 2011).

Dalam kimia farmasi, oksidator dapat berupa oksigen, peroksida, atau senyawa pengoksidasi tertentu. Sedangkan reduktor dapat berupa senyawa yang kaya elektron, seperti antioksidan.

3. Bilangan Oksidasi

Bilangan oksidasi adalah bilangan yang digunakan untuk menyatakan tingkat oksidasi suatu atom dalam molekul atau ion. Konsep bilangan oksidasi dapat membantu untuk mengidentifikasi atom mana yang mengalami oksidasi dan mana yang mengalami reduksi selama suatu reaksi berlangsung. Dalam reaksi redoks, atom yang bilangan oksidasinya meningkat mengalami oksidasi, sedangkan atom yang bilangan oksidasinya menurun mengalami reduksi.

4. Penyetaraan Reaksi Redoks

Penyetaraan reaksi redoks merupakan langkah penting dalam penulisan reaksi kimia. Dalam suatu reaksi redoks, jumlah atom setiap unsur dan total muatan harus sama di kedua sisi persamaan reaksi. Salah satu metode yang paling banyak digunakan untuk menyetarakan reaksi redoks adalah metode setengah reaksi. Pada metode ini, reaksi redoks diuraikan menjadi dua bagian terpisah, yaitu reaksi oksidasi dan reaksi reduksi. Masing-masing setengah reaksi kemudian disetarakan secara terpisah, dimulai dari penyetaraan atom selain oksigen dan hidrogen, diikuti oleh penyetaraan atom oksigen dan hidrogen, serta yang terakhir penyetaraan muatan dengan menambahkan elektron. Setelah kedua setengah reaksi setara, jumlah elektron yang dilepaskan pada reaksi oksidasi dan yang diterima pada reaksi reduksi disamakan, kemudian kedua setengah reaksi

digabungkan kembali menjadi satu persamaan reaksi redoks yang utuh.

C. Redoks dalam Mekanisme Kerja dan Desain Obat

Konsep reaksi redoks memegang peranan penting dalam mekanisme kerja obat dan strategi desain obat modern. Banyak senyawa farmasi tidak bekerja hanya berdasarkan afinitas terhadap target biologis, tetapi juga melalui transformasi kimia yang melibatkan proses oksidasi atau reduksi. Transformasi redoks ini dapat menentukan apakah suatu obat menjadi aktif, tidak aktif, atau bahkan menghasilkan metabolit dengan efek farmakologis dan toksikologis yang berbeda dari senyawa induknya (Walsh and Miwa, 2011).

1. Reaksi Redoks dalam Mekanisme Kerja Obat

Reaksi redoks memiliki peran penting dalam mekanisme kerja obat karena sistem biologis menyediakan kondisi dan enzim yang memungkinkan terjadinya transformasi kimia obat melalui proses oksidasi maupun reduksi. Mekanisme kerja obat tidak selalu ditentukan hanya oleh interaksi langsung antara molekul obat dan target biologisnya, tetapi juga oleh perubahan struktur kimia obat setelah mengalami reaksi redoks di dalam tubuh. Transformasi tersebut dapat mempengaruhi reaktivitas molekul dan respons biologis yang dihasilkan (Susa, Hussain and Preuss, 2023).

Salah satu keterlibatan utama reaksi redoks dalam mekanisme kerja obat adalah melalui bioaktivasi, yaitu proses dimana metabolisme obat menghasilkan bentuk kimia yang lebih aktif atau lebih reaktif. Bioaktivasi sering melibatkan reaksi oksidasi atau reduksi pada gugus fungsi tertentu, seperti cincin aromatik atau gugus nitro yang kemudian menghasilkan metabolit dengan sifat kimia dan biologis yang berbeda dari senyawa induknya. Metabolit hasil transformasi redoks ini dapat berkontribusi terhadap efek terapeutik maupun efek toksik obat (Hughes *et al.*, 2021).

Selain bioaktivasi, reaksi redoks juga berperan dalam modulasi aktivitas farmakologis obat melalui pembentukan metabolit yang kurang aktif atau tidak aktif. Reaksi reduksi dan oksidasi yang terjadi pada tahap metabolisme fase I dapat menurunkan atau mengubah afinitas obat terhadap target biologis sehingga mempengaruhi durasi dan intensitas efek terapi. Oleh karena itu, mekanisme kerja obat seringkali merupakan hasil gabungan antara aktivitas senyawa induk dan kontribusi metabolit yang terbentuk melalui reaksi redoks (Iacopetta *et al.*, 2023).

Pada beberapa kelas obat, reaksi redoks bahkan menjadi bagian langsung dari mekanisme aksi terapeutik. Aktivasi reduktif oleh enzim tertentu, termasuk enzim yang berasal dari mikrobiota, dapat mengubah obat menjadi bentuk aktif yang mampu berinteraksi dengan target biologisnya. Fenomena ini menunjukkan bahwa reaksi redoks tidak hanya berfungsi sebagai jalur eliminasi obat, tetapi juga sebagai proses yang menentukan apakah suatu obat dapat memberikan efek farmakologis yang diharapkan (Ryan, 2017).

2. Reaksi Redoks dalam Metabolisme Obat

Metabolisme obat secara umum dibagi menjadi fase I dan fase II, dimana reaksi redoks terutama berperan pada metabolisme fase I. Pada tahap ini, obat mengalami reaksi oksidasi atau reduksi yang mengubah gugus fungsi tertentu tanpa memutus kerangka dasar molekul secara menyeluruh (Susa, Hussain and Preuss, 2023).

Reaksi oksidasi merupakan jalur metabolisme fase I yang paling sering dijumpai dan umumnya dikatalisis oleh enzim sitokrom P450. Oksidasi dapat terjadi pada berbagai gugus fungsi, dan transformasi ini sering meningkatkan polaritas obat, tetapi dalam beberapa kasus juga dapat menghasilkan metabolit yang masih aktif atau bahkan lebih reaktif dibandingkan senyawa induknya (Iacopetta *et al.*, 2023).

Selain oksidasi, reaksi reduksi juga berperan penting dalam metabolisme obat, meskipun frekuensinya lebih rendah dibandingkan oksidasi. Reaksi reduksi umumnya terjadi pada gugus nitro, azo, atau karbonil, dan dapat dikatalisis oleh enzim reduktase yang berasal dari jaringan tubuh maupun mikrobiota usus. Proses reduksi ini dapat mengubah obat menjadi bentuk aktif, tidak aktif, atau menghasilkan metabolit antara yang memiliki sifat kimia dan biologis berbeda. Oleh karena itu, reaksi reduksi tidak hanya berfungsi sebagai jalur eliminasi, tetapi juga dapat menentukan efektivitas terapi obat tertentu (Ryan, 2017).

Dalam beberapa kasus, metabolisme redoks dapat menghasilkan metabolit reaktif yang berpotensi berikatan dengan protein atau biomolekul lain. Metabolit semacam ini dapat berkontribusi terhadap efek toksik atau reaksi obat yang tidak diinginkan (Hughes *et al.*, 2021).

3. Konsep Redoks dalam Desain Obat Modern

Dalam desain obat modern, konsep redoks dimanfaatkan dengan mempertimbangkan perbedaan kondisi pada lingkungan biologis tertentu, seperti di dalam sel, jaringan inflamasi, atau mikro lingkungan tumor. Lingkungan biologis tersebut sering memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan jaringan normal, misalnya kadar spesies oksigen reaktif (ROS) yang lebih tinggi atau kondisi intraseluler yang lebih reduktif. Perbedaan ini kemudian dimanfaatkan sebagai dasar perancangan obat atau sistem penghantaran obat yang dapat diaktifkan atau dilepaskan muatan obatnya secara selektif melalui mekanisme redoks. Pendekatan ini memungkinkan peningkatan efikasi terapi sekaligus mengurangi efek samping karena aktivasi obat lebih terfokus pada jaringan target (Abed, Abuwatfa and Husseini, 2022).

D. Redoks dan Stabilitas Obat

Stabilitas obat merupakan salah satu penentu utama mutu sediaan karena degradasi kimia dapat menurunkan kadar zat aktif dan memunculkan produk degradasi yang berpotensi mempengaruhi keamanan. Diantara berbagai jalur degradasi, oksidasi sering menjadi isu kritis karena mekanismenya dapat kompleks (misalnya reaksi radikal berantai) dan menghasilkan spektrum produk degradasi yang luas sehingga strategi pengendaliannya perlu dirancang sejak awal pengembangan (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022).

1. Sumber Oksidator dalam Sistem Farmasi

Dalam sistem farmasi, reaksi oksidasi pada bahan obat maupun produk obat tidak terjadi secara acak, tetapi dipicu oleh keberadaan berbagai sumber oksidator yang dapat berasal dari bahan, proses, maupun lingkungan penyimpanan. Identifikasi sumber oksidator merupakan langkah penting dalam memahami mekanisme degradasi oksidatif dan dalam merancang strategi stabilisasi yang efektif sejak tahap pengembangan produk.

Sumber oksidator yang paling umum dijumpai adalah oksigen molekuler. Oksigen dapat masuk ke dalam sistem farmasi selama proses manufaktur, pengisian, maupun penyimpanan melalui kontak dengan udara. Meskipun oksigen dalam keadaan dasar relatif kurang reaktif, pada kondisi tertentu oksigen dapat terlibat dalam pembentukan spesies oksigen reaktif atau memicu reaksi autooksidasi, terutama pada senyawa yang memiliki gugus fungsi rentan seperti fenol, amina, atau ikatan rangkap. Oleh karena itu, keberadaan oksigen sering menjadi faktor pembatas stabilitas pada banyak sediaan farmasi (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022).

Selain oksigen, peroksida merupakan sumber oksidator yang sangat relevan dalam formulasi farmasi. Peroksida dapat terbentuk selama penyimpanan bahan atau terbawa sebagai impuritas reaktif dari eksipien, khususnya pada eksipien polimer dan surfaktan tertentu. Walaupun

kadarnya sering sangat kecil, peroksida memiliki reaktivitas tinggi dan mampu memulai reaksi oksidasi berantai pada bahan obat. Pengendalian kadar peroksida dalam eksipien menjadi aspek penting dalam pencegahan degradasi oksidatif (Wu *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2018).

Sumber oksidator lain yang sering terabaikan adalah ion logam transisi, seperti besi dan tembaga, yang dapat hadir sebagai impuritas. Ion logam ini tidak selalu bertindak sebagai oksidator langsung, tetapi berperan sebagai katalis reaksi oksidatif, misalnya dengan mempercepat dekomposisi peroksida menjadi radikal yang lebih reaktif. Kehadiran ion logam, meskipun dalam konsentrasi sangat rendah, dapat secara signifikan meningkatkan laju degradasi oksidatif bahan obat. Oleh karena itu, pengendalian logam menjadi bagian penting dari strategi stabilitas redoks (Wu *et al.*, 2011; Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022).

Selain faktor kimia, paparan cahaya juga dapat berperan sebagai pemicu terbentuknya oksidator melalui mekanisme fotokimia, termasuk jalur fotooksidasi ketika cahaya menginisiasi terbentuknya spesies reaktif yang melibatkan oksigen atau keadaan tereksitasi dari molekul obat. Pada senyawa yang bersifat fotosensitif, paparan cahaya selama penyimpanan atau penggunaan dapat mempercepat degradasi oksidatif dan menghasilkan produk degradasi yang kompleks (Ioele *et al.*, 2021; SeethaLekshmi, Thakur and Varughese, 2021).

Secara keseluruhan, sumber oksidator dalam sistem farmasi dapat berasal dari oksigen, peroksida, ion logam, maupun cahaya, yang masing-masing dapat bekerja sendiri atau secara sinergis mempercepat degradasi oksidatif. Pemahaman menyeluruh mengenai sumber-sumber oksidator ini menjadi dasar penting dalam pemetaan risiko redoks serta dalam perancangan formulasi, proses manufaktur, dan sistem kemasan yang mampu menjaga stabilitas obat sepanjang masa simpannya.

2. Uji Degradasi Paksa dan Studi Stabilitas untuk Pemetaan Risiko Redoks

Uji degradasi paksa (*forced degradation*) dan studi stabilitas merupakan dua pendekatan yang saling melengkapi untuk memetakan risiko degradasi redoks pada bahan baku obat dan produk obat. Keduanya bertujuan untuk memahami kerentanan suatu molekul terhadap oksidasi serta dampaknya terhadap mutu, keamanan, dan masa simpan sediaan farmasi.

Uji degradasi paksa dilakukan dengan mengekspos bahan atau produk obat pada kondisi stres yang lebih ekstrem dibandingkan kondisi penyimpanan normal, termasuk stres oksidatif. Pendekatan ini digunakan untuk mengungkap jalur degradasi utama, mengidentifikasi produk degradasi yang mungkin terbentuk, serta menilai apakah metode analisis yang digunakan mampu membedakan zat aktif dari produk degradasinya. Dengan demikian, degradasi paksa berperan penting pada tahap awal pengembangan produk untuk memahami profil degradasi redoks secara kualitatif (Zelesky *et al.*, 2023).

Dalam konteks redoks, kondisi stres oksidatif yang umum digunakan pada degradasi paksa mencakup paparan oksidator (misalnya hidrogen peroksida pada konsentrasi tertentu), peningkatan suhu, paparan cahaya, serta kondisi yang mempercepat reaksi radikal atau katalisis logam. Tujuan utama dari pengujian ini bukan untuk meniru kondisi penyimpanan, melainkan untuk mempercepat reaksi sehingga potensi jalur degradasi oksidatif dapat diidentifikasi dalam waktu singkat. Informasi ini kemudian digunakan untuk menyusun strategi mitigasi, seperti pemilihan eksipien, penambahan antioksidan, atau pengendalian paparan oksigen (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022; Zelesky *et al.*, 2023).

Berbeda dengan degradasi paksa, studi stabilitas dilakukan pada kondisi yang merepresentasikan penyimpanan nyata (jangka panjang dan terakselerasi) sesuai

pedoman regulatori. Studi ini bertujuan menilai laju degradasi dan perubahan mutu produk dari waktu ke waktu, termasuk kontribusi reaksi oksidasi selama penyimpanan. Data stabilitas digunakan untuk menetapkan masa simpan (*shelf-life*) dan kondisi penyimpanan yang sesuai. Oleh karena itu, studi stabilitas memberikan gambaran kuantitatif mengenai dampak degradasi redoks terhadap kualitas produk sepanjang siklus hidupnya (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022).

Pemetaan risiko redoks yang efektif dicapai dengan mengintegrasikan hasil degradasi paksa dan studi stabilitas. Degradasi paksa membantu mengidentifikasi kerentanan dan mekanisme oksidasi, sedangkan studi stabilitas mengonfirmasi relevansi mekanisme tersebut pada kondisi penyimpanan yang sebenarnya. Pendekatan terpadu ini memungkinkan pengembangan produk obat yang lebih stabil dengan mengarahkan formulasi, proses manufaktur, dan pemilihan kemasan berbasis risiko (Gabrič, Hodnik and Pajk, 2022; González-González *et al.*, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Abed, H.F., Abuwatfa, W.H. and Husseini, G.A. (2022) "Redox-Responsive Drug Delivery Systems: A Chemical Perspective," *Nanomaterials*, p. 3183. Available at: <https://doi.org/10.3390/nano12183183>.
- Ahmad, I. *et al.* (2016) "Photostability and photostabilization of drugs and drug products," *International Journal of Photoenergy*, 2016(1), p. 8135608.
- Gabrič, A., Hodnik, Ž. and Pajk, S. (2022) "Oxidation of Drugs during Drug Product Development: Problems and Solutions," *Pharmaceutics*, p. 325. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020325>.
- González-González, O. *et al.* (2022) "Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies," *Pharmaceutics*, 14(11). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112324>.
- Hovorka, S.W. and Schöneich, C. (2001) "Oxidative degradation of pharmaceuticals: Theory, mechanisms and inhibition," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(3), pp. 253–269. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200103\)90:3<253::AID-JPS1>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200103)90:3<253::AID-JPS1>3.0.CO;2-W).
- Hughes, T.B. *et al.* (2021) "Modeling the Bioactivation and Subsequent Reactivity of Drugs," *Chemical research in toxicology*, 34(2), pp. 584–600. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00417>.
- Iacopetta, D. *et al.* (2023) "Impact of Cytochrome P450 Enzymes on the Phase I Metabolism of Drugs," *Applied Sciences*, p. 6045. Available at: <https://doi.org/10.3390/app13106045>.
- Ioele, G. *et al.* (2021) "Photodegradation of Anti-Inflammatory Drugs: Stability Tests and Lipid Nanocarriers for Their Photoprotection," *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(19). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26195989>.

- Ochs, R. (2019) "An idea to explore: understanding redox reactions in biochemistry," *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 47(1), pp. 25–28.
- Ryan, A. (2017) "Azoreductases in drug metabolism.," *British journal of pharmacology*, 174(14), pp. 2161–2173. Available at: <https://doi.org/10.1111/bph.13571>.
- SeethaLekshmi, S., Thakur, T.S. and Varughese, S. (2021) "Photoinstability in active pharmaceutical ingredients: Crystal engineering as a mitigating measure," *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 49, p. 100455. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2021.100455>.
- Silverstein, T.P. (2011) "Oxidation and Reduction: Too Many Definitions?," *Journal of Chemical Education*, 88(3), pp. 279–281. Available at: <https://doi.org/10.1021/ed100777q>.
- Susa, S.T., Hussain, A. and Preuss, C. V. (2023) *Drug Metabolism, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442023/> (Accessed: December 8, 2025).
- Walsh, J.S. and Miwa, G.T. (2011) "Bioactivation of drugs: risk and drug design," *Annual review of pharmacology and toxicology*, 51(1), pp. 145–167.
- Wu, Y. *et al.* (2011) "Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility.," *AAPS PharmSciTech*, 12(4), pp. 1248–1263. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9677-z>.
- Zelesky, T. *et al.* (2023) "Pharmaceutical Forced Degradation (Stress Testing) Endpoints: A Scientific Rationale and Industry Perspective," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(12), pp. 2948–2964. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.09.00>.

- Zhang, F. *et al.* (2020) "Bioavailability based on the gut microbiota: a new perspective," *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 84(2), pp. 10-1128.
- Zhang, K. *et al.* (2018) "Reactive impurities in large and small molecule pharmaceutical excipients - A review," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 101, pp. 34-42. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.11.003>.

BAB 3 | PENGENDAPAN

Apt. Yuyun Sri Wahyuni, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Pengendapan (presipitasi) dapat terjadi secara sengaja melalui rekayasa formulasi maupun secara tidak terkontrol akibat perubahan kondisi sistem, pengendapan merupakan proses penting dalam pemisahan, pemurnian, serta pembentukan sediaan obat padat yang stabil. Dalam pengembangan dan produksi obat, proses ini untuk menentukan mutu, bioavailabilitas, dan keamanan suatu produk farmasi.

B. Konsep Dasar Pengendapan

1. Definisi dan Prinsip Dasar

Pengendapan, atau dalam istilah kimia dikenal sebagai presipitasi, merupakan proses terbentuknya padatan dari larutan sebagai hasil reaksi kimia antara ion-ion terlarut yang membentuk senyawa yang tidak larut atau sangat sedikit kelarutannya dalam medium tersebut. Secara ilmiah, pengendapan terjadi ketika produk kelarutan (solubility product, K_{sp}) dari suatu senyawa terlampaui, yakni konsentrasi ion-ion pembentuk melebihi batas kelarutan yang ditetapkan dalam keadaan tertentu, misalnya suhu dan tekanan tertentu, sehingga ion-ion tersebut bergabung membentuk partikel padat yang disebut endapan. Prinsip dasar presipitasi didasarkan pada hukum kelarutan, dimana hanya senyawa dengan kelarutan sangat rendah yang akan

membentuk endapan pada kondisi tertentu; sedangkan senyawa dengan kelarutan tinggi tetap berada dalam bentuk terlarut. Presipitasi merupakan proses kimia yang kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai variabel, antara lain suhu, tingkat pH, konsentrasi ion, serta keberadaan zat tambahan yang dapat mempercepat pembentukan kompleks atau justru menghambat kristalisasi endapan (Sinko, 2023).

Dalam ranah laboratorium, presipitasi dipandang sebagai salah satu teknik yang berperan dalam pemisahan, pemurnian, sekaligus identifikasi senyawa yang berasal dari campuran heterogen. Presipitasi kerap dijumpai dalam kehidupan sehari-hari, misalnya pada pembentukan kerak di pemanas air, akumulasi endapan garam di saluran pipa, hingga proses geologis alami yang berkontribusi terhadap terbentuknya batuan (Florence and Attwood, 2015).

2. Jenis-Jenis Pengendapan (Fisis, Kimia, Kompleksi, Koagulasi)

a. Pengendapan Fisis

Pengendapan terjadi karena perubahan kondisi fisik pelarut (misalnya, perubahan polaritas atau suhu) yang menurunkan kelarutan zat, tanpa mengubah struktur kimia inti zat tersebut. Pengendapan ini juga terjadi ketika gaya gravitasi mengalahkan gaya pengangkat fluida sehingga partikel tersuspensi turun ke dasar wadah. Mekanisme ini dipengaruhi oleh ukuran, densitas partikel, dan viskositas medium (Yadav, 2025). Aplikasi dibidang farmasi : Penambahan *anti-solvent*. Misalnya, pengendapan protein atau polimer obat dengan menambahkan alkohol ke dalam larutan air (Sinko, 2023).

b. Pengendapan Kimia

Pengendapan kimia terjadi ketika ion-ion terlarut bereaksi membentuk senyawa baru dengan kelarutan yang sangat rendah. Senyawa tersebut, umumnya berupa garam anorganik, akan terpisah dari larutan dan muncul sebagai fase padat. Mekanisme ini biasanya dipicu oleh perubahan kondisi kimia, seperti pergeseran pH atau

peningkatan konsentrasi ion, yang mendorong senyawa keluar dari fase larut dan mengendap di dasar system (Yadav, 2025). Aplikasi dibidang farmasi : kegagalan dalam mempertimbangkan sifat fisikokimia bahan saat pencampuran adalah penyebab utama inkompatibilitas farmasi. Misalnya, reaksi presipitasi antara kalsium klorida dan natrium karbonat yang dipicu oleh pertukaran ion dalam larutan (Sinko, 2023).

c. Pengendapan Kompleks

Pengendapan kompleks terjadi ketika ion logam berinteraksi dengan ligan organik tertentu dan membentuk senyawa koordinasi berukuran besar, tidak bermuatan, serta bersifat hidrofobik. Kompleks yang terbentuk umumnya memiliki kelarutan sangat rendah sehingga keluar dari fase larut dan mengendap sebagai padatan. Mekanisme ini sering dimanfaatkan dalam analisis kimia, khususnya untuk meningkatkan selektivitas pemisahan suatu komponen dari campuran (Yadav, 2025). Aplikasi dibidang analisis farmasi : Reaksi identifikasi atau penetapan kadar ion Nikel menggunakan ligan Dimetilglioksim (DMG) yang menghasilkan endapan merah khas (Sinko, 2023).

d. Koagulasi

Koagulasi merupakan proses yang berperan dalam mempercepat pengendapan melalui penambahan koagulan yang mampu menetralkan muatan partikel koloid. Penetralkan muatan ini menyebabkan terbentuknya flok yang lebih besar dan mudah mengendap. Mekanisme tersebut bukanlah pengendapan molekuler sejati, melainkan bentuk ketidakstabilan sistem koloid. Partikel koloid yang semula saling tolak-menolak akibat muatan permukaan sejenis akan kehilangan stabilitas ketika ditambahkan elektrolit, sehingga mengalami agregasi dan akhirnya mengendap oleh pengaruh gaya gravitasi (Yadav, 2025). Aplikasi dibidang farmasi : ketidakstabilan

sediaan suspensi atau emulsi farmasi akibat penambahan garam (elektrolit) yang tidak diinginkan (Sinko, 2023).

C. Mekanisme Pengendapan

1. Tahap Nukleasi

Pembentukan endapan selalu diawali oleh kondisi lewat jenuh (*supersaturation*), di mana konsentrasi zat terlarut melebihi kelarutan kesetimbangannya. Dalam kondisi termodinamika yang tidak stabil ini, proses pemadatan dimulai melalui dua fase kompetitif: nukleasi dan pertumbuhan kristal. Nukleasi adalah kelahiran partikel baru. Ia bermula ketika sejumlah ion atau molekul (biasanya 4–5 ion) bertabrakan dan membentuk klaster mikroskopis yang stabil, yang disebut inti (*nukleus*). Nukleasi dapat terjadi secara spontan dalam larutan murni (nukleasi homogen) atau, yang lebih sering terjadi di laboratorium, dipicu oleh keberadaan permukaan asing seperti debu atau goresan pada dinding gelas piala (nukleasi heterogen) (Skoog, Holler and Crouch, 2017); (Cairns, 2012).

Setelah nukleus stabil terbentuk, fase kedua dimulai yaitu pertumbuhan kristal (*crystal growth*). Pada tahap ini, ion-ion lain dari larutan ditarik dan menempel pada permukaan inti yang sudah ada, menyebabkan partikel bertambah besar secara geometris tiga dimensi. Kualitas endapan yang dihasilkan sangat bergantung pada kompetisi antara laju nukleasi dan laju pertumbuhan kristal, yang dijelaskan oleh rasio Von Weimarn. Jika derajat lewat jenuh sangat tinggi, laju nukleasi akan mendominasi, menghasilkan jutaan partikel koloid kecil yang sulit disaring dan tidak murni. Sebaliknya, jika derajat lewat jenuh rendah (pengendapan lambat), laju pertumbuhan kristal akan lebih dominan, menghasilkan kristal yang besar, murni, dan mudah dipisahkan. Oleh karena itu, dalam prosedur gravimetri farmasi, reagen pengendap selalu ditambahkan perlahan sambil diaduk untuk menekan laju nukleasi yang eksplosif (Skoog, Holler and Crouch, 2017); (Cairns, 2012).

2. Stabilitas Koloid dan Peran Muatan Permukaan

Seringkali dalam analisis farmasi, endapan yang diharapkan tidak kunjung turun ke dasar tabung, melainkan tetap melayang membentuk keruhan seperti susu. Inilah keadaan koloid. Partikel koloid memiliki ukuran sekitar 1 nm hingga mencapai 1 μm , memiliki rasio luas permukaan terhadap massa yang sangat besar, serta memberikan mereka energi permukaan yang tinggi. Alasan utama mengapa partikel-partikel ini tidak menyatu dan mengendap adalah adanya gaya tolak-menolak elektrostatis akibat muatan permukaan (Sinko, 2023); (Cairns, 2012).

Partikel endapan cenderung mengadsorpsi ion-ion dari larutan ke permukaannya, terutama ion yang menyusun kisi kristalnya sendiri (*common ion*). Lapisan adsorpsi primer merupakan lapisan ion yang menempel langsung pada permukaan partikel. Misalnya, endapan perak klorida (AgCl) dalam larutan yang kelebihan Ag^+ akan mengadsorpsi ion Ag^+ , sehingga bermuatan positif. Muatan ini kemudian akan menarik ion-ion berlawanan (*counter-ion*) di sekitarnya, yang akhirnya membentuk lapisan kedua yang lebih longgar. Struktur ini disebut lapisan rangkap listrik (Electrical Double Layer) (Sinko, 2023); (Cairns, 2012).

Interaksi ini disebut Potensial zeta, dimana terciptanya lapisan yang memiliki beda potensial. Gaya tolak-menolak antar partikel akan lebih kuat daripada gaya tarik menarik (Gaya Van der Waals), jika potensial zeta masih cukup tinggi. Akibatnya, partikel koloid akan terus bergerak acak (Gerak Brown) dan tetap stabil dalam suspensi, mencegah terjadinya pengendapan yang sempurna. Proses ini penting dalam memformulasi sediaan suspensi obat agar partikel obat tidak cepat mengendap, atau sebaliknya, dalam analisis kimia untuk memaksa koloid mengendap agar bisa disaring (Sinko, 2023); (Cairns, 2012).

3. Proses Agregasi, Flokulasi, dan Koagulasi

Untuk memisahkan endapan koloid atau mengatur sifat fisik sediaan suspensi, kita perlu memanipulasi stabilitas sistem koloid tersebut melalui proses koagulasi atau flokulasi (Florence and Attwood, 2015); (Cairns, 2012).

Ketika penghalang energi (Potensial Zeta) diturunkan secara drastis koagulasi akan terbentuk, biasanya dengan penambahan elektrolit kuat atau pemanasan. Ion-ion elektrolit akan memampatkan lapisan rangkap listrik, memungkinkan partikel-partikel mendekat hingga jarak di mana gaya tarik Van der Waals mendominasi. Partikel-partikel kemudian bertumbukan dan menyatu membentuk massa yang padat dan kompak (*caking*). Analisis dengan menggunakan metode gravimetri, koagulasi diharapkan terjadi karena menghasilkan endapan dadih yang mudah disaring. Namun, dalam sediaan suspensi farmasi, koagulasi (*caking*) dihindari karena endapan yang terbentuk di dasar botol akan mengeras dan sulit didispersikan kembali saat dikocok (Florence and Attwood, 2015); (Cairns, 2012).

Sedangkan flokulasi adalah terjadinya pembentukan agregat yang ringan dan tidak rapat, menyerupai gumpalan bulu (*floc*). Dalam sistem flokulasi, partikel-partikel terikat satu sama lain pada jarak yang agak jauh, seringkali dijumpai oleh polimer atau surfaktan, membentuk struktur jaringan seperti rumah kartu (*house of cards structure*). Struktur ini menjebak banyak cairan di antara partikelnya. Keuntungannya dalam farmasi adalah endapan flokulasi bersifat reversible; meskipun mengendap cepat, ia sangat mudah didispersikan kembali dengan pengocokan ringan, menjamin dosis obat yang seragam bagi pasien. Oleh karena itu, formulasi suspensi modern lebih mengutamakan sistem flokulasi terkontrol dibandingkan sistem deflokulasi yang berisiko *caking* yang belum diketahui, dengan menggunakan cara bekerja atau metode yang sistematis, terarah dan dapat dipertanggung-jawabkan (Florence and Attwood, 2015); (Cairns, 2012).

D. Faktor yang Mempengaruhi Endapan dalam Sediaan Farmasi

Stabilitas termodinamika suatu larutan atau dispersi farmasi sangat bergantung pada variabel lingkungan mikronya. Perubahan kecil pada parameter berikut dapat memicu transisi fase mendadak yang merusak mutu sediaan.

1. pH, Kekuatan Ion dan Pelarut

Bagi molekul obat yang sebagian besar berupa elektrolit lemah, pH adalah determinan utama kelarutan. Berdasarkan persamaan Henderson-Hasselbalch, kelarutan obat asam lemah akan menurun drastis pada pH rendah karena dominasi bentuk tak terion molekuler yang hidrofobik, memicu presipitasi. Sebaliknya, kekuatan ion yang tinggi akibat penambahan garam dapat menyebabkan efek *salting-out*, di mana ion garam berkompetisi merebut molekul air, mengurangi solvasi obat. Selain itu, perubahan konstanta dielektrik pelarut, misalnya penambahan etanol atau propilen glikol sebagai kosolven, dapat menurunkan kelarutan garam anorganik secara signifikan, sebuah prinsip yang sering dimanfaatkan untuk rekristalisasi namun berbahaya jika terjadi dalam sediaan injeksi (Sinko, 2023).

2. Konsentrasi Zat Terlarut dan Koefisien Kelarutan

Pengendapan adalah konsekuensi langsung dari kondisi lewat jenuh (*supersaturation*), di mana konsentrasi aktual obat (C) melampaui koefisien kelarutan jenuhnya (C_s) pada suhu tertentu. Derajat lewat jenuh ($C - C_s$) bertindak sebagai gaya pendorong termodinamika; semakin tinggi rasio ini, semakin cepat laju nukleasi terjadi, menghasilkan endapan partikel halus yang melimpah. Perlu dipahami bahwa C_s bukanlah konstanta mutlak, melainkan dipengaruhi oleh bentuk kristal (polimorf). Bentuk metastabil memiliki kelarutan semu yang lebih tinggi dibandingkan bentuk stabil, namun berisiko mengendap kembali menjadi bentuk stabil seiring waktu, fenomena yang krusial dalam studi preformulasi sediaan cair (Sinko, 2023); (Aulton and Taylor, 2013).

3. Peran Surfaktan dan Polimer Penstabil

Dalam sistem dispersi farmasi, surfaktan dan polimer hidrofilik (seperti PVP, HPMC, atau Poloksamer) berfungsi sebagai agen penghambat pertumbuhan kristal. Surfaktan bekerja menurunkan tegangan antarmuka padat-cair, memfasilitasi pembasahan, dan mencegah agregasi melalui gaya tolak elektrostatis. Sementara itu, polimer bekerja melalui mekanisme *steric hindrance* (hambatan ruang); rantai polimer teradsorpsi pada permukaan inti kristal, menciptakan barier fisik yang mencegah partikel saling mendekat maupun tumbuh berlebihan (menghambat *Ostwald Ripening*). Tanpa kehadiran eksipien penstabil ini, partikel obat dalam suspensi cenderung tumbuh membesar dan memadat (*caking*), menyebabkan sediaan tidak dapat didispersikan kembali dan kehilangan efikasi terapeutiknya (Aulton and Taylor, 2013); (Florence and Attwood, 2015).

E. Metode dan Teknik Pengendapan

Pemilihan teknik pengendapan yang tepat sangat bergantung pada tujuan akhir, apakah untuk analisis kuantitatif, pemurnian bahan aktif, atau formulasi sediaan.

1. Pengendapan Reaktif

Metode ini didasarkan pada reaksi kimia stoikiometri antara dua larutan elektrolit untuk menghasilkan senyawa baru yang tidak larut. Prinsip utamanya adalah pencapaian nilai Ion Product (Q) yang melampaui K_{sp} melalui reaksi pertukaran ion ganda (*metatesis*) atau reaksi asam-basa. Dalam sintesis farmasi, teknik ini digunakan untuk memproduksi bahan baku obat dalam bentuk garamnya yang murni. Kontrol terhadap laju pencampuran reagen sangat krusial untuk mencegah terperangkapnya pengotor (oklusi) di dalam kisi kristal yang terbentuk (Svehla, 2008).

2. Pengendapan dan Perubahan Kelarutan

Dikenal juga sebagai metode *anti-solvent* atau *salting-out*, teknik ini memicu presipitasi tanpa mengubah struktur kimia zat aktif. Caranya adalah dengan menambahkan

pelarut kedua (misalnya etanol atau aseton) yang memiliki konstanta dielektrik lebih rendah ke dalam larutan air, atau menambahkan garam konsentrasi tinggi. Hal ini menurunkan daya solvasi pelarut terhadap zat terlarut secara drastis. Teknik ini merupakan standar industri dalam kristalisasi protein, pemurnian antibiotik, dan rekristalisasi bahan obat untuk mendapatkan polimorf yang diinginkan (Svehla, 2008); (Aulton and Taylor, 2013); (Skoog, Holler and Crouch, 2017).

3. Pengendapan Selektif untuk Analisis dan Pemurnian

Teknik ini mengeksploitasi perbedaan nilai Ksp antar senyawa untuk memisahkan campuran ion. Dengan mengatur kondisi lingkungan, terutama pH atau konsentrasi agen pengendap, kita dapat mengendapkan satu senyawa target sementara senyawa lain tetap larut (*fractional precipitation*). Contoh klasiknya adalah pemisahan kation logam berat menggunakan H_2S pada pH yang diatur; ion Golongan II akan mengendap dalam suasana asam, sedangkan Golongan III tetap larut. Ini adalah fondasi analisis kualitatif farmasi dan pemurnian logam katalis (Aulton and Taylor, 2013).

4. Teknik Sentrifugasi terkait Proses Pengendapan

Untuk endapan koloidal atau partikel halus yang mematuhi Hukum Stokes dengan laju sedimentasi gravitasi yang lambat, sentrifugasi adalah solusi wajib. Gaya sentrifugal mempercepat pemisahan fase padat (pellet) dari fase cair (supernatant) hingga ribuan kali lipat gaya gravitasi. Dalam biofarmasi, teknik ini vital untuk memanen sel atau memisahkan protein termolabil yang tidak boleh dipanaskan atau disaring dengan kertas saring biasa karena risiko adsorpsi atau denaturasi. Efisiensi pemisahan bergantung pada kecepatan rotasi (RPM) dan durasi (Wilson *et al.*, 2018).

F. Aplikasi Pengendapan dalam Kimia Farmasi

Mekanisme pengendapan bukan sekadar suatu proses dilaboratorium, melainkan bagian penting dalam rantai kefarmasian, mulai dari sintesis bahan baku hingga pengembangan sediaan akhir.

1. Pemisahan dan Pemurnian Bahan Aktif

Dalam industri manufaktur obat, pengendapan merupakan metode *workhorse* untuk isolasi bahan aktif farmasi (API) dari matriks reaksi sintesis atau ekstrak bahan alam. Teknik presipitasi fraksional memanfaatkan perbedaan kelarutan yang tajam antara produk target dan pengotor (*impurities*). Dengan memanipulasi pH atau menambahkan *anti-solvent*, produk murni dipaksa memisah dari larutan induk (*mother liquor*), sementara produk sampingan tetap terlarut. Efisiensi tahap ini sangat menentukan rendemen (*yield*) dan profil kemurnian obat agar memenuhi standar monografi Farmakope (Aulton and Taylor, 2013); (Florence and Attwood, 2015).

2. Pembentukan Kristal Obat (*Crystallization*)

Dalam pengembangan obat, kristalisasi menempati posisi strategis sebagai penentu akhir kinerja klinis suatu molekul. Proses pengendapan ini bukan terjadi secara kebetulan, melainkan direkayasa secara ketat untuk mengisolasi polimorf kristal yang paling menguntungkan, baik dari segi stabilitas fisik maupun kelarutannya. Dengan memodulasi parameter kritis seperti laju pendinginan dan tingkat lewat jenuh (*supersaturation*). Konsistensi bentuk atau kristal ini bersifat mutlak (*non-negotiable*); dikarenakan, perubahan kecil pada struktur polimorf dapat menyebabkan fluktuasi bioavailabilitas yang signifikan, yang berisiko menggagalkan terapi pengobatan pada pasien (Sinko, 2023); (Florence and Attwood, 2015).

3. Pengendapan Protein dan Biomolekul

Pada era biofarmasetika, pengendapan protein—seperti insulin atau antibodi monoklonal—menuntut kehati-hatian ekstra untuk menjaga integritas struktur tersiernya.

Metode klasik seperti *salting-out* (menggunakan Amonium Sulfat) atau pengendapan Titik Isoelektrik (pI) digunakan secara luas. Pada pH isoelektrik, protein kehilangan muatan bersihnya, meminimalkan gaya tolak elektrostatik sehingga beragregasi dan mengendap. Teknik ini memungkinkan pemekatan protein dari media kultur sel tanpa menyebabkan denaturasi irreversibel atau kerusakan aktivitas biologisnya, langkah krusial dalam *downstream processing* (Harrison *et al.*, 2015); (Florence and Attwood, 2015).

4. Formulasi Suspensi Farmasi

Dalam sediaan suspensi, tantangan utamanya bukanlah mencegah pengendapan total (karena gravitasi tak terelakkan), melainkan mengendalikan *sifat* endapan tersebut. Formulator sengaja menciptakan sistem flokulasi terkontrol menggunakan elektrolit, di mana partikel membentuk agregat jaringan longgar (*flocs*). Berbeda dengan sistem deflokulasi yang membentuk endapan keras dan kompak (*caking*) di dasar botol yang sulit dikocok, endapan flokulasi bervolume besar dan sangat mudah didispersikan kembali dengan pengocokan ringan, menjamin keseragaman dosis obat yang diterima pasien (Aulton and Taylor, 2013), (Florence and Attwood, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, M.E. and Taylor, K. (2013) *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone/Elsevier (Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines). Available at: <https://books.google.co.id/books?id=rrtGKQxcoWIC>.
- Cairns, D. (2012) *Essentials of Pharmaceutical Chemistry*. Pharmaceutical Press (Cairns, Essentials of Pharmaceutical Chemistry). Available at: <https://books.google.co.id/books?id=gNliFkwHYgEC>.
- Florence, A.T. and Attwood, D. (2015) *Physicochemical principles of pharmacy: In manufacture, formulation and clinical use*. Pharmaceutical press.
- Harrison, R.G. et al. (2015) *Bioseparations Science and Engineering*. Oxford University Press (Topics in chemical engineering). Available at: <https://books.google.co.id/books?id=15IKBgAAQBAJ>.
- Sinko, P.J. (2023) *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. and Crouch, S.R. (2017) *Principles of Instrumental Analysis*. Cengage Learning. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=D13EDQAAQBAJ>.
- Svehla, G. (2008) *Vogel's Qualitative Inorganic Analysis, 7/e*. Pearson Education. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=MpPenWMDPd0C>.
- Wilson, K. et al. (2018) *Wilson and Walker's Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology*. Cambridge University Press. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=ObpQDwAAQBAJ>.
- Yadav, D. (2025) *Analytical Chemistry Foundations*. Educohack Press. Available at: <https://books.google.co.id/books?id=4ZlIEQAAQBAJ>.

BAB 4 | SENYAWA ION KOMPLEKS

Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si.

A. Pendahuluan

Senyawa koordinasi atau ion kompleks merupakan yang terdiri atas satu ion atau atom logam yang dikelilingi oleh ligan yang dapat berupa ion atau molekul netral dengan membentuk ikatan kovalen koordinasi dengan atom logam pusat (Timberlake & Timberlake 2017). Ligan akan menyumbangkan pasangan elektron bebas kepada atom atau ion logam pusat hingga terbentuk ikatan. Ion kompleks dapat bermuatan positif, negatif atau netral. Jika ion kompleks bermuatan, maka di sekitarnya terdapat ion lawan (counter-ion) untuk menetralkan muatan dan secara bersama-sama membentuk senyawa koordinasi secara keseluruhan (Atkins *et al.* 2020).

Sifat senyawa kompleks sering berbeda dengan logam atau ligan pembentuknya, baik dalam sifat kimia, sifat fisika, warna, kestabilan, reaktivitas, dan magnetisme. Senyawa kompleks memiliki peranan yang sangat luas dalam bidang biologi, industri, dan teknologi modern. Beberapa aspek pentingnya antara lain

1. Bidang Industri dan Katalisis

Semakin banyak reaksi industri yang dijalankan dengan bantuan katalis berbasis kompleks logam (Elgrishi, Chambers, & Fontecave 2018). Senyawa kompleks memungkinkan reaksi tersebut berlangsung secara selektif, efisien dan di bawah kondisi relatif lembut.

2. Bidang Biologi dan Kimia

Terdapat molekul biologis esensial dalam bentuk kompleks koordinasi: misalnya pigmen, enzim metalo-enzim, vitamin & kofaktor metal-organik, serta protein pengikat logam.

3. Bidang Material dan Teknologi Modern

Kompleks logam digunakan dalam pewarna, pigmen, sensor, material magnetik atau elektronik, serta katalis lanjutan; bahkan dalam penelitian nanomaterial dan kimia lanjutan.

B. Struktur Dasar Senyawa Ion Kompleks

Struktur dan geometri ion kompleks merupakan aspek penting dalam memahami sifat kimia dan fisika dari suatu senyawa koordinasi. Geometri ini menggambarkan cara ligan-ligan tersusun mengelilingi atom logam pusat dalam ruang tiga dimensi, yang secara langsung memengaruhi stabilitas, warna, polaritas, reaktivitas, dan sifat magnetik kompleks tersebut (Housecroft & Sharpe, 2018). Sifat dasar senyawa kompleks ditentukan oleh susunan tiga komponen utama yaitu atom pusat, ligan dan bola koordinasi yang terjadi antara atom pusat dan logam kompleks.

1. Atom atau ion logam pusat merupakan logam transisi (seperti Fe, Cu, Co, Ni) tapi dapat juga logam golongan lain.
2. Ligan merupakan molekul netral atau ion bermuatan yang berikatan dengan logam pusat melalui donor pasangan elektron bebas dan mampu membentuk ikatan koordinasi dengan logam. Contoh ligan sederhana: air (H_2O), amonia (NH_3), ion klorida (Cl^-), dan sianida (CN^-). Senyawa kompleks dapat bermuatan netral, positif, atau negatif, tergantung pada jumlah total muatan dari logam dan ligan-ligannya (Miessler et al., 2021).
3. Bilangan koordinasi merupakan jumlah donor atom ligan yang secara langsung terikat pada logam pusat dalam satu kompleks. Bilangan koordinasi menentukan bentuk geometri koordinasi (tetrahedral, oktahedral, planar, dan lainnya) (Amanda, Prayogo, & Kurnia 2023). Geometri dipengaruhi oleh ukuran logam pusat, ukuran dan jenis ligan, serta

tumpang tindih orbital. Pada umumnya, bilangan koordinasi berkisar antara 2 hingga 8, tetapi yang paling umum adalah 4 dan 6. Contohnya sebagai berikut

- a. Bilangan koordinasi 2: linear ($[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$)
 - b. Bilangan koordinasi 4: tetrahedral ($[\text{Ni}(\text{CO})_4]$) atau kuadrat planar ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$)
 - c. Bilangan koordinasi 6: oktahedral ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$)
4. Bola koordinasi, istilah bola koordinasi merujuk pada unit logam pusat beserta ligan yang langsung berikatan. Notasi kimia menuliskan bola koordinasi ini dalam tanda kurung siku “[...]” untuk memisahkan bagian koordinasi dari counter-ion apabila ada.
5. *Complex ion vs coordination compound*. *Complex ion* adalah unit bermuatan (misal $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$); *coordination compound* adalah senyawa yang mengandung *complex ion* dan *counter-ion* jika ada (Atkins *et al.* 2020).

Faktor yang memengaruhi geometri senyawa kompleks antara lain:

- 1. Jenis logam pusat: Ukuran dan konfigurasi elektron menentukan geometri yang memungkinkan.
- 2. Jenis dan jumlah ligan: Ligan besar atau berikatan kuat bisa memaksa geometri tertentu.
- 3. Efek sterik dan elektronik: Pengaruh tolakan antar ligan atau orbital.

Tipe Geometri	Bilangan Koordinasi	Σ Ligan	Sudut Ikatan	Contoh
Linear	2	2	180°	$[\text{AuCl}_2]^-$
Tetrahedral	4	4	109,5°.	
Kuadrat Planar	6	6		$[\text{PtCl}_4]^{2-}$.
Oktahedral	8	6		$[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$
trigonal bipiramidal	5			
dodekahedral	8			

C. Tatanama Senyawa Kompleks

Penamaan senyawa kompleks tidak sekadar menuliskan atom-atom penyusunnya, karena struktur kompleks bisa rumit, melibatkan logam pusat, ligan, dan muatan, maka IUPAC (2021) menyediakan aturan sistematis yang harus diikuti agar nama senyawa unambiguous dan universal (Aziz, Suhartana, & Sriyanti 2021). Urutan kation – anion, Jika senyawa kompleks adalah garam (ionik), maka nama kation tetap disebut terlebih dahulu, kemudian diikuti nama anion. Misalnya pada senyawa netral atau kompleks tidak bermuatan, maka hanya nama kompleks itu saja.

1. Urutan dalam Kompleks (Ligan → Logam Pusat)

Nama ligan disebut terlebih dahulu sebelum nama logam pusat. Jika ada lebih dari satu ligan, nama-nama ligan diurutkan menurut abjad (alfabet), tanpa memperhatikan muatan ligan atau awalan numeriknya. Setelah nama ligan, dituliskan nama logam pusat, diikuti bilangan oksidasi logam dalam tanda kurung Romawi (misalnya (II), (III)).

2. Penunjukan Jumlah Ligan

Awalan numerik, Jika ligan terjadi berulang kali, digunakan awalan: di- (2), tri- (3), tetra- (4), penta- (5), heksa- (6), dan seterusnya. Untuk ligan yang sendiri namanya sudah mengandung angka atau kompleks/berangakai (misalnya etilendiamin), dipakai awalan bis-, tris-, tetrakis-, dan bukan di-/tri-/tetra- agar tidak membingungkan.

3. Perubahan Nama Ligan Anionik

Ligan bermuatan negatif biasanya diberi akhiran -o (misalnya: klorida → chlorido, sulfat → sulfato, sianida → cyanido). Ligan netral diberi nama umum: contohnya NH_3 → ammine, H_2O → aqua (atau aquo), CO → carbonyl, NO → nitrosyl.

4. Penyesuaian Nama Logam Pusat jika Kompleks Bermuatan Negatif

Jika kompleks adalah anion (bermuatan negatif), nama logam pusat diakhiri dengan sufiks -ate. Kadang nama Latin logam dipakai jika tersedia. Contoh: Fe → ferrate, Cu →

cuprate. Jika kompleks netral atau kation, nama logam tetap seperti biasa, diikuti bilangan oksidasinya.

5. Penulisan Formula

Penggunaan tanda kurung siku. Saat menulis rumus kimia kompleks, bagian koordinasi (logam + ligan) ditempatkan dalam tanda kurung siku “[]”. Counter-ion ditulis di luar kurung. Contoh: $K_4[Fe(CN)_6]$ [6]

6. Ligan Kompleks atau Polidentat

Ligan kompleks atau polidentat seperti etilendiamin, EDTA, oksalat, dsb.), nama ligan tetap ditulis, dan awalan numerik disesuaikan dengan bis-, tris-, tetrakis- jika diperlukan. Jika terdapat ligan yang menjembatani dua logam (bridging ligand), dalam penamaan dapat digunakan prefiks μ - (mu-) untuk menunjukkan bridging.

7. Kompleks dengan Geometri/Spesifikasi Konfigurasi

Kompleks dengan geometri/spesifikasi konfigurasi tertentu (misalnya stereoisomer, geometri tak biasa), rekomendasi IUPAC memungkinkan penambahan “polyhedral symbol” – semacam penanda geometri koordinasi – serta “configuration index” pada nama, meskipun dalam praktik pengajaran dasar jarang digunakan.

Beberapa contoh untuk menggambarkan penerapan aturan di atas:

1. $Cu(NH_3)_4^{2+}$ Tetraamminecopper(II) ion [6]
2. $K_3[Fe(CN)_6]$ Potassium hexacyanido-ferrate(III)
3. $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ | Hexaamminecobalt(III) chloride
4. $[NiCl_4]^{2-}$ | Tetrachloridonickelate(II) ion [4]

D. Isomerisme dalam Senyawa Kompleks

Isomerisme merupakan fenomena ketika senyawa dengan rumus molekul yang sama tetapi memiliki struktur atau susunan atom yang berbeda, sehingga menghasilkan sifat kimia atau fisika yang berbeda pula. Pada senyawa kompleks, isomerisme menjadi penting karena dapat memengaruhi warna, aktivitas biologis, reaktivitas, dan kelarutan suatu kompleks logam

(Hermawati, Suhartana, & Taslimah 2016). Berikut merupakan contoh pentingnya isomerisme dalam senyawa kompleks

1. Pada proses reaksi terkadang hanya isomer tertentu saja yang aktif dan berfungsi sebagai katalis (Elgrishi, Chambers, & Fontecave 2018).
2. Pada Bidang farmasi dan biologi, satu bentuk isomer dapat aktif secara biologis, sementara yang lain bisa tidak aktif atau malah beracun (Mohan et al., 2019).
3. Isomer dapat memiliki warna yang berbeda karena perbedaan dalam bidang koordinasi.

Isomerisme dalam senyawa kompleks dibagi menjadi dua kelompok utama:

1. Isomer Struktural, terjadi akibat perbedaan dalam sambungan (ikatan) atom atau susunan ligan. Berikut yang termasuk ke dalam isomer struktural, yaitu
 - a. Isomer koordinasi yaitu pertukaran ligan antara kation dan anion dalam suatu senyawa kompleks. Biasanya terjadi pada kompleks ganda sehingga ligan bertukar dengan logam. Contoh $\text{Cr}(\text{NH}_3)_6[\text{Co}(\text{CN})_6]$ dan $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6][\text{Cr}(\text{CN})_6]$
 - b. Isomer ionisasi yaitu isomer yang menghasilkan ion yang berbeda di larutan. Contoh $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Br}]\text{SO}_4$ menghasilkan ion SO_4^{2-} , sedangkan $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{SO}_4]\text{Br}$ menghasilkan ion Br^- .
 - c. Isomer tautomerik yaitu ligan yang dapat berikatan melalui dua atom yang berbeda. Kondisi ini jarang terjadi karena bergantung pada pergeseran proton.
2. Isomer Geometrik dan Optik (Stereo-Isomerisme), terjadi karena perbedaan orientasi spasial ligan dalam koordinasi kompleks
 - a. Isomer geometrik: seperti cis-trans. Contohnya $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2] \rightarrow \text{cis dan trans}$. Bentuk cis atau yang dikenal dengan cisplatin dapat digunakan sebagai obat kanker.

- b. Isomer optik yaitu jika kompleks tidak memiliki bidang simetri dan menghasilkan bentuk cermin yang tidak identik (enansiomer), contohnya terjadi pada kompleks oktahedral dengan ligan khelat misalnya en atau EDTA. Contohnya $[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$ (en = etilendiamin) memiliki bentuk d- dan l- isomer yang berbeda secara susunan. Isomerisme optik dapat membentuk pasangan enansiomer dan dapat memutar cahaya terpolarisasi.

E. Warna dan Sifat Magnetik Senyawa Kompleks

Salah satu karakteristik paling menarik dari senyawa kompleks adalah kemampuannya menampilkan berbagai warna. Senyawa kompleks logam transisi sering menampilkan warna yang cerah dan sifat magnetik yang beragam. Kedua sifat tersebut berkaitan erat dengan struktur elektronik ion logam pusat dan ligan yang mengelilinginya (Kartika & Fitria 2023). Pemahaman tentang fenomena ini sangat penting dalam bidang kimia anorganik, kimia koordinasi, dan aplikasinya dalam katalisis, material fungsional, hingga biokimia. Warna pada senyawa kompleks berasal dari transisi elektron d yang terjadi ketika elektron berpindah dari tingkat energi lebih rendah ke tingkat energi lebih tinggi dalam orbital d logam pusat (Tanabe & Sugano, 1954). Pada kompleks oktahedral, orbital d terpecah menjadi dua tingkat, yaitu t_{2g} (lebih rendah) dan e_g (lebih tinggi). Perbedaan energi ini disebut Δ_o yaitu splitting energi medan kristal oktahedral. Ketika elektron menyerap energi cahaya sesuai Δ_o , terjadi transisi dan sisa cahaya yang tidak diserap dipantulkan sebagai warna yang kita lihat (Pramudita, Sugiyani, & Putra 2024).

Menurut Crystal Field Theory (CFT), ligan kuat seperti CN^- dan NH_3 menghasilkan Δ_o besar sehingga menyerap cahaya panjang gelombang pendek (energi tinggi). Ligan lemah seperti H_2O dan Cl^- → Δ_o kecil → menyerap cahaya panjang gelombang panjang. Diagram spektrum seri spektrokimia membantu memprediksi kekuatan ligan dalam memengaruhi Δ_o . Warna yang dihasilkan tergantung pada ion logam pusat,

jumlah dan jenis ligan, geometri kompleks dan tingkat oksidasi logam. Contoh

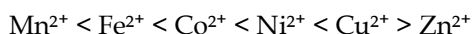
1. $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} \rightarrow$ biru
2. $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]^{2+} \rightarrow$ ungu
3. $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+} \rightarrow$ hijau kebiruan

Faktor yang mempengaruhi magnetisme pada senyawa kompleks antara lain, tingkat oksidasi logam, jenis dan kekuatan ligan, geometri kompleks oktahedral atau tetrahedral, fenomena high-spin dan low-spin. Sifat magnetik senyawa kompleks ditentukan oleh jumlah elektron tak berpasangan dalam orbital d (Timberlake & Timberlake 2017).

1. Paramagnetik apabila orbita d mengandung elektron tak berpasangan (High-spin) $\rightarrow$ tertarik oleh medan magnet. Contoh, $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ bersifat paramagnetik (karena konfigurasi $d^6 \rightarrow 4$ elektron tak berpasangan)
2. Diamagnetik apabila semua elektron berpasangan (Low-spin) $\rightarrow$ tidak tertarik medan magnet. Contoh, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-} \rightarrow$ diamagnetik (karena pasangan elektron penuh oleh ligan kuat $\text{CN}^- \rightarrow$ low spin)

F. Stabilitas Senyawa Kompleks

Stabilitas senyawa kompleks mengacu pada kemampuan kompleks untuk bertahan tanpa terurai atau melepaskan ligan. Stabilitas ini penting dalam kimia koordinasi karena menentukan keberhasilan sintesis, efisiensi reaksi katalitik, hingga efektivitas terapeutik senyawa logam dalam bidang farmasi (Pratiwi, Anggraeni, & Bahti 2022). Seri Irving-Williams menjelaskan tren kestabilan kompleks logam transisi divalen (M^{2+}) sebagai berikut:



Tren tersebut berlaku untuk banyak ligan dan menunjukkan bahwa Cu^{2+} biasanya membentuk kompleks paling stabil. Pentingnya Stabilitas Kompleks akan sangat diperlukan dalam berbagai bidang aplikasi senyawa kompleks seperti pada industri farmasi, Obat berbasis logam harus cukup

stabil dalam tubuh. Pada bidang lingkungan, Stabilitas kompleks logam berat menentukan toksisitas dan mobilitasnya. Serta pada bidang katalisis, senyawa kompleks yang terlalu stabil bisa tidak reaktif; sebaliknya, terlalu labil bisa tidak tahan proses reaksi (Salamat, Muliadi, Setiawan, & Amin 2022). Stabilitas kompleks dapat dibedakan menjadi dua jenis: stabilitas termodinamik dan stabilitas kinetik.

1. Stabilitas Termodinamik. Stabilitas termodinamik menyangkut energi total sistem. Kompleks yang memiliki energi bebas Gibbs (ΔG) negatif dianggap lebih stabil. Stabilitas termodinamik dapat diukur dari tetapan kestabilan ($K_{\text{stabilitas}}$): $[M + nL \rightleftharpoons ML_n]$ maka

$$K = [ML_n] / ([M][L]^n)$$

dengan semakin besar nilai K, makin stabil kompleksnya.

2. Stabilitas Kinetik. Stabilitas kinetik menunjukkan kecepatan reaksi pembentukan atau penguraian kompleks. Suatu kompleks bisa termodinamika stabil tetapi kinetik labil, artinya mudah terbentuk tetapi cepat bereaksi kembali. Contoh:
 - a. $[Co(NH_3)_6]^{3+} \rightarrow$ kinetik stabil (inert)
 - b. $[Ni(H_2O)_6]^{2+} \rightarrow$ kinetik labil

Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Kompleks antara lain

1. Muatan Ion Logam Pusat. Semakin tinggi muatan logam maka semakin kuat tarikannya pada ligan dan menjadikannya lebih stabil. Contoh Fe^{3+} membentuk kompleks lebih stabil dibanding Fe^{2+} .
2. Ukuran Ion Logam. Ion dengan ukuran kecil dan muatan tinggi akan memiliki kerapatan muatan besar sehingga interaksi menjadi lebih kuat.
3. Jenis Ligan. Ligan dengan pasangan elektron bebas dan afinitas tinggi (misal: CN^- , NH_3) membentuk kompleks stabil. Ligan khelat (chelating ligand) seperti EDTA sangat meningkatkan stabilitas karena membentuk cincin koordinasi.

4. Efek Khelasi (Chelate Effect). Kompleks dengan ligan multidentat (seperti EDTA atau en) jauh lebih stabil daripada dengan ligan monodentat. Hal ini karena peningkatan entropi dan struktur cincin yang lebih kaku.
5. Efek Entropi dan Enthalpi. Pembentukan kompleks dengan lebih sedikit molekul bebas biasanya meningkatkan entropi (ΔS positif), mendukung stabilitas.

G. Aplikasi Senyawa Kompleks dalam Kehidupan Sehari-hari

Senyawa kompleks memiliki peranan yang sangat penting dalam berbagai bidang karena mempunyai sifat khas yang sangat dibutuhkan, seperti warna yang cerah, kestabilan, kemampuan membentuk struktur tiga dimensi, dan aktivitas kimia yang selektif. Aplikasi senyawa kompleks mencakup bidang katalisis, medis, industri, analisis kimia, pertanian, hingga lingkungan (Sembiring *et al.* 2021). Berikut contoh aplikasi senyawa kompleks dalam beberapa bidang, antara lain

1. Bidang Katalisis Industri

Banyak proses industri menggunakan senyawa kompleks logam transisi sebagai katalis karena kemampuannya mempercepat reaksi tanpa ikut bereaksi. Contohnya Katalis Ziegler-Natta yang digunakan dalam industri polimerisasi untuk produksi plastik polietilena dan polipropilena. Katalis Wilkinson ($[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$) yang digunakan dalam hidrogenasi senyawa organik. Katalis yang berasal dari senyawa kompleks memungkinkan reaksi berlangsung lebih cepat dan efisien pada suhu serta tekanan rendah (Elgrishi, Chambers, & Fontecave 2018).

2. Bidang Medis dan Farmasi

Kompleks logam juga dimanfaatkan dalam pengobatan. Contohnya Cisplatin ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$) sebagai salah satu obat kemoterapi efektif untuk kanker testis, ovarium, dan paru-paru. Senyawa Kompleks Gd-DTPA yang digunakan sebagai agen kontras dalam pencitraan MRI. Kompleks emas dan rutenium yang sedang dikembangkan untuk aktivitas antimikroba dan antiinflamasi.

3. Analisis Kimia (Kompleksometri)

Senyawa kompleks digunakan dalam metode titrasi kompleksometri untuk analisis ion logam. Contohnya senyawa *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) sebagai ligan kuat yang membentuk kompleks stabil dengan ion Ca^{2+} dan Mg^{2+} , berguna dalam analisis kesadahan air (Timberlake & Timberlake 2017).

4. Pewarna dan Pigmen

Banyak senyawa kompleks digunakan sebagai pewarna dalam industri tekstil dan cat. Contohnya Kompleks krom (III) yang digunakan sebagai zat warna pada kulit. Kompleks kobalt dan besi yang digunakan pada tinta dan cat karena warna stabilnya (Sudjana, Abdurachman, & Yuliasari 2002).

5. Pengolahan Limbah dan Lingkungan

Kompleksasi logam digunakan dalam pengendalian polusi dan pengolahan limbah. Contohnya penggunaan senyawa EDTA untuk mengikat logam berat dalam air limbah (Fe^{3+} , Pb^{2+} , Hg^{2+}). Fitoremediasi logam berat di tanah juga melibatkan senyawa kompleks.

6. Pertanian

Senyawa kompleks digunakan dalam pupuk mikro nutrien. Contohnya Fe-EDTA dan Zn-EDTA: memberikan unsur mikro penting dalam bentuk yang mudah diserap tanaman dan tidak cepat mengendap di tanah.

7. Produk Konsumen

Contohnya Vitamin B12 yang mengandung pusat ion kobalt dalam bentuk kompleks yang penting untuk metabolisme tubuh. Pasta gigi dan deterjen yang sering mengandung senyawa kompleks untuk membantu mengikat ion penyebab noda atau endapan.

8. Energi dan Bahan Bakar

Contohnya Kompleks ruthenium dan iridium digunakan dalam sel surya dan penyimpanan energi. Beberapa kompleks logam sedang dikembangkan untuk digunakan dalam fuel cell dan baterai.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanda AV, Prayogo NSN, Kurnia, NEI. 2023. Sintesis Kloropentaamin Kobalt(III) Klorida dengan Reaksi Langsung. *Jurnal MIPA dan Pembelajarannya*, 3(6): 272-283. <https://doi.org/10.17977/um067v3i6p272-283>
- Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M., & Armstrong, F. (2020). Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry (6th ed.). Oxford University Press.
- Aziz DF, Suhartana S, Sriyanti S. 2021. Aplikasi Ligan NH_3 dan Fenantrolin pada Pembentukan Kompleks Kobalt sebagai Atom Pusat: Alternatif Dekonsentrasi Kobalt dalam Air Limbah. *Greensphere: J. Environ. Chem.* 1(2): 56-61.
- Elgrishi, N., Chambers, M. B., & Fontecave, M. (2018). "Molecular catalysts for the electrochemical reduction of CO_2 ," *Chemical Society Reviews*, 47(22), 7529–7550.
- Hermawati ES, Suhartana S, Taslimah T, 2016. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Zn(II) -8-Hidroksikuinolin. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 19(3): 94-98.
- Housecroft, C. E., & Sharpe, A. G. (2018). *Inorganic Chemistry* (5th ed.). Pearson.
- IUPAC. (2021). *Nomenclature of Inorganic Chemistry: IUPAC Recommendations 2021*.
- Kartika AS, Fitria JD. 2023. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Kloropentaaminakobalt(III) Klorida. *Jurnal MIPA dan Pembelajarannya*, 3(6): 264-271. <https://doi.org/10.17977/um067v3i6p264-271>
- Miessler, G. L., Fischer, P. J., & Tarr, D. A. (2021). *Inorganic Chemistry* (6th ed.). Pearson.
- Mohan, J., et al. (2019). Coordination Chemistry and Its Role in Pharmaceuticals. *Asian Journal of Chemistry*, 31(7), 1501–1506.

- Pramudita D, Sugiyani T, Putra R. 2024. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks Zn(II) dengan Ligan-Ligan Organik: Review. *Bohr: Jurnal Cendekia Kimia*, 3(1): 1-8.
- Pratiwi SW, Anggraeni A, Bahti HH. 2022. Karakterisasi Hasil Reaksi Ion Gadolinium (III) dengan Ligan Dibutilditiokarbamat Menggunakan Metode Mekanika Molekular (MM2). *Chimica et Natura Acta*. 10(2): 66-71. <https://doi.org/10.24198/cna.v10.n2.19139>
- Salamat F, Muliadi M, Setiawan T, Amin A. 2022. Studi Komputasi Kompleks 1,10-Fenantrolin dengan Logam Fe, Cu, Co, Ni dan Zn Menggunakan Metode Density Functional Theory (DFT). *Jurnal Pendidikan Kimia Unkhair (JPKU)*. 2(1): 24-29.
- Sembiring Z, Bahri S, Rinawati R, Ramadhania AS, Fiarizky AD. 2021. Pengaruh Ligan Pada Sintesis Senyawa Kompleks Co(II) Dengan Ligan Basa Schiff N,N-Dimetil-4-(Feniliminometil) Anilin dan 1,10-Fenantrolin. *Anal. Environ. Chem.* 6(2): 180-188. <http://dx.doi.org/10.23960/aec.v6.i2.2021.p180-188>
- Sudjana E, Abdurachman M, Yuliasari Y. 2002. Karakterisasi Senyawa Kompleks Logam Transisi Cr, Mn, Dan Ag Dengan Glisin Melalui Spektrofotometri Ultraungu Dan Sinar Tampak. *Jurnal Bonatura*, 4(2): 69 – 86
- Tanabe, Y., & Sugano, S. (1954). "On the absorption spectra of complex ions." *Journal of the Physical Society of Japan*, 9(5), 753–766.
- Timberlake, T, Timberlake, W. 2017. Basic Chemistry. Edisi ke-5. Pearson Educated Limited, Malaysia.

BAB

5

DIAZOTASI

Devina Wahyu Astaning Cristy, S.Si M.Farm

A. Pendahuluan

Latar belakang reagen organik, yang ditandai dengan berat molekulnya yang tinggi, sering kali menunjukkan kelarutan terbatas dalam air yang disebabkan oleh adanya ikatan kovalen. Senyawa-senyawa ini menawarkan banyak keuntungan, sehingga penggunaannya meluas di berbagai bidang seperti kedokteran, teknologi, dan ilmu pengetahuan secara khusus, sensitivitasnya yang luar biasa serta warna mencolok yang ditampilkan oleh kompleksnya ketika berkoordinasi dengan unsur-unsur dari tabel periodik telah menjadikannya sangat berharga dalam berbagai aplikasi. Dalam bidang kimia analitik, misalnya, kelarutan mereka dalam pelarut organik memungkinkan dilakukannya proses ekstraksi. Selain itu, reagen ini telah digunakan secara efektif dalam penentuan kuantitatif dan kualitatif konsentrasi ion logam jejak, dengan memanfaatkan berbagai model dan teknik. Salah satu contoh reagen organik yang banyak digunakan adalah kelas senyawa azo yang secara luas dikenal sebagai zat warna azo (Auda, n.d.). Perkembangan reaksi-reaksi kimia dalam rangka sintesis molekul-molekul baru yang berguna bagi kehidupan manusia terus dilakukan hingga sekarang. Salah satu reaksi kimia yang terus dikembangkan untuk tujuan ini adalah reaksi kopling. Reaksi kopling merupakan reaksi penggabungan dua molekul atau lebih membentuk molekul baru yang mempunyai sifat yang

khas dengan menggunakan katalis .(*Diazotasi 2*, n.d.) Definisi Reaksi diazotasi adalah reaksi antara nitrit dengan senyawa yang memiliki amin aromatic primer dalam suasana asam akan membentuk garam diazonium.

B. Zat Warna Azo

Awal mula senyawa azo dapat ditelusuri kembali pada tahun 1858 ketika ilmuwan Peter Griss menemukannya. Disebut sebagai senyawa diazo, Griss berpendapat bahwa senyawa ini terbentuk dari penggantian dua atom hidrogen dalam cincin benzena oleh dua atom nitrogen. Selanjutnya, diamati bahwa sejumlah besar amina aromatik dapat diubah menjadi senyawa diazo masing-masing. Pada tahun 1883, Curtins berhasil melakukan sintesis pertama senyawa diazo, meskipun ketidakstabilan inheren dan disosiasi cepatnya menjadi nitrogen dan hidrokarbon membatasi prevalensinya dibandingkan dengan senyawa azo aromatik (Auda, n.d.) Di sisi lain, jumlah gugus azo dalam suatu molekul memungkinkan adanya klasifikasi zat warna azo . Klasifikasi ini mencakup mono-azo, iazo, triple-azo, dan senyawa azo tingkat lebih tinggi. Selain itu, zat warna azo juga dapat dikategorikan berdasarkan sifat gugus oksochrom yang terikat di dalamnya. Zat warna asam mencakup gugus fungsional asam (-OH, -SO₃H, COOH), sedangkan zat warna basa mengandung gugus basa seperti dialkilamino, alkilamino , atau gugus amino yang terikat pada cincin di kedua ujung jembatan azo .

Senyawa azo ditandai dengan adanya gugus fungsional (-N=N-) dalam struktur molekulnya, yang dituliskan sebagai (R1-N=N-R2). Ketika gugus R dalam senyawa azo berupa cincin aromatik (arene), struktur yang dihasilkan menunjukkan stabilitas lebih tinggi dibandingkan dengan gugus alkil. Stabilitas ini muncul dari keterlibatan gugus (-N=N-) dalam sistem yang luas dan tersebar, termasuk cincin aromatik. Senyawa azo aromatik menampilkan pewarnaan yang intens, sehingga bernilai tinggi sebagai zat warna dalam berbagai aplikasi. Pembentukan senyawa azo aromatik terjadi melalui

reaksi kopling yang melibatkan kombinasi garam diazonium dengan agen kopling. (Alzain et al., 2023)

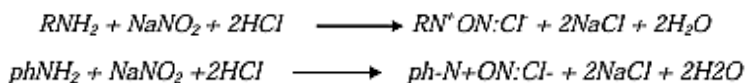
C. Sifat-Sifat Senyawa Azo

Senyawa azo dan turunannya banyak digunakan sebagai pereagen karena memiliki sifat-sifat penting, antara lain stabilitas tinggi, kemampuan berinteraksi cepat dengan ion logam, serta sensitivitas dan selektivitas yang sangat baik. Stabilitas senyawa ini dipengaruhi oleh:

1. Jenis gugus yang terikat pada kedua ujung gugus azo alifatik maupun aromatik, dengan atom nitrogen dalam jembatan azo ($-N=N-$) yang berperan krusial.
2. Senyawa azo menunjukkan sifat heterosiklik, dan banyak turunannya bersifat tidak larut dalam air tetapi mudah larut dalam pelarut organik seperti kloroform, benzena, karbon tetraklorida, dan lainnya
3. Rentang warna senyawa azo bervariasi dari kuning hingga biru, bergantung pada sistem π berturut-turut yang terdapat dalam molekul. Selain itu, senyawa azo memiliki berat molekul tinggi dan titik leleh yang besar, sehingga menjadikannya bernilai penting dalam berbagai cabang kimia. (Marshall & Rodriguez, 2020)

D. Garam Diazonium

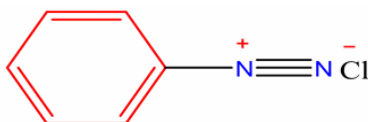
Garam diazonium dapat dibentuk melalui reaksi antara amina primer alifatik maupun aromatik dengan asam nitrit (HNO_2), yang juga dikenal sebagai asam nitrit (nitric (III) acid). Reaksi ini berlangsung pada suhu rendah, yaitu berkisar antara $0-5\text{ }^{\circ}C$. Asam nitrit umumnya diproduksi **in-situ** selama reaksi karena sifatnya yang tidak stabil. Hal ini biasanya dilakukan melalui interaksi antara natrium nitrit ($NaNO_2$) dengan asam klorida encer atau asam sulfat (VI) encer.



Gas nitrogen yang jernih dan inert biasanya dilepaskan ketika garam diazonium alkil terurai, sehingga membuatnya sangat mudah terbakar. Dibandingkan dengan garam diazonium alifatik, kation diazonium dari garam diazonium aromatik lebih stabil. Fenilamina dapat digunakan untuk menghasilkan ion diazonium benzena.

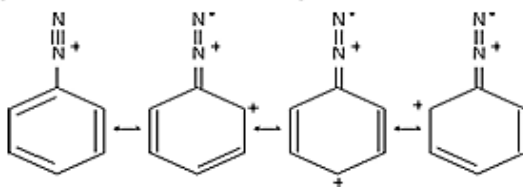


Garam benzena diazonium, meskipun dapat diperoleh dalam bentuk padat, umumnya disimpan dalam bentuk cair dan segera digunakan karena memiliki kecenderungan untuk terurai, bahkan pada suhu rendah, apabila dibiarkan. Garam ini sangat mudah terbakar ketika berada dalam keadaan padat, dan sedikit tekanan atau kenaikan suhu saja sudah cukup untuk menyulutnya. Diagram di bawah ini menggambarkan struktur molekul benzena diazonium klorida. (Auda, n.d.)



Gambar 5.1 Representasi Struktur Benzena Diazonium Klorida (Auda, n.d.)

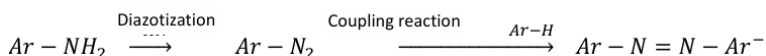
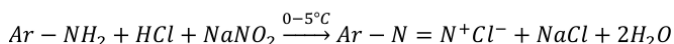
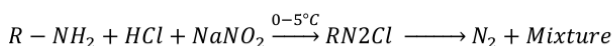
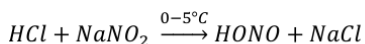
Karena gugus diazo merupakan bagian dari sistem terkonjugasi bersama dengan cincin benzena, kation benzena diazonium dianggap lebih stabil dibandingkan dengan kation alkil diazonium. Akibatnya, terjadi perubahan dalam cara muatan positif terdistribusi di seluruh cincin.



Gambar 5.2 Distribusi Muatan Positif di Sekitar Cincin

E. Persiapan Zat Warna Azo

Produksi zat warna azo melibatkan dua tahap: larutan berair natrium nitrit dan asam digunakan pada suhu rendah (0–5°C) untuk mendiazotasi amina aromatik basa dengan natrium nitrit dalam media mineral asam (HCl, H₂SO₄, dll.). Rumus kimia di bawah ini menunjukkan bahwa suhu dalam derajat Celsius diperlukan untuk menghasilkan garam diazonium yang mudah larut dalam air. (Li et al., 2020)



Tahap berikutnya adalah tahap kombinasi (pembentukan zat warna azo), di mana ion diazonium aromatik digabungkan dengan senyawa aromatik reaktif dalam kondisi basa sehingga garam zat warna melepaskan asam klorida, yang merupakan hidrogen reaktif pada senyawa aromatik lain (fenol dan amina).

F. Reaksi Kopling Senyawa Azo

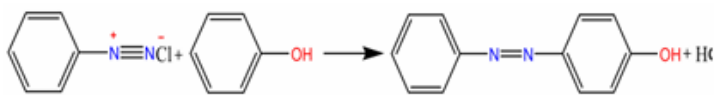
Dalam reaksi kopling diazo, molekul aromatik lain yang dikenal sebagai agen kopling bereaksi dengan garam diazonium. Garam diazonium bereaksi dengan cincin benzena kaya elektron milik agen kopling karena garam tersebut bertindak sebagai elektrofil. Suatu padatan berwarna dari senyawa azo terbentuk ketika garam diazonium dilarutkan dalam larutan yang sangat dingin lalu ditambahkan ke dalam larutan yang juga mengandung agen kopling. Penting untuk dicatat bahwa beberapa senyawa azo ini memiliki warna yang cerah dan banyak digunakan sebagai pewarna. Agen kopling biasanya bereaksi pada posisi dua atau empat dari cincin benzena selama proses kopling, dengan suatu gugus fungsional menempati salah satu posisi tersebut. Agen kopling yang digunakan secara tepat dalam reaksi dengan garam diazonium akan menentukan

rona spesifik dari produk yang dihasilkan. Pemilihan agen kopling inilah yang menentukan sifat kromoforik dan dengan demikian warna dari senyawa azo yang terbentuk. (Fadhel & Hamdani, 2024)

G. Macam-Macam Reaksi *Coupling*

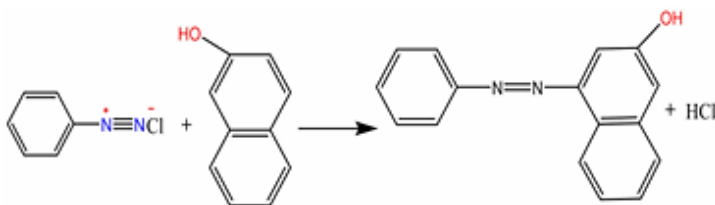
1. Reaksi *Coupling* dengan Fenols

Reaksi garam diazonium dengan senyawa fenol menghasilkan senyawa azo berwarna kuning atau oranye. Warna spesifik yang terbentuk dapat bervariasi tergantung pada struktur fenol yang digunakan dalam reaksi tersebut.”



Gambar 5.3 Reaksi Diazonium dengan Fenol

Sebaliknya, ketika larutan basa naftalein-2-ol digunakan sebagai agen kopling, maka akan terbentuk senyawa azo berwarna merah. Kondisi basa tersebut mempermudah terjadinya reaksi kopling antara garam diazonium dan naftalein-2-ol, sehingga menghasilkan senyawa azo dengan warna merah yang khas.

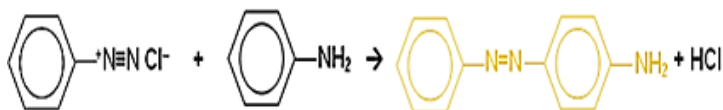


Gambar 5.4 Reaksi Kopling Antara Garam Diazonium dan Naftalein-2-ol

Perlu dicatat bahwa pemilihan agen kopling dalam reaksi diazo coupling memegang peranan penting dalam menentukan warna senyawa azo yang dihasilkan. Hal ini memungkinkan diperolehnya berbagai macam warna untuk beragam aplikasi, termasuk zat warna (dyes) dan pigmen.

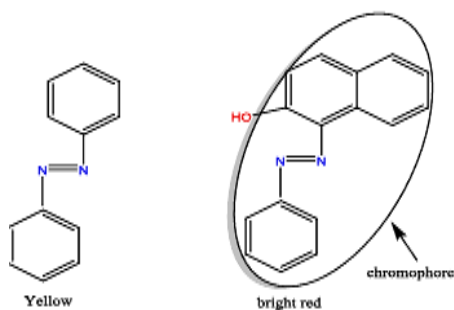
2. Reaksi Coupling Dengan Amina

Ketika arilamina bereaksi dengan garam diazonium, biasanya akan menghasilkan zat pewarna kuning



Gambar 5.5 Reaksi Arilamina dengan Garam Diazonium

Reaksi ini, yang dikenal sebagai kopling (coupling), melibatkan penggabungan garam diazonium dengan arilamina sehingga menghasilkan senyawa azo. Senyawa azo memiliki gugus khas azo ($-N=N-$). Reaksi kopling dapat dilakukan dengan berbagai garam diazonium, sehingga menghasilkan beragam senyawa azo dengan warna yang berbeda. Sebagai contoh, ketika senyawa fenol digunakan sebagai elektrofil, ia bereaksi dengan pereaksi kopling membentuk benzena diazonium klorida dalam larutan basa, yang menghasilkan zat warna azo berwarna kuning. Demikian pula, kopling garam diazonium dengan naftalen-2-ol menghasilkan endapan merah cerah. Senyawa azo ini menampilkan warna yang cerah dan digunakan sebagai zat pewarna serta pigmen dalam berbagai industri. Warna spesifik yang dihasilkan bergantung pada kombinasi garam diazonium dan pereaksi kopling yang digunakan dalam reaksi tersebut



Gambar 5.6 Produk yang Terbentuk dari Reaksi Kopling Garam Diazonium

Meskipun zat warna azo kuning dan merah yang terbentuk melalui reaksi kopling yang telah dijelaskan sebelumnya memiliki kegunaan praktis yang terbatas karena kelarutannya yang rendah dalam air, terdapat kelas zat warna azo yang mampu mengatasi keterbatasan tersebut. Zat warna ini dimodifikasi dengan penambahan satu atau lebih gugus asam sulfonat, sehingga kelarutannya dalam air meningkat. Kehadiran gugus asam sulfonat membuat zat warna azo ini sangat larut dalam air dan secara signifikan meningkatkan nilai komersialnya dalam industri pewarnaan. Penambahan gugus asam sulfonat ke dalam zat warna azo meningkatkan kelarutan dalam air dengan cara meningkatkan polaritas dan mendorong ionisasi dalam larutan berair. Peningkatan kelarutan ini memungkinkan aplikasi dan integrasi zat warna tersebut lebih mudah dalam berbagai proses pewarnaan. Akibatnya, zat warna azo dengan gugus asam sulfonat telah memperoleh pentingnya yang besar dan banyak digunakan dalam industri pewarna untuk berbagai aplikasi. Senyawa azo menampilkan karakteristik unik yang disebut kromofor, di mana gugus ($-N=N-$) merupakan komponen dari sistem elektron terdelokalisasi jangka panjang yang meluas dan mencakup cincin aromatik.

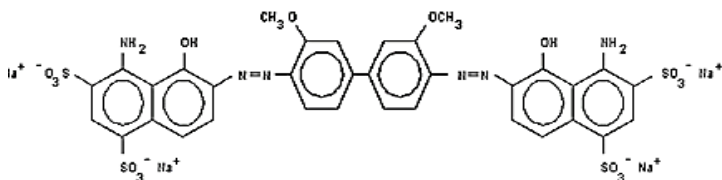
Dalam sistem terdelokalisasi ini, tingkat energi elektronik molekul yang terpisah tersusun rapat, sehingga terjadi penyerapan pada bagian tampak dari spektrum elektromagnetik yang memancarkan cahaya (disebut sebagai celah energi atau ΔE). Ketika elektron berpindah dari tingkat energi rendah ke tingkat energi lebih tinggi, terjadi penyerapan. Akibatnya, senyawa azo menampilkan warna yang sesuai dengan panjang gelombang cahaya tampak yang tidak diserap.

Untuk lebih lanjut mengubah rona warna senyawa azo, gugus fungsional seperti $-OH$ dan $-NH_2$ sering dihubungkan dengan kromofor. Gugus fungsional ini juga terintegrasi ke dalam sistem elektron terdelokalisasi yang

diperluas, sehingga menyebabkan perubahan pada celah energi dan selanjutnya memengaruhi warna yang ditampilkan oleh molekul.

Ketika zat warna azo diaplikasikan pada kain, mereka menunjukkan berbagai mekanisme pengikatan tergantung pada jenis kain. Pada kapas, banyak pigmen azo yang tidak larut dan terjebak di dalam serat. Pigmen lain, yang disebut pigmen primer, menempel pada serat melalui interaksi seperti ikatan dipol-terinduksi dipol antar molekul dan ikatan hidrogen. Karena sifat ikatan antar molekul relatif lemah dibandingkan dengan ikatan kovalen, zat warna langsung harus memiliki struktur memanjang dan linear. Hal ini memungkinkan molekul zat warna berbaris rapat dengan serat selulosa kapas, sehingga memaksimalkan gaya tarik antar molekul.

Sebagai contoh, struktur Direct Blue, salah satu zat warna azo representatif, ditunjukkan pada Gambar 5.7



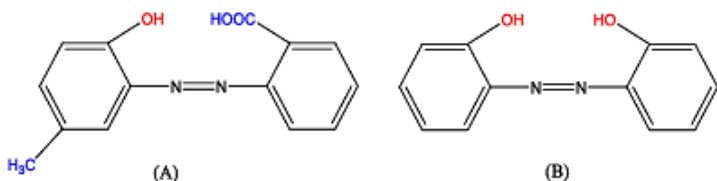
Gambar 5.7 Struktur Molekul Zat Warna *Direct Blue*

H. Klasifikasi Zat Pewarna Azo

Senyawa azo dikategorikan berdasarkan sifat gugus oksochrom yang terikat. Ketika gugus yang ada bersifat asam, seperti hidroksil (OH), asam sulfonat (SO_3H), atau karboksil (COOH), maka disebut sebagai zat warna azo asam. Sebaliknya, jika gugus yang terikat bersifat basa, seperti dialkilamino (NR_2) atau amino (NH_2), maka disebut sebagai zat warna azo basa. Selain itu, senyawa azo juga dapat diklasifikasikan berdasarkan jumlah gugus azo yang terdapat dalam molekul, sehingga dikenal sebagai senyawa monoazo, diazo, triazo, atau poliazo. Selain itu, senyawa azo jembatan (bridge azo compounds) merupakan klasifikasi lain dalam ranah senyawa azo

1. Homosiklik

Kategori ini mencakup senyawa azo yang cincin aromatiknnya tidak memiliki atom heterosiklik dan dapat saja memiliki substituen atau tidak, seperti yang dicontohkan oleh azobenzena. Namun, efektivitas jenis ini terbatas karena tidak adanya situs pengikatan tambahan. Dalam kasus tersebut, atom nitrogen dalam gugus jembatan azo berfungsi sebagai satu-satunya situs yang tersedia untuk berikatan dengan ion logam, baik unsur transisi maupun unsur representatif. Cincin aromatik itu sendiri dapat disubstitusi dengan gugus asam atau basa, seperti hidroksil (OH), sulfihidril (SH), karboksil (CO₂H), amino (NH₂), atau dialkilamino (-NR₂), dan lain-lain. Selain itu, memungkinkan satu cincin mengandung baik gugus asam maupun gugus basa. Berikut ditampilkan beberapa rumus yang menggambarkan senyawa azo homosiklik."



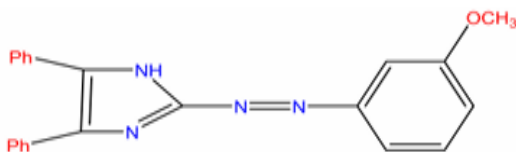
Gambar 5.8 (A) 2-Hidroksi-2-Karboksil-5-Metilazobenzena, (B) 2,2-Dihidroksi Dibenzena Azo

Senyawa azo homosiklik lebih jarang dan kurang penting dibandingkan dengan senyawa azo heterosiklik

2. Heterosiklik

Senyawa ini merupakan pereaksi yang relatif baru dan telah banyak digunakan dalam bidang analisis kimia. Senyawa tersebut ditandai dengan adanya cincin aromatik heterosiklik yang terletak pada satu atau kedua sisi gugus jembatan azo. Cincin aromatik ini dapat mengandung atom donor, seperti nitrogen (N), sulfur (S), atau oksigen (O). Selain itu, cincin aromatik tersebut juga dapat disubstitusi dengan berbagai gugus asam atau basa. Bahkan, dalam beberapa kasus, satu cincin aromatik dapat mengandung

satu atau lebih dari gugus yang disebutkan di atas. Dalam kondisi tertentu, gugus asam dan basa dapat hadir secara bersamaan dalam satu cincin [36]. Berikut adalah beberapa contoh yang menunjukkan jenis senyawa ini."



2-((3-methoxyphenyl)diazenyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole

Gambar 5.9 2-(3-Metoksifenildiazonil)-4,5-Difenil-1H-Imidazol

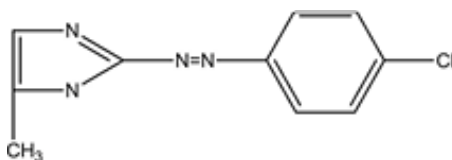
Jenis pereaksi ini ditandai dengan stabilitas tinggi dalam rentang pH yang luas, serta memiliki kelarutan yang bervariasi dalam berbagai pelarut. Senyawa ini tidak larut dalam air, tetapi larut dalam beberapa pelarut organik

I. Klasifikasi Senyawa Azo Berdasarkan Jumlah Gugus Azo

Senyawa azo dapat dikategorikan ke dalam berbagai kelas berdasarkan jumlah gugus azo yang terdapat dalam molekul.

1. Mono Azo

Senyawa ini disebut sebagai senyawa monoazo, yang ditandai dengan adanya dua gugus aril yang saling terhubung melalui gugus (-N=N-), seperti yang dicontohkan pada senyawa berikut



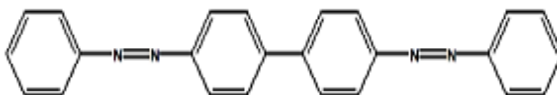
5-Methyl-2-(4-Chloro benzenazo) imidazole

Gambar 5.10 Senyawa Monoazo

2. Biz Azo

Senyawa ini memiliki dua gugus azo yang saling terhubung melalui jembatan azo (-N=N-). Senyawa azo tersubstitusi selanjutnya diklasifikasikan ke dalam sistem

cincin aromatik yang terikat pada kedua ujung ikatan azo. Senyawa tersebut dapat dikategorikan sebagai monosubstitusi atau disubstitusi, tergantung pada keberadaan satu atau lebih gugus substituen pada posisi orto terhadap ikatan tersebut, serta adanya sistem cincin tambahan seperti naftalena dan benzena yang terhubung dengan gugus azo. Di bawah ini disajikan rumus umum yang mewakili senyawa-senyawa tersebut.



Gambar 5.11 Senyawa Bis-Azo

J. Aplikasi Zat Pewarna Azo pada Zat Organik

Logam berat

Logam berat didefinisikan sebagai zat logam dengan densitas tinggi dibandingkan dengan air, dengan anggapan bahwa sifat berat dan toksisitas saling berkaitan. Logam berat juga mencakup metaloid, seperti arsenik, yang dapat menimbulkan toksisitas pada dosis paparan rendah. Populasi berisiko mengalami defisiensi unsur jejak sub-klinis, terutama pada lansia, individu yang tinggal di institusi, serta pasien dengan masalah kesehatan kronis; kondisi ini sangat umum terjadi dan relevan dalam perawatan kritis, serta mungkin

1. Kobalt (Co)

Kobalt (Co), suatu unsur yang dikenal karena kekuatannya, warna abu-abu mengkilap, dan sifat mudah ditempa, menunjukkan sifat kimia yang sangat mirip dengan nikel (Ni) dan besi (Fe). Senyawa kobalt terutama terdapat dalam keadaan valensi kobaltik (Co^{3+}) dan kobaltus (Co^{2+}), dengan bentuk kobaltik lebih sering dijumpai dalam lingkungan industri maupun lingkungan alam [56]. Di alam, ion logam kobalt tersebar luas dalam jumlah kecil, yang dalam kadar tertentu diperlukan untuk fungsi fisiologis normal. Jumlah kecil ini membantu mencegah kekurangan gizi, memperkuat fungsi sistem kekebalan tubuh, mengatur

ekspresi gen, memberikan perlindungan antioksidan, serta membantu pencegahan penyakit kronis. Salah satu fungsi biologis kobalt yang terkenal adalah keterlibatannya sebagai unsur logam dalam vitamin B12, yang juga dikenal sebagai sianokobalamin. Namun demikian, paparan berlebihan terhadap berbagai senyawa kobalt telah dikaitkan dengan toksisitas baik terhadap ekosistem maupun organisme manusia. Mengingat keberadaan kobalt yang luas, individu sering terpapar berbagai senyawa kobalt dalam kehidupan sehari-hari. Populasi secara umum mengalami kontak melalui pernapasan udara sekitar, serta konsumsi makanan dan air minum yang mengandung zat kobalt. Paparan terkait pekerjaan terhadap kobalt juga relatif sering terjadi."(*THEORY AND RESEARCH IN ENGINEERING*, 2022)

2. Kromium (Cr^{3+})

Kromium, salah satu logam berat yang terdapat di lingkungan, secara alami hadir dalam dua bentuk utama: kromium trivalen (Cr^{3+}) dan kromium heksavalen (Cr^{6+}). Reduksi Cr^{6+} menjadi Cr^{3+} menghasilkan perantara reaktif yang berperan dalam sifat sitotoksik, genotoksik, dan karsinogenik dari senyawa yang mengandung Cr^{6+} . Paparan manusia terhadap kromium terutama terjadi melalui sumber non-kerja, termasuk merokok, asap kota, daging, sayuran, dan produk olahan daging. Kromium (VI) banyak digunakan dalam berbagai bahan kimia industri, khususnya pada cat, produksi baja, pengawetan kayu, produksi besi cor paduan (termasuk pembuatan baja tahan karat). Sebaliknya, garam Cr (III) seperti kromium polinikotinat, kromium klorida, dan kromium pikolinat (Cr^{3+}), yang digunakan sebagai suplemen makanan, telah terbukti memberikan manfaat signifikan. Keuntungan kesehatan ini ditemukan baik pada manusia maupun hewan. Inhalasi, ingesti, dan kontak kulit merupakan tiga jalur utama masuknya kromium ke dalam tubuh. Metode utama paparan kerja adalah melalui inhalasi, sedangkan paparan non-kerja terjadi ketika

seseorang mengonsumsi makanan dan minuman yang mengandung kromium

Perlu dicatat bahwa, terlepas dari jalur paparannya, Cr (III) sulit diserap sedangkan Cr (VI) lebih mudah diserap. Penyerapan Cr (VI) melalui oral relatif rendah, sehingga membuatnya kurang beracun bila masuk melalui jalur oral. Namun, kromium menimbulkan risiko toksisitas yang cukup besar ketika diserap melalui jalur kulit maupun inhalasi, yang dapat menyebabkan kanker paru-paru, rinitis, ulkus pada hidung, respons hipersensitivitas, serta dermatitis kontak. Selain itu, setiap Cr (VI) yang tertelan akan diubah menjadi Cr (III) sebelum masuk ke dalam aliran darah." Ginjal/urine dan empedu/feses merupakan dua jalur utama ekskresi kromium. Berbeda dengan Cr (VI), Cr (III) tidak diangkut masuk ke dalam sel melalui Membran anionik transporter. Di dalam sel, Cr (VI) mengalami reduksi metabolik menjadi Cr (III). Dengan makromolekul, baik Cr (III) maupun perantara hasil reduksi Cr (VI) dapat berkoordinasi dan membentuk ikatan kovalen, meskipun Cr (VI) tidak bereaksi langsung dengan makromolekul tersebut. Makromolekul ini terdiri dari lipid, protein, DNA, dan RNA. Tubuh membutuhkan kromium, sebagai vitamin penting, untuk mengoptimalkan cara insulin memanfaatkan gula, protein, dan lemak. Sebagai suplemen makanan, Cr P telah digunakan untuk membantu penderita diabetes mengatur kadar gula darah mereka. Cr P juga dapat menurunkan kolesterol dan tekanan darah. Kromium meningkatkan sensitivitas insulin dengan memperbaiki kemampuan insulin untuk menempel pada sel, meningkatkan jumlah reseptor insulin, serta mengaktifkan enzim kinase reseptor insulin

Dalam metabolisme glukosa dan fungsi insulin, kromium berperan penting. Mirip dengan diabetes tipe II, defisiensi kromium menyebabkan penurunan toleransi glukosa, neuropati, peningkatan asam lemak plasma, dan aterosklerosis sebagai gejala. Hanya pasien yang menerima nutrisi parenteral jangka panjang yang diketahui mengalami

defisiensi kromium. Kromium terutama dieliminasi melalui ginjal, sehingga orang dengan penyakit ginjal tidak disarankan mengonsumsi suplemen logam ini. Toksisitas kromium umum terjadi di lingkungan kerja, khususnya pada para pekerja las, dan dapat menyebabkan dermatitis kontak. Uap kromium dapat menyebabkan kanker paru-paru dan penyakit paru lainnya bila terhirup (Khamir & Said, 2025)

DAFTAR PUSTAKA

- Alzain, H., Kalimugogo, V., & Hussein, K. (2023). A Review of Environmental Impact of Azo Dyes. *International Journal of Research and Review*, 10(6), 64–689. <https://doi.org/10.52403/ijrr.20230682>
- Auda, A.-A.-H. R. (n.d.). *Spectrophotometric Determination of Cobalt (II) and Chromium(III) Ions using the new (Azo) Compound and their Applications. diazotasi 2*. (n.d.).
- Fadhel, A. M., & Hamdani, A. A. S. Al. (2024). Historical Background, Literature Review on the Synthesis and Applicability of Azo-Dye Compounds: An Extensive Review. In *Advanced Journal of Chemistry, Section A* (Vol. 7, Issue 6, pp. 687–724). Sami Publishing Company. <https://doi.org/10.48309/ajca.2024.457840.1527>
- Khamir, T. M., & Said, M. H. (2025). Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation of New Triazene ligand and Its Nano Complexes of Transition Metal Ion Ti(III), V(III), Cr(III) Based on 6-Aminopenicillanic Acid. *Advanced Journal of Chemistry, Section A*, 8(1), 37–51. <https://doi.org/10.48309/ajca.2025.466664.1588>
- Li, X., Ye, X., Wei, C., Shan, C., Wojtas, L., Wang, Q., & Shi, X. (2020). Diazo Activation with Diazonium Salts: Synthesis of Indazole and 1,2,4-Triazole. *Organic Letters*, 22(11), 4151–4155. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01232>
- Marshall, N., & Rodriguez, A. (2020). Cross-coupling polymerization at iodophenyl thin films prepared by spontaneous grafting of a diazonium salt. *PeerJ Materials Science*, 2, e6. <https://doi.org/10.7717/peerj-matsci.6>
- THEORY AND RESEARCH IN ENGINEERING. (2022). www.seruvenyayinevi.com

BAB 6

KIMIA ORGANIK OBAT: REAKTIVITAS KIMIAWI, PEMBENTUKAN SPESI AKTIF, DAN REAKSI-REAKSI KIMIA ORGANIK OBAT

Yuliana Purwaningsih, M.Si.

A. Pendahuluan

Kimia organik obat (atau sering disebut Kimia Medisinal) adalah disiplin ilmu yang mempelajari desain, sintesis, dan pengembangan senyawa biologis aktif menjadi obat. Bidang ini menggabungkan prinsip-prinsip kimia organik dengan biokimia, farmakologi, dan biologi molekuler. Bidang ini menjadi dasar penting dalam farmasi, kedokteran, dan pengembangan obat (drug discovery).

Kimia organik obat mempelajari senyawa berbasis karbon yang memiliki aktivitas biologis dan digunakan dalam pencegahan, diagnosis, serta pengobatan penyakit. Ilmu ini menghubungkan struktur kimia dengan efek farmakologis dari obat. Fokus utama adalah Hubungan Struktur dan Aktivitas (SAR – Structure Activity Relationship), di mana peneliti memodifikasi struktur molekul untuk meningkatkan efek terapi dan mengurangi efek samping yang toksik.

Kimia organik obat mencakup beberapa aspek utama:

1. Struktur Kimia Obat

Struktur kimiawi obat sangat berpengaruh terhadap aktivitas, stabilitas, dan toksisitas obat. Hal ini dipengaruhi oleh gugus fungsi senyawa obat, struktur aromatik ataupun alifatik, isomerisasi senyawa obat.

2. Sintesis Senyawa Obat

Cara pembuatan senyawa obat melalui berbagai macam reaksi kimia organik seperti substitusi nukleofilik, adisi nukleofilik, oksidasi-reduksi, esterifikasi, amidase dan alkilasi.

3. Hubungan Struktur dan Aktivitas (SAR)

Perubahan struktur molekul obat berpengaruh terhadap aktivitasnya. Penambahan gugus metil pada senyawa obat bisa menaikkan ataupun menurunkan fungsi farmakologis dari senyawa obat.

4. Stereokimia Obat

Banyak senyawa obat memiliki isomer aktif. Satu isomer bersifat aktif, tetapi isomer lainnya bisa kurang reaktif ataupun bersifat toksik.

5. Reaktivitas dan Stabilitas

Suatu obat dapat mengalami degradasi jika mengalami hidrolisis, fotolisis ataupun oksidasi. Sifat ini penting untuk melihat masa simpan obat.

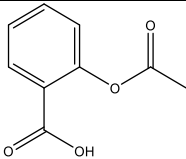
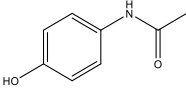
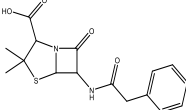
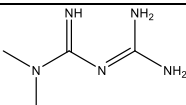
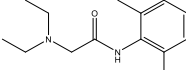
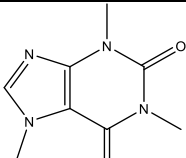
Kimia organik obat sangat bergantung pada kemampuan memodifikasi senyawa organik guna meningkatkan potensi, selektivitas, bioavailabilitas, dan keamanan. Melalui metode sintesis seperti substitusi nukleofilik dan reaksi *cross-coupling*, para kimiawan mengoptimalkan senyawa utama dari produk alami atau perpustakaan kombinatorial. Produk alam tetap menjadi sumber penting calon obat, dengan senyawa seperti alkaloid dan makrolida sebagai dasar banyak obat yang umum digunakan. Pembuatan derivat semi-sintetik meningkatkan molekul alami ini untuk mengatasi keterbatasan seperti toksisitas atau farmakokinetik yang kurang baik.

B. Senyawa Organik Obat

Senyawa obat adalah zat kimia yang memiliki aktivitas biologis dan digunakan untuk mencegah, mendiagnosis, mengobati, atau meredakan penyakit pada manusia atau hewan. Senyawa ini merupakan bahan aktif (Active Pharmaceutical Ingredient/API) dalam suatu sediaan farmasi. Senyawa obat

umumnya senyawa organik, meskipun ada juga anorganik yang dapat berinteraksi dengan sistem biologis sehingga menimbulkan efek terapeutik tertentu.

Tabel 6.1 Beberapa Senyawa Organik yang Umum Digunakan Sebagai Obat

No	Nama Senyawa Obat	Struktur Kimia Utama	Gugus Fungsi	Fungsi
1	Aspirin/ asam asetil salisilat		asam karboksilat, ester, aromatik	Analgetik & Anti- inflamasi
2	Paracetamol/ N-asetil-p- aminofenol		Fenol dan amida	Penurun panas & pered nyeri
3	Penisilin		cincin β - laktam	Antibiotik untuk infeksi bakteri
4	Metformin		imina, amina	Pengobatan Diabetes Tipe 2
5	Lidokain		amida	anastesi lokal
6	Kafein		heterosiklik	stimulan sistem syaraf

Berdasarkan asalnya, senyawa obat dapat dibedakan menjadi:

1. **Senyawa Obat Alami**

Senyawa obat ini berasal dari hewan, tumbuhan dan mikroorganisme. Contohnya adalah morfin dari *Papaver somniferum* sebagai analgetik, Penisillin dari jamur *Penicillium* sebagai anti bakteri dan Kinin dari kulit pohon kina sebagai antimalaria.

2. **Senyawa Obat Semi-Sintetis**

Senyawa obat yang masuk dalam kategori ini berasal dari modifikasi senyawa obat alami. Contohnya adalah amoksisilin hasil modifikasi dari penicillin.

3. **Senyawa Obat Sintetis**

Senyawa obat kategori ini merupakan sepenuhnya hasil reaksi kimia dari laboratorium. Contohnya adalah parasetamol, ibuprofen, amlodipine, metformin dan aspirin.

C. Reaktivitas Kimiawi Seanyawa Obat

Reaktivitas kimiawi senyawa obat adalah kemampuan suatu molekul obat untuk mengalami perubahan struktur melalui reaksi kimia, baik selama penyimpanan (stabilitas) maupun saat berada di dalam tubuh (metabolisme dan aksi obat). Reaktivitas ini ditentukan oleh gugus fungsi yang ada pada molekul tersebut.

Reaktivitas ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:

1. **Struktur Kimia**

Struktur kimiawi senyawa obat sangat menentukan reaktivitasnya. Gugus fungsi yang terikat pada senyawa, adanya cincin aromatik ataupun heterosiklik, dan juga stereokimia dari senyawa obat. Gugus fungsi menentukan jenis reaksi yang mungkin terjadi. Semakin reaktif gugus fungsinya maka semakin tidak stabil obatnya. Senyawa dengan gugus aromatik cenderung lebih stabil dibandingkan senyawa alifatik. Senyawa dengan cincin heterosiklik reaktivitas tergantung dari heteroatom yang terikat, apakah N, O atau S. Isomer optik tertentu lebih mudah terdegradasi dibandingkan enantiomer lainnya.

Tabel 6.2 Gugus Fungsi dan Reaktivitas Utamanya

No	Gugus Fungsi	Reaktivitas Utama
1	ester	Mudah terhidrolisis
2	amida	Hidrolisis lebih lambat
3	beta laktam	Sangat reaktif
4	fenol	Mudah teroksidasi
5	amina	Oksidasi/pembentukan garam

2. Sifat Fisikokimia dari Senyawa Obat

Sifat fisikokimia senyawa obat berpengaruh terhadap reaktivitas senyawa obat tersebut. Sifat-sifat ini dilihat dari pKa dan derajat ionisasi, kelarutan dan lipofilisitas senyawa obat. Senyawa obat yang mudah mengalami ionisasi lebih reaktif terhadap air. Obat yang sangat lipofilik lebih mudah mengalami reaksi oksidasi, sedangkan yang hidrofilik mudah mengalami hidrolisis.

3. Kondisi Lingkungan

Kondisi lingkungan seperti pH, suhu, kelembaban, Cahaya oksigen dapat berpengaruh terhadap reaktivitas senyawa obat. Setiap senyawa obat memiliki pH optimum. pH yang terlalu asam atau terlalu basa dapat menghidrolisis senyawa obat. Aspirin mudah terhidrolisis pada pH asam, sedangkan penisilin tidak stabil pada pH basa. Kenaikan suhu dapat meningkatkan energi kinetik dari molekul obat, sehingga tumbuhkan antar partikel molekul dapat semakin cepat menyebabkan reaksi berlangsung lebih cepat. Antibiotik β -laktam cepat rusak pada kondisi lembab. Cahaya mampu memberikan energi untuk fotodegradasi yang menyebabkan pemutusan ikatan pada senyawa obat sehingga senyawa obat terdegradasi. Adanya oksigen memicu reaksi oksidasi dan pembentukan radikal bebas.

Albendazole mengalami degradasi parah akibat panas dan gesekan selama proses ekstrusi. Ketika dikombinasikan dengan asam metansulfonat dan Kollidon VA 64, dispersi padat amorf albendazole berhasil disiapkan melalui proses

alternatif, yaitu *spray drying*, untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas penyimpanan.

4. Bentuk Sediaan

Bentuk sediaan (serbuk, tablet, kaplet) sangat memengaruhi reaktivitas senyawa obat karena menentukan kontak obat dengan lingkungan, mobilitas molekul, dan peluang terjadinya reaksi kimia. Semakin besar kesempatan molekul obat berinteraksi dengan air, oksigen, atau cahaya, maka reaktivitasnya semakin tinggi.

Urutan umum stabilitas senyawa obat dilihat dari bentuk sediaannya adalah sediaan padat > sediaan semi padat > sediaan cair. Sediaan padat memiliki karakteristik molekul yang terikat rapat, mobilitas rendah, dan kontak dengan lingkungan seperti air dan oksigen minimal. Hal ini menyebabkan reaksi kimia berjalan lambat, hidrolisis dan oksidasi minimal, serta stabilitas paling baik. Aspirin lebih stabil dalam bentuk tablet kering dibandingkan larutan.

Sediaan semi padat (salep, krim, dan gel) memiliki karakteristik ada fase air/minyak, dan kontak dengan lingkungan sedang akibatnya hidrolisis mulai mungkin terjadi, oksidasi dapat terjadi pada fase minyak, dan dipengaruhi jenis basis (hidrofilik/lipofilik). Sebagai contoh, krim antibiotik lebih mudah rusak dibanding tablet.

Sediaan cair seperti sirup, injeksi, tetes mata memiliki karakteristik obat terlarut sempurna, mobilitas molekul tinggi dan air sebagai media reaksinya. Hal ini mengakibatkan reaksi hidrolisis sangat mudah, oksidasi lebih cepat, dan lebih memungkinkan terjadi fotodegradasi. Penisilin cepat terdegradasi dalam larutan.

5. Interaksi dengan Sistem Biologis

Faktor ini terjadi setelah senyawa obat masuk ke dalam tubuh. Senyawa obat setelah diabsorpsi tidak bersifat statis, tetapi akan bereaksi secara kimia dan biokimia dengan enzim dan organ tubuh. Reaktivitas ini menentukan lama kerja, potensi, serta keamanan obat.

D. Pembentukan Spesi Aktif

Pembentukan spesi aktif antara senyawa obat merujuk pada proses ketika suatu obat berubah atau berinteraksi sehingga terbentuk bentuk kimia/biologis yang benar-benar aktif di dalam tubuh dan bertanggung jawab atas efek terapeutiknya. Dalam farmasi, fenomena ini paling umum ditemukan pada konsep *Prodrug* (Pro-obat). Spesi aktif ini tidak selalu identik dengan struktur awal obat yang diberikan. Spesi aktif dapat berupa obat itu sendiri, metabolit aktif, bentuk ionisasi tertentu, kompleks obat-reseptor.

Prodrug adalah senyawa yang dirancang sedemikian rupa sehingga tidak aktif saat dikonsumsi, namun akan melepaskan "spesi aktif" setelah mengalami reaksi kimiawi atau enzimatis di dalam tubuh. Alasan pembentukan spesi aktif melalui *prodrug*:

1. Meningkatkan Penyerapan: membuat obat lebih mudah melewati membran usus yang lemak (lipofilik).
2. Mengurangi Efek Samping: menghindari iritasi lambung (misal: Aspirin merupakan *prodrug* parsial untuk asam salisilat).
3. Targeting: obat hanya aktif di organ tertentu yang memiliki enzim spesifik.

Prodrug merupakan inovasi signifikan dalam Kimia Farmasi, di mana senyawa organik yang tidak aktif atau kurang aktif diubah menjadi obat aktif di dalam tubuh melalui metabolisme. Strategi ini meningkatkan penyerapan obat, penargetan, dan efektivitas keseluruhan. Misalnya, enalapril, sebuah *prodrug* antihipertensi, diubah menjadi bentuk aktifnya yaitu enalaprilat setelah diberikan[3].

Mekanisme pembentukan spesi aktif dapat melalui:

1. Ionisasi Senyawa Obat

Banyak obat aktif dalam bentuk terionisasi tertentu yang dipengaruhi oleh pH lingkungan dan pKa senyawa obat.

2. Biotransformasi

Obat diubah oleh enzim menjadi metabolit aktif melalui berbagai macam reaksi.

3. *Prodrug* Menjadi Obat Aktif

Prodrug diberikan dalam bentuk kurang aktif demi stabilitas atau absorpsi, lalu diubah menjadi bentuk aktif.

4. Pembentukan Kompleks Target-Obat

Spesi aktif berikatan dengan reseptor, enzim dan saluran ion melalui ikatan ionik, ikatan hidrogen, ikatan kovalen.

5. Perubahan Konformasi atau Tautomer

Senyawa obat bisa berubah konformasi/tautomer sehingga menjadi aktif.

Pembentukan spesi aktif dapat dipengaruhi oleh hal-hal berikut ini yaitu:

1. Struktur Kimia dan Gugus Fungsi

Struktur kimia menentukan kemampuan senyawa obat mengalami aktivasi dan berinteraksi dengan target biologis. Gugus ester mudah dihidrolisis untuk membentuk spesi aktif. Gugus amina atau fenol mudah terionisasi yang menentukan bentuk aktif. Gugus lactam atau epoksida dapat membentuk metabolit reaktif. Aspirin (ester) mudah dihidrolisis menjadi asam salisilat sebagai bentuk aktifnya.

2. pH Mikro Lingkungan (Jaringan, Sel)

pH memengaruhi ionisasi obat, yang menentukan kelarutan, permeabilitas membran, dan afinitas terhadap reseptor. Obat yang bersifat basa mudah terprotonasi dalam lingkungan asam. Obat bersifat asam mudah terionisasi dalam lingkungan basa.

3. Enzim Metabolik

Enzim bertindak sebagai katalis pembentukan spesi aktif.

4. Bentuk Sediaan dan Rute Pemberian

Bentuk sediaan menentukan kecepatan dan lokasi pembentukan spesies aktif.

5. Interaksi Obat-Obat

Obat lain dapat menghambat atau menginduksi enzim, bisa juga mengubah pembentukan spesi aktif.

Tidak semua pembentukan spesi aktif bersifat menguntungkan. Terkadang, proses kimiawi tubuh justru mengubah obat yang aman menjadi radikal bebas atau elektrofil

yang berbahaya. Contoh kasus Parasetamol: sebagian besar parasetamol dibuang dengan aman. Namun, sebagian kecil diubah oleh enzim hati menjadi spesi reaktif bernama NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine). Pada dosis normal: NAPQI dinetralkan oleh glutathione. Pada dosis tinggi (overdosis): Glutathione habis, NAPQI menyerang sel hati dan menyebabkan kerusakan permanen.

E. Reaksi-Reaksi Kimia Organik Senyawa Obat

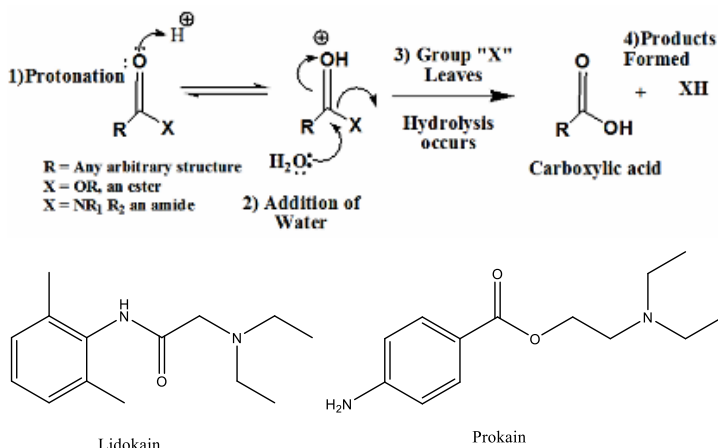
Senyawa obat, sebagai senyawa organik, dapat mengalami berbagai reaksi kimia baik selama sintesis, formulasi, penyimpanan, maupun setelah masuk ke dalam tubuh. Reaksi-reaksi ini menentukan aktivitas farmakologis, stabilitas, dan keamanan obat. Memahami reaksi ini sangat penting untuk memprediksi efikasi, stabilitas, dan keamanan obat [5].

1. Reaksi Hidrolisis

Reaksi hidrolisis adalah reaksi antara senyawa obat dengan air. Reaksi ini dapat terjadi jika senyawa obat memiliki gugus fungsi seperti ester dan amida. Reaksi ini biasanya dipengaruhi oleh pH dan kelembaban. Ester dapat terhidrolisis menjadi asam karboksilat dan alkohol. Amida dapat terhidrolisis menjadi asam karboksilat dan amina. Obat-obatan dapat berupa asam lemah atau basa. Oleh karena itu, senyawa ini dapat tersedia dalam bentuk ionik atau molekul netral. Reaksi hidrolisis antara spesies ionik berlangsung lebih cepat daripada dengan molekul netral (fenomena ini sebagian besar terkait dengan kelarutan). Reaksi hidrolisis dikatalisis oleh ion H^+ dan OH^- . Ion hidroksil mengkatalisis hidrolisis sekitar 100 hingga 1000 kali lebih aktif daripada ion hydrogen.

Perbedaan dalam hidrolisis ester dan amida dicontohkan dengan lidokain dan prokain (Gambar 6.1). Anestesi lokal yang mengandung ester, prokain, kini jarang digunakan. Meskipun merupakan anestesi lokal yang baik, efeknya singkat karena kelompok esternya cepat terhidrolisis. Sebaliknya, lidokain mengandung ikatan

amida, yang lebih sulit dihidrolisis dibandingkan ester pada prokain. Oleh karena itu, lidokain lebih stabil terhadap efek hidrolisis, dan hal ini, ditambah dengan strukturnya yang lebih besar, membuatnya menjadi anestesi lokal yang beraksi lebih lama.



Gambar 6.1 Proses Hidrolisis Senyawa dengan Gugus Ester dan Amida serta Struktur Kimia Lidokain dan Prokain

Ketidakstabilan hidrolitik seringkali bergantung pada pH. Penyimpanan produk pada suhu tinggi merupakan metode standar untuk mempercepat hidrolisis. Secara umum, penyimpanan selama tiga bulan pada 50°C dan enam minggu pada 70°C dianggap sebagai indikator stabilitas jangka panjang. Perlindungan terhadap hidrolisis dapat dilakukan dengan cara:

- Menghindari kontak dengan kelembaban pada saat produksi.
- Pada sediaan cair, pH optimal untuk stabilitas maksimal.
- Hidrolisis obat-obatan tertentu seperti benzocaine dan procaine dapat dikurangi dengan penambahan agen kompleks spesifik seperti kafein ke dalam larutan obat.

- d. Obat-obatan yang rentan terhadap hidrolisis seperti penisilin dan turunannya dapat dicegah dengan memformulasikannya dalam bentuk bubuk kering daripada sediaan cair seperti larutan atau suspensi.

2. Reaksi Redoks (Reduksi-Oksidasi)

Reaksi oksidasi adalah reaksi pelepasan elektron atau penambahan oksigen. Reaksi ini dapat terjadi pada senyawa-senyawa yang memiliki gugus fungsi fenol, amina ataupun aldehida. Reaksi oksidasi pada senyawa obat bisa dipicu oleh adanya cahaya, oksigen ataupun ion logam. Reaksi reduksi adalah reaksi pengikatan elektron atau reaksi penambahan hidrogen. Reaksi ini biasanya terjadi pada senyawa obat yang memiliki gugus nitro dan karbonil.

Oksidasi merupakan jalur degradasi yang paling umum kedua untuk obat-obatan, setelah hidrolisis. Namun, berbeda dengan hidrolisis, oksidasi secara mekanis lebih kompleks dan menghasilkan berbagai produk degradasi yang lebih luas; oleh karena itu oksidasi lebih sulit untuk dikendalikan.

Oksigen terdapat di mana-mana di atmosfer, dan paparan oksigen akan mendegradasi zat obat yang tidak berada dalam keadaan teroksidasi paling tinggi melalui autooksidasi. Ada dua kategori utama degradasi oksidatif obat-obatan:

- a. Reaksi dengan oksigen molekuler
- b. Reaksi dengan agen oksidatif lain yang terdapat dalam formulasi.

Elektron, oksigen, atau hidrogen ditransfer dari satu zat ke zat lain selama reaksi oksidasi dan reduksi. Oksidasi pada bentuk sediaan tablet bergantung pada kekerasan tablet atau adanya lapisan pelindung, karena keduanya dapat memengaruhi laju penetrasi oksigen.

Salah satu pendekatan yang diterapkan dalam formulasi produk farmasi adalah penggunaan antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki kemampuan untuk mencegah proses oksidasi molekul lain.

Secara alami, banyak ditemukan senyawa fenolik yang cenderung membentuk radikal yang relatif stabil setelah mengalami oksidasi satu elektron. Dengan penambahan kelompok alkil yang besar pada cincin aromatik, seperti t-butil pada kasus BHA dan BHT, tingkat kestabilan radikal elektron meningkat. Antioksidan semacam ini umumnya cenderung membentuk radikal yang bersifat tidak reaktif, sehingga dapat menghentikan reaksi rantai. Untuk mencegah degradasi oksidatif lovastatin dalam larutan air, α -tokoferol terbukti lebih efektif dibandingkan BHA, dan memiliki efektivitas lebih tinggi daripada propil gallat.

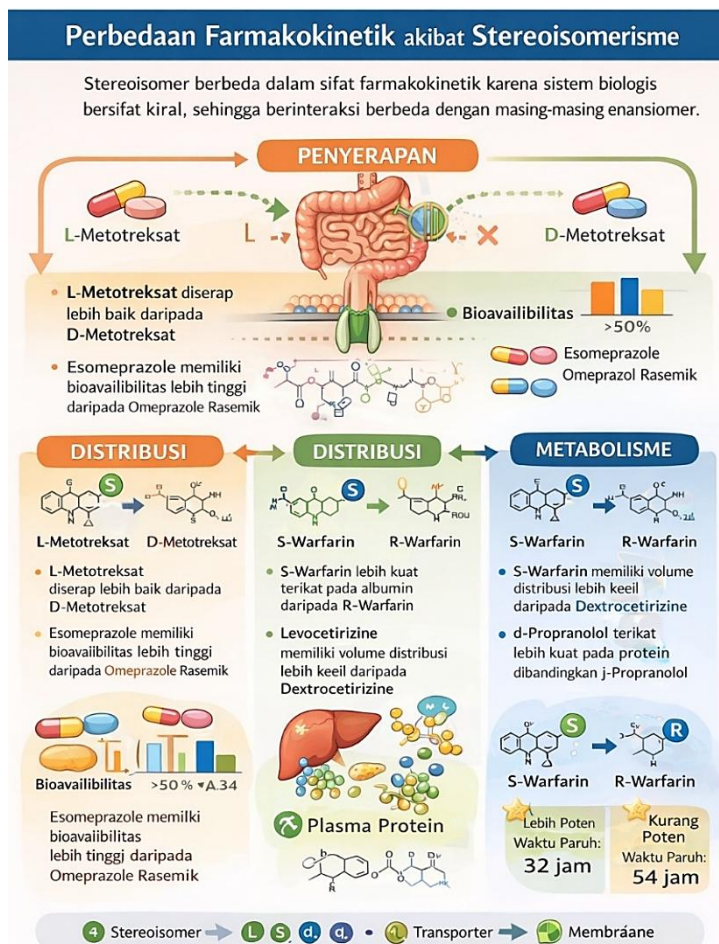
3. Isomerisasi

Isomerisasi adalah perubahan susunan atom dalam suatu senyawa obat tanpa adanya perubahan rumus molekul. Isomer pada senyawa obat dapat berupa isomer geometri ataupun isomer optik. Isomerisasi dapat mengubah potensi obat.

Sekitar 25% dari obat-obatan yang dipasarkan merupakan campuran dari beberapa bahan aktif daripada zat kimia tunggal. Obat-obatan ini merupakan campuran dari lebih dari 1 stereoisomer, dan bentuk campuran obat-obatan ini disebut sebagai campuran rasemik. Setiap stereoisomer yang terdapat dalam bentuk racemik obat memiliki perbedaan dalam sifat farmakodinamik dan farmakokinetik dengan stereoisomer lainnya. Meskipun bentuk racemik digunakan untuk memberikan efek terapeutik yang lebih baik, namun hal ini dapat menyebabkan peningkatan efek samping akibat interaksi antara stereoisomer atau alasan lain.

Stereoisomer berbeda dalam sifat farmakokinetik dan farmakodinamik. Perbedaan farmakokinetik yang disebabkan oleh stereoisomerisme dapat terjadi pada penyerapan, misalnya L-Methotrexate diserap lebih baik daripada D-Methotrexate, dan Esomeprazole memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi daripada omeprazole rasemik; pada distribusi, misalnya S-Warfarin terikat lebih kuat pada albumin daripada R-Warfarin, sehingga memiliki

volume distribusi yang lebih rendah. Levocetirizine memiliki volume distribusi yang lebih kecil dibandingkan dengan dextroisomernya, d-Propranolol terikat lebih kuat pada protein daripada l-Propranolol; dalam metabolisme, seperti S-Warfarin lebih poten dan dimetabolisme melalui oksidasi cincin, sedangkan R-Warfarin kurang poten dan dimetabolisme melalui reduksi rantai samping, waktu paruh S-Warfarin adalah 32 jam, sedangkan R-Warfarin 54 jam.



Gambar 6.2 Perbedaan Kinetik Akibat Stereoisomerisme

4. Reaksi Substitusi

Reaksi substitusi adalah reaksi penggantian satu gugus fungsi dengan gugus fungsi lainnya. Reaksi ini dapat digunakan untuk memodifikasi senyawa obat sehingga dapat meningkatkan aktivitasnya.

5. Reaksi Adisi

Reaksi adisi adalah reaksi penambahan suatu gugus ke dalam suatu ikatan rangkap, biasanya pada senyawa alkena atau karbonil.

6. Reaksi Eliminasi

Reaksi eliminasi adalah reaksi pelepasan molekul-molekul kecil seperti H_2O , HX untuk mendapatkan senyawa dengan ikatan rangkap. Reaksi ini banyak digunakan dalam sintesis obat baru atau modifikasi struktur senyawa obat.

7. Reaksi Kondensasi

Reaksi kondensasi disebut juga reaksi penggabungan molekul-molekul untuk mendapat molekul baru yang disertai dengan pelepasan molekul kecil seperti air.

8. Reaksi Biotransformasi dalam Tubuh

Biotransformasi adalah proses di mana organisme hidup, seperti mikroorganisme, tumbuhan, dan hewan, mengubah berbagai senyawa kimia menjadi bentuk yang berbeda. Proses ini dapat bersifat metabolik atau enzimatis, dan sangat penting dalam pemeliharaan keseimbangan biokimia dan eliminasi zat berbahaya dari tubuh. Tujuan utama biotransformasi adalah untuk memodifikasi secara kimia (metabolisme) senyawa lipofilik yang sulit diekskresikan menjadi senyawa hidrofilik yang lebih mudah diekskresikan melalui urine dan/atau empedu. Tanpa metabolisme, senyawa lipofilik xenobiotik menumpuk dalam biota, meningkatkan potensi toksisitas.

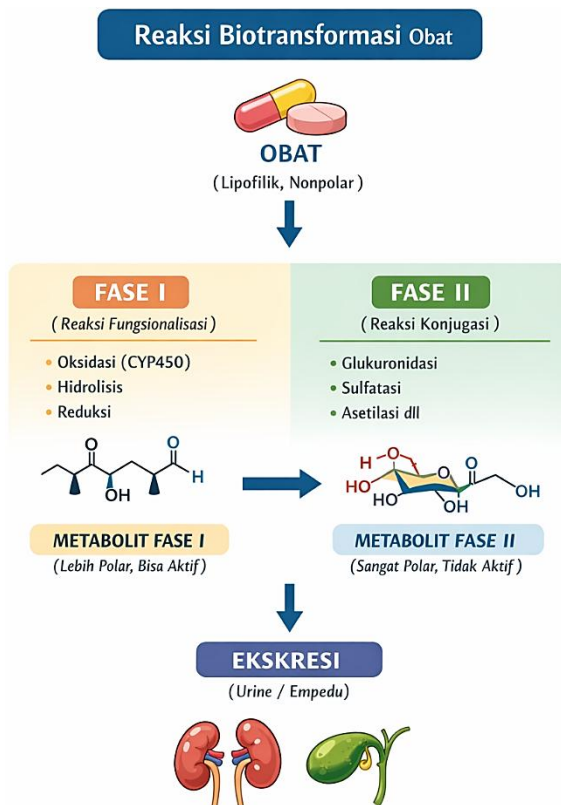
Secara umum, reaksi biotransformasi dibagi menjadi dua kategori utama yaitu:

a. Fase I

Reaksi fase I adalah reaksi fungsionalisasi yang memperkenalkan gugus kimia polar dengan cara menambahkan gugus fungsional polar baru atau dengan menukar atau mengungkap gugus fungsional yang sudah ada melalui reaksi oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Reaksi fase I dimediasi oleh enzim seperti CYP, FMO, esterase, dan amidase. Enzim CYP adalah enzim yang paling penting dalam aktivasi farmakologis banyak obat.

b. Fase II

Reaksi fase II, molekul polar endogen kecil (misalnya asam glukuronat dan sulfat) berkonjugasi dengan gugus fungsional yang terbentuk selama reaksi fase I. Konjugasi langsung molekul endogen juga dapat terjadi jika senyawa tersebut sudah mengandung kelompok fungsional yang sesuai. Reaksi konjugasi ini dimediasi oleh enzim seperti glukuronosiltransferase, sulfotransferase, dan N-asetiltransferase.



Gambar 6.3 Reaksi Biotransformasi Obat

Metabolit aktif terbentuk melalui biotransformasi senyawa obat induk oleh satu atau lebih enzim pengolah xenobiotik untuk menghasilkan (satu atau lebih) metabolit dengan aktivitas farmakologis yang relevan pada target asli. Efek farmakologis banyak obat yang ada bergantung pada metabolismenya. Secara umum, tetapi tidak selalu, metabolisme oleh enzim fase I seperti sitokrom P450 (CYPs) yang menghasilkan metabolit aktif.

Selama proses penemuan dan pengembangan obat, sangat penting untuk mempelajari dan memahami metabolisme obat dan calon obat. Hal ini guna menilai keamanan dan potensi metabolit obat, menilai potensi interaksi obat-obat dari metabolit, mengoptimalkan sifat farmakokinetik melalui modifikasi jalur metabolic, dan

meminimalkan pembentukan metabolit yang tidak diinginkan seperti metabolit reaktif.

F. Penutup

Kimia Organik Obat adalah cabang ilmu yang mempelajari struktur kimia, sifat fisikokimia, reaktivitas, dan hubungan struktur dengan aktivitas biologis dari senyawa obat. Pemahaman tentang gugus fungsi, stereokimia, isomerisme, dan mekanisme reaksi organik sangat penting untuk perancangan, sintesis, modifikasi, serta evaluasi stabilitas dan keamanan obat.

Ilmu ini sangat penting untuk memahami bagaimana perubahan kecil pada struktur molekul dapat mempengaruhi potensi, selektivitas, toksisitas, stabilitas, dan bioavailabilitas obat. Selain itu, kimia organik obat menjadi dasar dalam pengembangan obat baru, optimasi formulasi, dan penentuan kondisi penyimpanan yang tepat guna mencegah degradasi seperti hidrolisis dan oksidasi. Dengan demikian, penguasaan kimia organik obat sangat krusial bagi tenaga kefarmasian untuk menjamin efektivitas, mutu, dan keamanan obat, serta mendukung kemajuan penelitian dan pengembangan farmasi yang berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Gabriş, "Oxidation of Drugs during Drug Product Development : Problems and Solutions," 2022.
- A. K. Yadav, A. Yadav, M. Yadav, S. Mishra, and J. Kumar, "A review on drug stability," *Int. J. Sci. Res. Arch.*, vol. 09, no. 01, pp. 474–485, 2023.
- Alastair Cook, "Medicinal and Organic Chemistry and the Goals of Medicinal Chemistry," *J. Med. Org. Chem.*, vol. 6, no. 2, pp. 34–36, 2023, doi: 10.37532/jmoc.2023.6(2).34-36.
- B. G. Katzung, *Basic & Clinical Pharmacology*, Twelfth Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2012.
- E. M. Isin, "Unusual Biotransformation Reactions of Drugs and Drug Candidates," *DRUG Metab. Dispos.*, vol. 51, no. April, pp. 423–426, 2023.
- G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Fifth Edit. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- H. Hilola, "The Use Of Organic Compounds As Medicinal Substances," *J. Multidiscip. Sci. Innov.*, vol. 4, no. 7, pp. 563–565, 2025, doi: <https://ijmri.de/index.php/jmsi> volume.
- J. M. Beale and J. H. Block, *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, Twelfth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- J. McMurry, *Organic Chemistry with Biological Applications*. Stamford: Cengage Learning, 2015.
- J. Nirmal and G. K. Jain, *Pharmaceutical Formulation The Science and Technology of Dosage Forms*. 2018.
- J. Shanu-wilson, L. Evans, S. Wrigley, J. Steele, J. Atherton, and J. Boer, "Biotransformation: Impact and Application of Metabolism in Drug Discovery," *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 11, pp. 2087–2107, 2020.

- K. C. Waterman *et al.*, "Hydrolysis in Pharmaceutical Formulations," *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 7, no. 2, pp. 113–146, 2002.
- K. Malleswari, R. B. Reddy, A. Pallavi, A. Harika, and A. Pujitha, "Drug Stability," *IJSDR2308138 Int. J. Sci. Dev. Res.*, vol. 8, no. 8, pp. 941–948, 2023.
- L. L. Brunton, J. S. Lazo, and K. L. Parker, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS*, Eleventh ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc., 2006.
- L. Mingwan, "The Importance Of Biotransformation In Drug Metabolism," *1 J Pharm Chem Chem Sci*, vol. 7, no. 2, pp. 1–2, 2023, doi: 10.35841/aapccs-7.2.143.
- M. E. Aulton and K. M. G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines*, Fifth. Edinburgh: Elsevier Ltd., 2018.
- M. Senthilraja, "A chemical rationale of drug stability and degradation- An insightful approach," *Int. J. of Comprehensive Adv. Pharmacol.*, vol. 7, no. 2, pp. 102–105, 2022.
- M.E. Aulton, *Pharmaceutics: The Science Of Dosage Form Design*. Churcill Livingstone.
- N. Chhabra, M. L. Aseri, and D. Padmanabhan, "A review of drug isomerism and its significance," *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 16–18, 2013, doi: 10.4103/2229-516X.112233.
- P. Prajapat, "Role Of Organic, Medicinal & Pharmaceutical Chemistry In Drug Design: Introduction," *J. Nanomedicine Res.*, vol. 7, no. 2, pp. 70–71, 2018, doi: 10.15406/jnmr.2018.07.00178.
- P. Y. Bruice, *Organic Chemistry*. Santa barbara: Pearson Education, 2016.
- R. Kumar, M. Hassan, and K. Pahuja, "Effects of Stereoisomers on Drug Activity," *Am. J. Biomed. Sci. Res.*, vol. 13, no. 3, pp. 220–222, 2021, doi: 10.34297/AJBSR.2021.13.001861.Received.

- S. Kebamo, S. Tesema, and B. Geleta, "Journal of Drug Metabolism and The Role of Biotransformation in Drug Discovery and Development," *J. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 6, no. 5, pp. 1-13, 2015, doi: 10.4172/2157-7609.1000196.
- T. L. Lemke And D. A. Williams, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, Seventh Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

BAB 7

FITOKIMIA: BAHAN BAKU OBAT YANG BERASAL DARI ALAM

Yatri Hapsari. M.Si

A. Pendahuluan

Sejak awal perkembangan ilmu farmasi, bahan alam telah menjadi sumber utama dalam penemuan dan pengembangan obat. Berbagai senyawa dengan aktivitas terapeutik yang signifikan pertama kali diisolasi dari tumbuhan, mikroorganisme, maupun organisme laut, sebelum akhirnya dikembangkan menjadi obat modern. Analisis terhadap obat-obatan yang disetujui secara global menunjukkan bahwa produk alam dan turunannya masih memberikan kontribusi yang sangat besar dalam terapi modern, baik secara langsung maupun sebagai inspirasi struktur kimia untuk sintesis obat baru (Newman and Cragg, 2016).

Dalam konteks kimia farmasi, bahan alam tidak lagi dipandang semata-mata sebagai ramuan tradisional, tetapi sebagai sumber molekul bioaktif yang dapat dikaji secara sistematis melalui pendekatan kimia analitik, biologi molekuler, dan farmakologi. Perkembangan teknologi pemisahan dan identifikasi, seperti kromatografi modern dan spektrometri massa, telah memungkinkan pemahaman yang lebih mendalam mengenai komposisi kimia bahan alam serta hubungannya dengan aktivitas biologis. Oleh karena itu, fitokimia menempati posisi strategis sebagai jembatan antara ilmu dasar kimia dan pengembangan obat berbasis bukti ilmiah.

B. Pengertian dan Ruang Lingkup Fitokimia

Fitokimia adalah cabang ilmu yang mempelajari senyawa kimia yang berasal dari tumbuhan (dan secara lebih luas mencakup organisme penghasil metabolit alami seperti alga, fungi, serta mikroorganisme simbiosis). Dalam konteks kimia farmasi, fitokimia berperan sebagai fondasi untuk memahami komposisi kimia bahan alam, proses pembentukan senyawa bioaktif, metode pemisahan dan identifikasi, serta pendekatan standardisasi agar bahan alam dapat digunakan sebagai bahan baku obat yang bermutu dan aman. Di lapangan, fitokimia menjembatani dunia botani-farmakognosi dengan ilmu analitik modern, sehingga bahan alam dapat dinilai bukan hanya berdasarkan tradisi penggunaan, tetapi juga berdasarkan bukti kimia dan biologis yang terukur.

Pemanfaatan bahan baku obat dari alam memiliki karakteristik khusus: komposisi kimianya tidak tunggal, dipengaruhi oleh genetik, lingkungan, musim, umur panen, bagian tanaman, hingga proses pascapanen. Karena itu, pengendalian mutu bahan alam membutuhkan pendekatan yang berbeda dari obat sintetis yang umumnya memiliki zat aktif tunggal dengan kemurnian tinggi. Organisasi kesehatan dunia menekankan pentingnya identifikasi, uji kemurnian, serta pengendalian kontaminan untuk menjamin kualitas bahan herbal (World Health Organization, 2011).

C. Bahan Baku Obat dari Alam: Definisi, Bentuk dan Klasifikasi

Pada praktik kefarmasian dan riset bahan alam, beberapa istilah digunakan secara spesifik:

1. **Simplisia**: bahan alam yang digunakan sebagai bahan baku (umumnya bagian tanaman) yang umumnya telah melalui proses pengeringan, tetapi belum diekstraksi. Simplisia harus dapat ditelusuri identitas botaninya dan memenuhi persyaratan mutu dasar (misal kadar air, cemaran) (Barnes and Heinrich, 2004; World Health Organization, 2011).

2. Ekstrak: sediaan pekat hasil penyarian senyawa dari simplisia menggunakan pelarut tertentu, dengan tujuan memindahkan komponen kimia yang diinginkan.
3. Fraksi: bagian ekstrak yang dipisahkan berdasarkan perbedaan kepolaran/kelarutan atau teknik pemisahan lain, sehingga komposisi kimianya lebih “terarah”.
4. Isolat/senyawa murni: komponen tunggal hasil pemurnian yang strukturnya dapat ditetapkan dan digunakan sebagai marker atau kandidat bahan aktif (Dewick, 2002; Sasidharan *et al.*, 2011).

Dalam kerangka regulasi Indonesia, produk obat bahan alam memiliki jenjang pembuktian ilmiah dan standardisasi yang berbeda, misalnya jamu–obat herbal terstandar–fitofarmaka, yang mempengaruhi, Setiap jenjang tersebut menuntut tingkat pembuktian mutu, keamanan, dan khasiat yang semakin tinggi, mulai dari pembuktian empiris hingga pembuktian praklinik dan klinik. Konsekuensinya, semakin tinggi jenjang produk, semakin mendalam pula kajian fitokimia yang diperlukan, termasuk standardisasi senyawa penanda, profil kromatografi, serta pengendalian mutu berbasis parameter kimia dan biologis enis data mutu dan pembuktian khasiat yang dibutuhkan (BPOM RI, 2011; World Health Organization, 2011).

D. Metabolit Primer dan Sekunder

Metabolit primer adalah senyawa yang terlibat langsung dalam proses metabolisme dasar organisme, seperti karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat. Senyawa ini umumnya bersifat universal dan berfungsi dalam pertumbuhan, reproduksi, dan pemeliharaan struktur sel. Jalur biosintesis metabolit primer, seperti glikolisis, siklus asam sitrat, dan sintesis asam amino, cenderung terkonservasi secara evolusioner dan hanya menunjukkan variasi kecil antarspesies (Dewick, 2002).

Dalam konteks kimia farmasi, metabolit primer umumnya tidak menjadi fokus utama sebagai sumber senyawa aktif obat, karena struktur dan fungsinya lebih diarahkan pada

pemeliharaan kehidupan sel. Namun demikian, metabolit primer tetap memiliki peran penting sebagai prekursor biosintesis metabolit sekunder. Misalnya, asam amino aromatik menjadi prekursor alkaloid dan fenolik, sementara unit asetil-KoA dan isoprena merupakan dasar pembentukan terpenoid dan steroid. Dengan demikian, pemahaman metabolit primer tetap esensial untuk menelusuri asal-usul kimia metabolit sekunder yang bernilai farmakologis (Buchanan, Gruissem and Jones, 2015).

Sebaliknya, metabolit sekunder merupakan senyawa yang tidak berperan langsung dalam metabolisme dasar, tetapi berfungsi dalam mekanisme adaptasi dan pertahanan. Pada tumbuhan dan organisme penghasil metabolit alami lainnya, senyawa ini berfungsi sebagai pelindung terhadap herbivora dan patogen, penarik penyerbuk, serta mediator interaksi dengan lingkungan sekitar. Kelompok ini meliputi alkaloid, terpenoid, fenolik, dan berbagai glikosida, yang sering menunjukkan aktivitas farmakologis spesifik (Atanasov *et al.*, 2015).

Dari sudut pandang kimia farmasi, metabolit sekunder memiliki signifikansi yang sangat tinggi karena banyak di antaranya menunjukkan aktivitas farmakologis spesifik dan kuat. Sejumlah obat penting yang digunakan dalam terapi modern berasal langsung atau tidak langsung dari metabolit sekunder, seperti alkaloid analgesik, terpenoid antimalaria dan antikanker, serta fenolik dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Keberagaman struktur metabolit sekunder memberikan peluang luas untuk eksplorasi senyawa baru sebagai kandidat obat, terutama pada organisme dengan keanekaragaman hayati tinggi. Produksi metabolit sekunder sangat dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, dan kondisi stres, sehingga variasi komposisi kimia merupakan karakteristik inheren bahan alam (Atanasov *et al.*, 2015).

E. Klasifikasi Kelompok Senyawa Fitokimia sebagai Bahan Baku Obat

Klasifikasi metabolit sekunder umumnya didasarkan pada jalur biosintesis dan ciri struktur kimia. Pendekatan ini memudahkan pemilihan metode ekstraksi, pemisahan, dan analisis, serta membantu prediksi aktivitas biologis senyawa

1. Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa basa yang umumnya mengandung nitrogen, sering menunjukkan aktivitas kuat pada sistem saraf, kardiovaskular, atau sebagai antimikroba. Karena potensi biologinya tinggi, alkaloid juga menuntut kontrol keamanan dan dosis yang ketat. Contohnya, morfin sebagai analgesic, kuinina sebagai anti malaria (Dewick, 2002; Newman and Cragg, 2016).

2. Terpenoid dan Steroid

Tersusun atas unit-unit isoprene. Terpenoid (mono-, seskui-, di-, triterpen) serta steroid adalah kelompok luas yang banyak berperan dalam aktivitas antiinflamasi, antimikroba, dan modulasi metabolik. Variasi struktur terpenoid membuat kelompok ini sering menjadi fokus penemuan kandidat obat. Contoh terpenoid yaitu, artemisinin sebagai anti malaria dan taxol sebagai anti kanker (Newman and Cragg, 2016). Digoksin sebagai kardiotonik merupakan contoh steroid (Atanasov *et al.*, 2015).

3. Senyawa Fenolik

Termasuk flavonoid, asam fenolat, tanin, dan turunan lainnya. Banyak fenolik berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi, dan sering digunakan sebagai marker kualitas karena relatif mudah dianalisis. Senyawa flavonoid dengan kerangka C6-C3-C6, salah satu contohnya adalah quercetin yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Kumar and Pandey, 2013).

4. Glikosida, Saponin, dan Senyawa Lain

Glikosida mengandung gugus gula yang mempengaruhi kelarutan dan bioavailabilitas, sedangkan saponin memiliki karakter amfifilik yang dapat mempengaruhi membran biologis. Selain itu, terdapat

kelompok lain seperti kemarin, lignan, dan peptida siklik tertentu, tergantung sumber biologinya.

Pengelompokan bahan baku obat ini juga mempengaruhi pemilihan pelarut ekstraksi, teknik pemisahan, dan metode analisis (misalnya LC-MS/MS untuk senyawa polar-semi polar) (Muyumba *et al.*, 2021)

F. Sumber Bahan Baku Obat dari Alam

Dalam praktik penemuan obat, banyak senyawa terapeutik berasal dari tumbuhan darat yang telah lama diketahui secara etnobotani dan kemudian dikembangkan menjadi obat modern. Contoh klasik meliputi kinina (quinine) dari *Cinchona* spp., yang menjadi dasar terapi antimalaria; morfin dari *Papaver somniferum* sebagai analgetik opioid; digoksin dari *Digitalis* spp. untuk terapi gagal jantung; serta reserpine dari *Rauwolfia serpentina* yang dahulu digunakan sebagai antihipertensi/antipsikotik – semua kasus ini dicatat dalam ulasan besar mengenai kontribusi produk alam terhadap obat modern (Newman and Cragg, 2016). Selain itu, senyawa antikanker penting seperti paclitaxel (taxol) yang pertama kali diisolasi dari *Taxus brevifolia* dan kemudian dikembangkan menjadi obat lini depan untuk banyak kanker merupakan contoh bagaimana struktur alami dapat berkembang menjadi terapi klinis setelah optimasi dan produksi skala industri (Wani *et al.*, 1971).

Dari kelompok tanaman obat lainnya, beberapa contoh yang sering dipelajari dalam kimia farmasi meliputi artemisinin dari *Artemisia annua* (anti-malarial modern yang ditemukan melalui penelitian etnofarmakologi dan dikaitkan dengan penghargaan Nobel), serta prekursor alkaloid dan glikosida jantung yang terus menjadi fokus penelitian farmakologi dan standardisasi bahan baku. Temuan-temuan ini menegaskan pentingnya penggabungan bukti etnobotani, isolasi kimia, dan uji farmakologi dalam mengidentifikasi bahan baku obat yang dapat diandalkan (Tu, 2011).

Selain sumber terestrial, sumber laut telah terbukti sangat produktif untuk molekul dengan kerangka struktur yang unik dan aktivitas farmakologis yang kuat. Beberapa contoh yang relevan untuk kimia farmasi modern adalah senyawa antitumor trabectedin (ET-743, Yondelis®) yang berasal dari tunikat *Ecteinascidia turbinata* dan telah menjadi obat antineoplastik, serta salinosporamide A yang berasal dari bakteri laut genus *Salinispora* dan telah dieksplorasi sebagai calon agen antikanker. Senyawa peptida neuroaktif ziconotide (Prialt®), yang merupakan turunan dari racun *Conus magus*, juga memberi contoh bagaimana toksin laut dapat dikembangkan menjadi obat untuk nyeri kronik. Pengembangan obat-obat ini ditunjang oleh upaya bioprospeksi dan kolaborasi antara kemistri alam, biologi laut, dan farmakologi (van Kesteren *et al.*, 2003; Miljanich, 2004; Fenical *et al.*, 2009).

G. Ekstraksi dan Pemisahan Senyawa Bahan Alam

Ekstraksi merupakan tahap awal yang sangat krusial dalam penelitian bahan alam karena menentukan jenis, jumlah, dan stabilitas senyawa kimia yang berhasil diperoleh dari matriks biologis. Tujuan utama proses ekstraksi adalah memindahkan senyawa target dari jaringan biologis ke dalam pelarut dengan efisiensi optimal, tanpa menyebabkan degradasi struktur kimia atau hilangnya aktivitas biologis. Dalam kimia farmasi, keberhasilan tahap ekstraksi akan sangat memengaruhi hasil pemisahan lanjutan, karakterisasi kimia, serta interpretasi aktivitas farmakologis bahan uji (Sasidharan *et al.*, 2011; Azwanida, 2015).

Pemilihan metode ekstraksi harus mempertimbangkan beberapa faktor utama, antara lain sifat fisikokimia senyawa target (kepolaran, volatilitas, stabilitas termal), jenis matriks bahan alam, serta tujuan akhir penggunaan ekstrak. Senyawa polar seperti flavonoid glikosida dan alkaloid tertentu lebih mudah diekstraksi menggunakan pelarut polar (misalnya metanol atau etanol), sedangkan senyawa nonpolar seperti terpenoid dan sterol lebih efektif diekstraksi menggunakan

pelarut nonpolar seperti *n*-heksana. Oleh karena itu, strategi ekstraksi sering dirancang secara bertahap atau berjenjang untuk mencakup berbagai kelompok senyawa (Dai and Mumper, 2010). Metode ekstraksi dapat diklasifikasikan menjadi:

1. Ekstraksi Konvensional

Metode ekstraksi konvensional seperti maserasi, perkolasi, dan soxhlet masih banyak digunakan dalam penelitian bahan alam karena kesederhanaan dan kemudahannya dalam skala laboratorium. Maserasi dilakukan dengan merendam simplisia dalam pelarut pada suhu kamar untuk jangka waktu tertentu, sehingga senyawa kimia berdifusi ke dalam pelarut. Metode ini relatif lembut dan cocok untuk senyawa yang sensitif terhadap panas, meskipun efisiensinya relatif rendah dan memerlukan waktu yang lama (Sasidharan *et al.*, 2011). Ekstraksi soxhlet memanfaatkan pemanasan berulang pelarut sehingga meningkatkan efisiensi penarikan senyawa. Namun, penggunaan suhu tinggi dalam waktu lama berpotensi menyebabkan degradasi senyawa termolabil. Oleh karena itu, metode ini lebih sesuai untuk senyawa yang stabil terhadap panas, seperti lipid dan beberapa terpenoid (Azwanida, 2015).

2. Ekstraksi Modern

Seiring perkembangan teknologi, berbagai metode ekstraksi modern dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi, selektivitas, dan keberlanjutan proses. Ekstraksi berbantuan ultrasonik (UAE) memanfaatkan gelombang ultrasonik untuk merusak dinding sel dan mempercepat difusi senyawa ke dalam pelarut. Metode ini terbukti mengurangi waktu ekstraksi dan volume pelarut yang dibutuhkan, serta banyak digunakan untuk senyawa fenolik dan flavonoid (Chemat, Vian and Cravotto, 2012).

Metode lain yang berkembang adalah ekstraksi berbantuan gelombang mikro (MAE), yang memanfaatkan pemanasan internal matriks melalui interaksi gelombang mikro dengan molekul polar. MAE menawarkan efisiensi

tinggi, namun memerlukan kontrol yang ketat untuk mencegah degradasi senyawa sensitif panas. Selain itu, supercritical fluid extraction (SFE) menggunakan CO₂ superkritis sebagai pelarut ramah lingkungan, terutama untuk senyawa nonpolar seperti minyak atsiri dan sterol, serta semakin diminati dalam konteks kimia hijau(Herrero, Cifuentes and Ibañez, 2006).

Setelah ekstraksi, ekstrak kasar umumnya masih mengandung campuran kompleks berbagai senyawa. Oleh karena itu, tahap fraksinasi dilakukan untuk memisahkan ekstrak berdasarkan perbedaan kepolaran atau sifat fisikokimia lainnya. Fraksinasi cair-cair menggunakan pelarut dengan kepolaran meningkat (misalnya *n*-heksana, etil asetat, dan *n*-butanol) merupakan pendekatan yang umum digunakan untuk mengelompokkan senyawa secara kasar sebelum pemisahan lebih lanjut(Harborne, 1998).

Pendekatan fraksinasi ini sangat penting dalam riset kimia farmasi karena memungkinkan hubungan yang lebih jelas antara fraksi tertentu dan aktivitas biologisnya. Konsep bioassay-guided fractionation, yaitu pemisahan bertahap yang dipandu oleh hasil uji biologis, banyak digunakan dalam penemuan kandidat obat dari bahan alam untuk meningkatkan efisiensi identifikasi senyawa aktif(Nazeam *et al.*, 2020).

Tahap pemurnian senyawa umumnya dilakukan menggunakan berbagai teknik kromatografi. Kromatografi lapis tipis (KLT) sering digunakan sebagai metode skrining awal untuk memantau keberhasilan pemisahan dan menentukan sistem eluen yang sesuai. Selanjutnya, kromatografi kolom digunakan untuk pemisahan dalam skala preparatif, sedangkan HPLC digunakan untuk pemurnian dengan resolusi tinggi dan reproduisibilitas yang baik(Hostettmann *et al.*, 2000).

Untuk senyawa volatil dan semi-volatil, pemisahan dan identifikasi sering dilakukan menggunakan GC-MS, sedangkan senyawa polar dan termolabil lebih sesuai dianalisis menggunakan LC-MS/MS. Kombinasi teknik kromatografi dan spektrometri massa memungkinkan penetapan struktur

senyawa secara lebih akurat dan menjadi standar dalam penelitian fitokimia modern(Wolfender *et al.*, 2018).

H. Standardisasi dan Pengendalian Mutu

Di Indonesia, standar keamanan dan mutu untuk obat bahan alam (termasuk obat tradisional, obat herbal terstandar, dan fitofarmaka) diatur dan dipandu oleh sejumlah peraturan dan pedoman BPOM yang saling melengkapi. Dokumen-dokumen kunci meliputi: Peraturan tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat Bahan Alam (Perka BPOM No. 25/2023), serta pedoman teknis pengkajian dan persiapan bahan baku/ekstrak. Selain itu, terdapat pedoman pelaksanaan CPOTB (Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik) dan dokumen terkait sertifikasi serta pedoman klaim. Semua persyaratan registrasi dan standar mutu wajib dijadikan acuan saat menyusun spesifikasi bahan baku dan dokumen pendukung pendaftaran(BPOM RI, 2023).

BPOM menetapkan bahwa standardisasi bahan baku obat bahan alam harus menjamin tiga aspek utama: (1) identitas dan keterlacakan (traceability) sumber bahan; (2) mutu kimia dan fisik (penetapan marker/assay, fingerprint, kadar air, densitas, dsb.); dan (3) keamanan (uji cemaran: logam berat, pestisida, mikotoksin, mikrobiologi, residu pelarut). Spesifikasi yang disusun harus dibuktikan dengan data analitik yang tervalidasi serta dokumentasi proses (batch record, voucher specimen, sertifikat analisis). Dokumen-dokumen registrasi harus menyertakan data ini sesuai format yang ditetapkan BPOM.

Berdasarkan pedoman BPOM dan praktik internasional, spesifikasi bahan baku (simplisia) dan ekstrak setidaknya harus mencakup:

1. Identitas

Penentuan nama botani (Latin, otoritas), nomor voucher herbarium, foto makroskopik/mikroskopik.

2. Parameter Fisik Dasar

Kadar air/kelembapan (loss on drying), kepadatan, granulometri (jika relevan).

3. Parameter Kimia

Assay kuantitatif untuk 1–3 *marker compounds* (senyawa penanda) yang relevan; profil fingerprint (HPLC/LC–MS atau GC–MS tergantung sifat kimia) untuk perbandingan antarbatch; Identifikasi/potensi senyawa lain bila relevan (mis. total fenol, total flavonoid sebagai parameter pendukung).

4. Parameter Keamanan/Cemaran

Logam berat (Pb, Cd, As, Hg) sesuai ambang BPOM/standar nasional; residu pestisida sesuai daftar prioritas; mikotoksin (aflatoksin jika relevan); bebas Salmonella; total plate count, *E. coli*, *Candida* sp. sesuai kriteria mikrobiologi; residual solvents (jika teknik ekstraksi menggunakan pelarut organik).

5. Parameter Organoleptik/Mikroskopik

Deskripsi warna, bau, tekstur, dan pemeriksaan mikroskopik struktur khas (jika simplisia).

DAFTAR PUSTAKA

- Atanasov, A.G. *et al.* (2015) "Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review," *Biotechnology advances*, 33(8), pp. 1582-1614.
- Azwanida, N.N. (2015) "A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation," *Med aromat plants*, 4(196), pp. 412-2167.
- Barnes, J. and Heinrich, M. (2004) *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. Churchill Livingstone.
- BPOM RI (2011) "Peraturan Badan pengawasan dan Makanan Nomor 29 Tahun 2023 Tentang Persyaratan Keamanan Dan Mutu Obat Bahan Alam," 44(8), pp. 1-16.
- BPOM RI (2023) "Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 25 Tahun 2023 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Registrasi Obat Bahan Alam."
- Buchanan, B.B., Gruissem, W. and Jones, R.L. (2015) *Biochemistry and molecular biology of plants*. John wiley & sons.
- Chemat, F., Vian, M.A. and Cravotto, G. (2012) "Green extraction of natural products: Concept and principles," *International journal of molecular sciences*, 13(7), pp. 8615-8627.
- Dai, J. and Mumper, R.J. (2010) "Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties," *Molecules*, 15(10), pp. 7313-7352.
- Dewick, P.M. (2002) *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons.
- Fenical, W. *et al.* (2009) "Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052).," *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(6), pp. 2175-2180. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.075>.
- Harborne, A.J. (1998) *Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis*. springer science & business media.

- Herrero, M., Cifuentes, A. and Ibañez, E. (2006) "Sub-and supercritical fluid extraction of functional ingredients from different natural sources: Plants, food-by-products, algae and microalgae: A review," *Food chemistry*, 98(1), pp. 136–148.
- Hostettmann, K. *et al.* (2000) "The potential of African plants as a source of drugs," *Current Organic Chemistry*, 4(10), pp. 973–1010.
- van Kesteren, C. *et al.* (2003) "Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin.," *Anti-cancer drugs*, 14(7), pp. 487–502. Available at: <https://doi.org/10.1097/00001813-200308000-00001>.
- Kumar, S. and Pandey, A.K. (2013) "Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview," *The scientific world journal*, 2013(1), p. 162750.
- Miljanich, G.P. (2004) "Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain.," *Current medicinal chemistry*, 11(23), pp. 3029–3040. Available at: <https://doi.org/10.2174/0929867043363884>.
- Muyumba, N.W. *et al.* (2021) "Quality control of herbal drugs and preparations: The methods of analysis, their relevance and applications," *Talanta Open*, 4, p. 100070.
- Nazeam, J.A. *et al.* (2020) "Bioassay-guided isolation of potential bioactive constituents from pomegranate agrifood by-product," *Food Chemistry*, 326, p. 126993.
- Newman, D.J. and Cragg, G.M. (2016) "Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014," *Journal of Natural Products*, 79(3), pp. 629–661. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>.
- Sasidharan, S. *et al.* (2011) "Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts," *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 8(1).

- Tu, Y. (2011) "The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine," *Nature medicine*, 17(10), pp. 1217–1220.
- Wani, M.C. *et al.* (1971) "Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*," *Journal of the American Chemical Society*, 93(9), pp. 2325–2327.
- Wolfender, J.-L. *et al.* (2018) "Accelerating metabolite identification in natural product research: toward an ideal combination of liquid chromatography–high-resolution tandem mass spectrometry and NMR profiling, in silico databases, and chemometrics," *Analytical Chemistry*, 91(1), pp. 704–742.
- World Health Organization (2011) *Quality control methods for herbal materials*. World Health Organization.

BAB 8

SINTESIS SENYAWA OBAT: PRINSIP DASAR SINTESIS DAN MODIFIKASI STRUKTUR SENYAWA

Dr. Ari Sartinah, S.Si., M.Sc.

A. Pendahuluan

Sintesis senyawa obat adalah proses rekayasa kimia untuk membentuk molekul bioaktif yang memiliki aktivitas terapeutik pada sistem biologis (Patrick, 2017). Molekul hasil sintesis dapat berupa molekul baru (*New Chemical Entity*), derivat obat yang berasal dari modifikasi struktur obat yang sudah ada, bentuk tidak aktif sementara (*Prodrug*), maupun molekul dengan struktur mirip untuk meningkatkan sifat tertentu (*Analog structural*) (Rautio, et.al., 2018; Hajnal, et.al., 2016; Fischer & Ganellin, 2010).

Berbagai tujuan sintesis senyawa obat dilakukan di antaranya untuk menghasilkan zat aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredients/API*) dengan struktur tertentu, memperoleh aktivitas farmakologis optimal, memperbaiki sifat fisikokimia (kelarutan, stabilitas, lipofilisitas), menurunkan toksisitas dan efek samping, sehingga dapat menghasilkan senyawa aktif yang aman dan efektif (Chaudhary, et.el., 2012).

B. Pendekatan dalam Sintesis Obat

Pendekatan dalam sintesis obat dapat berupa sintesis total, semisintesis, dan biosintesis (Zhang, et.el., 2023).

1. Sintesis Total

Sintesis total adalah proses pembuatan suatu senyawa kimia target secara penuh dari bahan awal sederhana,

biasanya senyawa anorganik atau molekul organik kecil yang mudah diperoleh, melalui serangkaian reaksi kimia terencana (Hayashi, 2020). Karakteristiknya adalah tidak menggunakan bahan alam sebagai kerangka utama, semua ikatan kimia pada molekul target dibentuk melalui reaksi sintetik, melibatkan banyak tahapan reaksi (*multistep synthesis*), dan memerlukan perencanaan retrosintetik yang matang. Contohnya: sintesis total ibuprofen dari senyawa isobutil benzene, melalui tahapan *Friedel–Crafts acylation*, *rearrangement* dan oksidasi, serta karboksilasi.

2. Semisintesis

Semisintesis adalah metode pembuatan senyawa dengan memodifikasi senyawa yang berasal dari alam (*natural product*) melalui reaksi kimia untuk menghasilkan turunan dengan sifat yang lebih baik (Silverman & Holladay, 2014). Pendekatan semisintesis memiliki karakteristik dengan tahapan reaksi lebih sedikit dibanding sintesis total. Contoh: sintesis aspirin dari asam salisilat.

Asam salisilat + anhidrida asetat → Aspirin + asam asetat

3. Biosintesis

Biosintesis adalah proses pembentukan senyawa kimia oleh sistem biologis, seperti mikroorganisme, tanaman, atau sel mamalia, melalui jalur metabolik yang dikatalisis oleh enzim. Beberapa karakteristik biosintesis yakni menggunakan enzim sebagai katalis, berlangsung dalam kondisi ringan (suhu dan pH fisiologis), dan stereoselektif. Biosintesis senyawa biasanya dilakukan untuk senyawa kompleks yang sulit dibuat secara kimia serta mendukung produksi skala besar melalui fermentasi. Beberapa kelebihan biosintesis dibandingkan dengan pendekatan sintesis lain adalah ramah lingkungan (*green chemistry*), spesifisitas tinggi, cocok untuk molekul besar dan kompleks. Namun, ada keterbatasan yang selalu menyertai biosintesis ini yakni waktu produksi relatif lama, sensitif terhadap kondisi biologis, memerlukan optimasi strain dan proses fermentasi.

Contoh: biosintesis Penisilin oleh *Penicillium chrysogenum* (Faber, 2018).

C. Prinsip-Prinsip Dasar dalam Sintesis Obat

Prinsip-prinsip dasar sintesis obat mencakup hubungan struktur-aktivitas, pemilihan reaksi, stereokimia, dan sifat fisikokimia. Prinsip ini menjadi fondasi utama dalam pengembangan dan produksi obat.

1. Hubungan Struktur-Aktivitas (*Structure-Activity Relationship/SAR*)

Prinsip SAR menyatakan bahwa struktur kimia senyawa menentukan aktivitas biologinya. Hal ini berkaitan dengan gugus fungsi esensial (*pharmacophore*), peran substituen terhadap potensi, pengaruh ukuran molekul, bentuk, dan polaritas, serta efek elektronik dan sterik. SAR menjadi dasar dalam optimasi kandidat obat dan perancangan analog senyawa (Silverman & Holladay, 2014).

2. Pemilihan Reaksi

Pemilihan reaksi dalam sintesis senyawa obat harus didasarkan pada sifat selektif, yield tinggi, reproduksi sel, aman dan ramah lingkungan. Jenis reaksi umum dalam sintesis obat di antaranya substitusi, adisi, eliminasi, oksidasi-reduksi, kondensasi, dan lain-lain (Carey & Sundberg, 2007).

3. Stereokimia

Sebagian besar molekul obat bersifat kiral, dimana pasangan enansiomer dapat memiliki efek farmakologis berbeda. Satu enansiomer aktif, yang lain tidak aktif atau toksik. Prinsip stereokimia meliputi kontrol pusat kiral, sintesis asimetris, dan resolusi enansiomer. Contoh: (S)-ibuprofen aktif sebagai antiinflamasi (aktif menghambat enzim COX), sedangkan (R)-ibuprofen hampir tidak aktif menghambat enzim COX.

4. Sifat Fisikokimia Senyawa Obat

Senyawa hasil sintesis harus memenuhi sifat fisikokimia tertentu yakni kelarutan memadai, stabilitas kimia dan fisik yang baik, lipofilisitas ($\log P/\log D$) dan berat molekul sesuai. Prinsip ini berhubungan dengan formulasi obat yang mempengaruhi bioavailabilitas molekul obat di dalam tubuh (Martin et al., 2011).

D. Modifikasi Struktur Senyawa

Modifikasi struktur senyawa obat adalah upaya terencana untuk mengubah bentuk kimia atau fisikokimia suatu obat tanpa menghilangkan aktivitas farmakologinya, dengan tujuan meningkatkan kelarutan, memperbaiki stabilitas, mengoptimalkan bioavailabilitas, mengurangi toksisitas, serta memperbaiki sifat proses dan formulasi. Secara umum, modifikasi struktur dapat dilakukan melalui reaksi kimia klasik (larutan), reaksi padatan, dan reaksi enzimatis (Yao et al., 2017).

1. Reaksi Kimia Klasik (Reaksi Larutan)

Reaksi kimia klasik/reaksi larutan adalah reaksi organik konvensional yang berlangsung dalam fase larutan, menggunakan pelarut organik atau air, dengan mekanisme reaksi yang sudah mapan (Nicolaou & Sorensen, 1996). Dalam konteks modifikasi struktur senyawa obat, reaksi ini digunakan untuk mengubah gugus fungsi, memodifikasi sifat fisikokimia, dan meningkatkan aktivitas, selektivitas, dan stabilitas obat.

Jenis-jenis reaksi kimia klasik yang umum dalam modifikasi struktur adalah:

a. Reaksi Substitusi

Reaksi substitusi digunakan untuk mengganti suatu gugus fungsi dengan gugus fungsi lain, seperti substitusi nukleofilik (SN_1 , SN_2), halogenasi, alkoksilasi. Contoh: penggantian $-OH$ menjadi $-Cl$ untuk meningkatkan lipofilisitas. Hal ini berdampak pada perubahan fisikokimia seperti perubahan pK_a .

b. Reaksi Adisi

Reaksi adisi umumnya terjadi pada ikatan rangkap ($C=C$, $C=O$), seperti hidrogenasi, dan adisi nukleofilik pada karbonil. Contoh: hidrogenasi steroid untuk meningkatkan stabilitas metabolik.

c. Reaksi Eliminasi

Reaksi eliminasi menghasilkan ikatan rangkap baru. Contoh: dehidrasi alkohol menjadi alkena, eliminasi asam halida dari alkil halida.

d. Reaksi Oksidasi dan Reduksi

Reaksi ini sangat penting dalam transformasi gugus fungsi. Contoh: oksidasi alkohol menjadi aldehyd/keton, nitro menjadi amina, reduksi keton menjadi alkohol.

e. Reaksi Esterifikasi dan Amidasi

Reaksi ini sangat umum dalam *prodrug design*. Contoh: reaksi asam karboksilat dan alkohol menghasilkan ester, reaksi asam karboksilat dan amina menghasilkan amida. Hal ini berdampak pada peningkatan kelarutan, absorpsi, dan mengontrol pelepasan obat. Contoh: Aspirin (ester dari asam salisilat), prodrug amoksisilin.

f. Reaksi Alkilasi dan Asilasi

Pada reaksi ini terjadi gugus alkil atau asil. Contoh: N-alkilasi amina, O-asilasi fenol. Hal ini berdampak pada peningkatan lipofilisitas dan mengubah afinitas reseptor.

2. Reaksi Padatan

Reaksi padatan merupakan pendekatan modifikasi struktur dengan tidak mengubah struktur kovalen obat tetapi mampu memperbaiki sifat fisikokimia (Byrn, et.al., 2017). Reaksi padatan terjadi melalui interaksi intermolekul seperti ikatan ionik, ikatan hidrogen, dan gaya van der Waals (Moore & Readman, 2025). Proses ini bersifat ramah lingkungan dan efisien (Nugrahani, 2021). Pada umumnya senyawa obat memiliki bentuk dan karakter kristalin, kelarutan rendah, dan mengalami masalah polimorfisme. Reaksi padatan memungkinkan perbaikan sifat obat tanpa mengubah

struktur kovalen utama. Pendekatan ini sangat penting dalam pengembangan obat tahap lanjut dan teknologi farmasi.

Jenis modifikasi struktur melalui reaksi padatan seperti pembentukan garam, pembentukan persenyawaan netral (kokristal), polimorfisme, dan amorfisasi.

a. Pembentukan Garam

Merupakan modifikasi ionik dalam fase padat. Contoh: natrium diklofenak natrium, metformin HCl.

b. Pembentukan Persenyawaan Netral/Kokristal

Modifikasi non-kovalen (ikatan hidrogen) dengan Contoh: Kokristal kafein-asam oksalat, kokristal karbamazepin-sakarin.

c. Polimorfisme

Perubahan susunan molekul dalam kisi kristal

Contoh: Ritonavir (bentuk I metastabil dan mudah larut dalam air, bentuk II lebih stabil dan kurang larut dalam air).

E. Analisis Produk

Analisis produk sintesis dan modifikasi struktur merupakan tahap krusial dalam pengembangan senyawa kimia, khususnya senyawa obat. Keberhasilan suatu reaksi sintesis atau modifikasi senyawa tidak hanya ditentukan oleh terbentuknya produk, tetapi juga oleh kemurnian, struktur kimia, fase padatan, stabilitas, dan aktivitas biologis produk tersebut. Oleh karena itu, analisis produk sintesis atau modifikasi senyawa menjadi penghubung penting antara tahap sintesis dan tahap evaluasi farmasetik (Grant, 2022).

Dalam konteks kimia farmasi, analisis produk sintesis berfungsi untuk:

1. Memastikan identitas dan struktur senyawa hasil sintesis
2. Menentukan tingkat kemurnian produk
3. Mengidentifikasi pengotor atau produk samping
4. Mengevaluasi sifat fisikokimia dan padatan
5. Mendukung studi Struktur-Aktivitas (SAR)

Secara umum, analisis produk sintesis bertujuan untuk mengonfirmasi bahwa reaksi sintesis menghasilkan senyawa target, menilai efisiensi reaksi melalui rendemen, menentukan kemurnian kimia dan fisik, mengkaji stabilitas dan karakter padatan, dan menyediakan data ilmiah untuk pengembangan obat lebih lanjut.

1. Analisis Awal Produk Sintesis

a. Evaluasi Fisik

Evaluasi fisik memberikan indikasi awal adanya reaksi atau terbentuknya produk baru. Parameter yang diamati meliputi bentuk fisik (padat, cair, minyak), warna, kejernihan, dan bau.

b. Rendemen

Rendemen merupakan indikator kuantitatif keberhasilan reaksi sintesis. Rendemen rendah dapat disebabkan oleh reaksi tidak sempurna, produk samping dominan, dan kehilangan selama pemurnian.

2. Analisis Kemurnian Produk

a. Titik Leleh

Pengukuran titik leleh digunakan untuk senyawa padat. Dimana rentang titik leleh sempit ($< 2^{\circ}\text{C}$) menunjukkan kemurnian yang tinggi.

b. Kromatografi

Kromatografi seperti KLT, HPLC, dan GC digunakan untuk memantau reaksi, mengevaluasi kemurnian, dan membandingkan dengan standar. Parameter utamanya adalah nilai R_f dan intensitas bercak (KLT), atau nilai R_t dan luas area puncak (HPLC dan GC).

3. Analisis Struktur Kimia

a. Spektroskopi UV-Vis

Digunakan untuk mengidentifikasi sistem terkonjugasi, kromofor aromatik, dan perubahan struktur elektronik.

b. Spektroskopi Inframerah (FTIR)

FTIR digunakan untuk konfirmasi gugus fungsi utama, seperti: $-\text{OH}$, $-\text{NH}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{N}$.

c. Spektroskopi NMR

^1H -NMR dan ^{13}C -NMR merupakan metode utama konfirmasi struktur yang dapat menganalisis jumlah dan posisi sinyal, integrasi proton, pola kopling, dan lingkungan karbon.

d. Spektrometri Massa

Memberikan informasi tentang berat molekul, pola fragmentasi, dan konfirmasi rumus molekul.

4. Analisis Padatan

a. Powder X-ray Diffractometry (PXRD)

Identifikasi fase kristal, dan deteksi polimorf

b. Analisis Termal

DSC: titik leleh, fase transisi.

TGA: kandungan air/solven, stabilitas termal

5. Analisis Stabilitas

Stabilitas senyawa diuji terhadap suhu, cahaya, pH, oksidasi.

Analisis degradasi umumnya dilakukan menggunakan HPLC *stability-indicating method*.

DAFTAR PUSTAKA

- Byrn, S.R., Zografi, G. and Chen, X.S., 2017. *Solid-state properties of pharmaceutical materials*. John Wiley & Sons.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V.K., Khosa, R.L. and Partapur, M.U., 2012. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *J Adv Pharm Educ Res*, 2(1), pp.32-67.
- Faber, K. (2018) *Biotransformations in Organic Chemistry*. 7th edn. Cham: Springer.
- Fischer, J. and Ganellin, C.R., 2010. Analogue-based drug discovery. *Chemistry International--Newsmagazine for IUPAC*, 32(4), pp.12-15.
- Grant, G.A., 2002. Evaluation of the synthetic product. *Synthetic peptides: a user's guide*, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, pp.220-291.
- Hajnal, K., Gabriel, H., Aura, R., Erzsébet, V. and Blanka, S.S., 2016. Prodrug strategy in drug development. *Acta Medica Marisiensis*, 62(3), pp.356-362.
- Hayashi, Y., 2020. Time economy in total synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(1), pp.1-23.
- Martin, A., Sinko, P.J. and Singh, Y. (2011) *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moore, E.A. and Readman, J., 2025. *Solid state chemistry: an introduction*. CRC press.
- Nicolaou, K.C. and Sorensen, E.J. (1996) *Classics in Total Synthesis*. Weinheim: VCH Publishers.
- Nugrahani, I., 2021. Sustainable Pharmaceutical Preparation Methods and Solid-state Analysis Supporting Green Pharmacy. *Current Pharmaceutical Analysis*, 17(8), pp.969-982.

- Patrick, G.L. (2017) *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 6th edn. Oxford: Oxford University Press.
- Rautio, J., Meanwell, N.A., Di, L. and Hageman, M.J. (2018) Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(8), pp. 559–587.
- Silverman, R.B. and Holladay, M.W. (2014) *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 3rd edn. Amsterdam: Academic Press.
- Yao, H., Liu, J., Xu, S., Zhu, Z. and Xu, J., 2017. The structural modification of natural products for novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 12(2), pp.121-140.
- Zhang, S., Ye, T., Liu, Y., Hou, G., Wang, Q., Zhao, F., Li, F. and Meng, Q., 2023. Research advances in clinical applications, anticancer mechanism, total chemical synthesis, semi-synthesis and biosynthesis of paclitaxel. *Molecules*, 28(22), p.7517.

BAB 9

ISOLASI SENYAWA BIOAKTIF: METODE ISOLASI BAHAN OBAT DARI SUMBER ALAM

Marius Agung Sasmita Jati, S.Si, M.Sc.

A. Pendahuluan: Sumber Alam sebagai Sumber Obat

Sumber alam telah memainkan peran fundamental dalam perkembangan terapi medis sejak peradaban kuno. Bahan alam, baik dari tanaman, mikroba, maupun hewan, menyediakan keragaman struktur kimia yang sulit ditiru secara sintetis, sehingga menjadi inspirasi utama dalam penemuan obat modern (Harvey, 2008). Banyak obat yang sekarang digunakan dalam praktik klinis berasal dari metabolit sekunder organisme, seperti morfin dari *Papaver somniferum* dan artemisinin dari *Artemisia annua*. Keanekaragaman hayati yang melimpah menjadikan alam sebagai reservoir molekul bioaktif yang terus dieksplorasi untuk menemukan kandidat obat baru.

Senyawa alami memiliki kompleksitas struktur yang memungkinkan interaksi selektif dengan target biologis tertentu. Hal ini memberikan keunggulan kompetitif dibandingkan molekul sintetis yang biasanya lebih sederhana secara struktural (Lahlou, 2013). Kompleksitas stereokimia, keberadaan gugus fungsi unik, dan variasi pola substitusi dalam senyawa alam menjadi alasan mengapa penelitian terhadap bahan alam tetap relevan hingga saat ini. Selain itu, struktur alami sering kali memberikan arah bagi modifikasi kimia lebih lanjut dalam upaya meningkatkan potensi atau mengurangi toksisitas.

Dalam dua dekade terakhir, pendekatan *natural product drug discovery* mengalami pembaruan dengan dukungan teknologi modern seperti metabolomik, bioinformatika, dan dereplikasi. Kemampuan mengidentifikasi senyawa dalam campuran kompleks tanpa perlu isolasi lengkap telah mempercepat proses skrining (Wolfender et al., 2019). Teknologi kromatografi dan spektrometri massa juga meningkatkan sensitivitas deteksi senyawa minor yang sebelumnya sulit ditemukan dalam sampel alami.

Walaupun kemajuan teknologi sintetis sempat menggeser perhatian dari bahan alam pada tahun 1990-an, banyak perusahaan farmasi kini kembali melihat sumber alam sebagai bidang yang menjanjikan. Hal ini karena penurunan laju penemuan obat baru dari pustaka senyawa sintetis yang relatif homogen (Newman & Cragg, 2020). Dengan demikian, pendekatan eksplorasi senyawa alami dianggap sebagai strategi penting untuk mengatasi stagnasi dalam pipeline penemuan obat.

Selain sebagai inspirasi molekul baru, bahan alam sering digunakan sebagai *lead compound* yang kemudian dimodifikasi melalui pendekatan semisintesis. Contohnya adalah paclitaxel, yang produksinya tidak lagi bergantung pada kulit pohon *Taxus brevifolia*, tetapi menggunakan prekursor dari spesies lain yang lebih mudah dibudidayakan (Kingston, 2008). Ini menunjukkan bahwa penelitian bahan alam tetap adaptif sesuai kebutuhan industri farmasi dan keberlanjutan sumber daya alam.

B. Prinsip Dasar Isolasi Senyawa Bioaktif

Isolasi senyawa bioaktif pada dasarnya adalah upaya memisahkan komponen kimia yang bermanfaat dari campuran kompleks di alam. Prinsip ini mirip dengan ketika seseorang membuat kopi di pagi hari: air panas melarutkan komponen yang diinginkan, seperti kafein dan senyawa aromatik, sementara ampasnya tertinggal. Proses sederhana tersebut pada dasarnya merepresentasikan prinsip dasar ekstraksi—memanfaatkan perbedaan kelarutan untuk memperoleh

senyawa tertentu (S. D. Sarker & Nahar, 2012). Dalam konteks bahan obat, prosesnya tentu jauh lebih kompleks, tetapi fondasinya tetap sama: memahami bagaimana sifat fisik-kimia suatu senyawa berperan dalam perpindahan fase.

Perbedaan polaritas merupakan aspek mendasar dalam isolasi senyawa alam. Polaritas menentukan pelarut apa yang paling cocok untuk menarik senyawa tertentu dari jaringan tanaman atau kultur mikroba. Contohnya, minyak atsiri dari daun jeruk atau serai lebih mudah larut dalam pelarut nonpolar seperti n-heksana, sedangkan flavonoid dari teh hijau akan lebih larut dalam etanol atau air (Harborne, 1998). Fenomena ini mirip ketika kita melihat minyak dan air dalam satu wadah—keduanya tidak bercampur karena sifat polaritasnya berbeda. Prinsip sederhana ini menjadi dasar pemilihan pelarut dalam teknik isolasi modern.

Selain polaritas, stabilitas senyawa bioaktif juga menjadi pertimbangan penting. Banyak senyawa alami sensitif terhadap panas, cahaya, atau pH ekstrem sehingga harus ditangani dengan hati-hati. Sebagai contoh, vitamin C yang biasa ditemukan pada jeruk mudah teroksidasi jika terkena udara atau suhu tinggi, sehingga proses isolasinya harus dilakukan dalam kondisi terkontrol (WHO, 2018). Sifat mudah rusak ini membuat peneliti perlu merancang metode yang tidak hanya efisien, tetapi juga menjaga integritas senyawa target agar tidak mengalami degradasi.

Teknik isolasi umumnya dilakukan secara bertahap, dimulai dari ekstraksi kasar, kemudian diikuti fraksinasi, dan terakhir pemurnian. Untuk menggambarkan secara analogi, proses ini mirip dengan memilah sampah rumah tangga. Awalnya, semua jenis sampah bercampur—serupa dengan ekstrak kasar. Setelah itu, sampah dipilah berdasarkan jenis seperti plastik, organik, atau kertas, sama seperti proses fraksinasi berdasarkan polaritas pelarut. Tahap terakhir adalah pemisahan yang lebih rinci, seperti memilah jenis plastik tertentu, yang sepadan dengan pemurnian menggunakan teknik seperti kromatografi (S. D. Sarker & Nahar, 2012).

Kromatografi adalah teknik yang paling banyak digunakan karena mampu memisahkan senyawa yang jumlahnya sangat kecil sekalipun. Prinsipnya mirip dengan fenomena tinta spidol yang menyebar berbeda warna ketika kertas tisu terkena air. Setiap komponen warna bergerak pada kecepatan berbeda sesuai afinitasnya terhadap fase diam dan fase gerak, menghasilkan pola pemisahan yang jelas (Harborne, 1998). Dalam laboratorium, konsep ini diterapkan pada berbagai skala, dari kromatografi lapis tipis (TLC) yang sering digunakan mahasiswa hingga HPLC preparatif yang digunakan industri farmasi.

Pemilihan metode isolasi tidak hanya ditentukan oleh sifat senyawa, tetapi juga oleh tujuan akhir penelitian. Misalnya, jika peneliti hanya ingin mengetahui apakah ekstrak kunyit mengandung kurkumin, teknik sederhana seperti TLC sudah cukup. Namun, jika kurkumin ingin digunakan sebagai standar analisis atau bahan baku penelitian lanjutan, maka dibutuhkan pemurnian tingkat tinggi menggunakan kromatografi kolom atau HPLC (Dewick, 2009). Dengan demikian, memahami tujuan penelitian dapat menghemat waktu, biaya, dan sumber daya laboratorium.

Pada akhirnya, prinsip dasar isolasi senyawa bioaktif sangat relevan dalam kehidupan sehari-hari karena banyak produk yang kita konsumsi berasal dari proses isolasi semacam ini. Ekstraksi minyak kayu putih, pemisahan kafein dari kopi untuk produk *decaf*, atau pembuatan minyak atsiri untuk aromaterapi merupakan contoh nyata aplikasi prinsip isolasi dalam industri (Martins et al., 2023). Dengan memahami dasar-dasar ini, mahasiswa farmasi dapat melihat bahwa isolasi bukan hanya teknik laboratorium yang kompleks, tetapi proses logis yang berakar pada fenomena sederhana yang sering mereka jumpai.

1. Karakteristik Fisikokimia Senyawa Bioaktif

Karakteristik fisikokimia senyawa bioaktif merupakan faktor utama yang menentukan keberhasilan proses isolasi. Setiap senyawa memiliki sifat khas seperti berat molekul,

polaritas, titik leleh, dan kestabilan kimia. Sifat-sifat ini memengaruhi bagaimana senyawa berinteraksi dengan pelarut maupun fase pemisah lainnya (Dewick, 2009).

Berat molekul senyawa memengaruhi kecepatan difusi dan migrasi selama proses pemisahan. Senyawa dengan berat molekul kecil cenderung lebih mudah bergerak dalam sistem kromatografi dibandingkan senyawa besar seperti saponin atau glikosida kompleks. Oleh karena itu, teknik pemisahan harus disesuaikan dengan ukuran molekul senyawa target (Snyder et al., 2010).

Stabilitas kimia senyawa bioaktif juga harus diperhatikan karena beberapa senyawa mudah terdegradasi oleh panas, cahaya, atau oksigen. Contohnya, senyawa fenolik tertentu dapat mengalami oksidasi jika terpapar udara dalam waktu lama. Oleh karena itu, proses isolasi sering dilakukan pada suhu rendah dan dalam kondisi terlindung dari cahaya (WHO, 2018).

Pemahaman karakteristik fisikokimia senyawa bioaktif memungkinkan peneliti merancang metode isolasi yang rasional dan efisien. Tanpa pemahaman ini, pemilihan metode dan kondisi kerja cenderung bersifat coba-coba dan berisiko merusak senyawa target. Oleh karena itu, karakteristik fisikokimia merupakan fondasi utama dalam isolasi senyawa alam.

2. Konsep Polaritas dalam Isolasi Senyawa

Polaritas merupakan konsep fundamental yang menjelaskan distribusi muatan listrik dalam suatu molekul. Senyawa polar memiliki perbedaan muatan yang signifikan, sedangkan senyawa nonpolar memiliki distribusi muatan yang relatif merata. Konsep ini sangat berpengaruh dalam proses isolasi karena menentukan interaksi senyawa dengan pelarut dan fase pemisah (Snyder et al., 2010).

Dalam praktik isolasi, polaritas digunakan sebagai dasar pemilihan pelarut. Pelarut polar seperti air dan metanol cenderung melarutkan senyawa polar, sedangkan pelarut nonpolar seperti n-heksana melarutkan senyawa nonpolar.

Contoh sederhana dapat dilihat pada minyak goreng yang tidak bercampur dengan air, menunjukkan perbedaan polaritas yang jelas (Harborne, 1998).

Konsep polaritas juga dimanfaatkan dalam fraksinasi bertingkat. Ekstrak kasar dapat dipartisi menggunakan pelarut dengan polaritas meningkat secara bertahap. Teknik ini membantu memisahkan kelompok senyawa secara sistematis dan mengurangi kompleksitas ekstrak sebelum pemurnian lanjutan (Dewick, 2009).

Dalam kromatografi, polaritas menentukan kekuatan interaksi senyawa dengan fase diam. Senyawa polar akan lebih kuat berinteraksi dengan fase diam polar seperti silika gel, sehingga bergerak lebih lambat dibandingkan senyawa nonpolar. Prinsip ini dimanfaatkan untuk mencapai pemisahan yang efektif (S. D. Sarker & Nahar, 2012).

Dengan memahami konsep polaritas, mahasiswa dapat memprediksi perilaku senyawa selama proses isolasi. Kemampuan ini sangat penting untuk mengoptimalkan kondisi pemisahan dan menghindari kesalahan eksperimental. Oleh karena itu, polaritas merupakan konsep kunci dalam seluruh tahapan isolasi senyawa bioaktif.

3. Kelarutan dan Pemilihan Pelarut

Kelarutan adalah kemampuan suatu senyawa untuk larut dalam pelarut tertentu pada kondisi tertentu. Faktor ini sangat menentukan keberhasilan ekstraksi dan fraksinasi. Pelarut yang tidak sesuai dapat menyebabkan senyawa target tidak terekstraksi secara optimal (Harborne, 1998).

Pemilihan pelarut harus mempertimbangkan polaritas, toksisitas, titik didih, dan kemudahan penguapan. Dalam praktik laboratorium farmasi, etanol sering dipilih karena relatif aman, mudah menguap, dan mampu melarutkan berbagai senyawa bioaktif. Selain itu, etanol juga diterima secara regulatori untuk bahan obat (WHO, 2018).

Air merupakan pelarut paling umum dan murah, tetapi memiliki keterbatasan dalam melarutkan senyawa nonpolar. Oleh karena itu, air sering dikombinasikan dengan

alkohol untuk meningkatkan kemampuan ekstraksi. Contohnya, infusa dan dekokta dalam pengobatan tradisional memanfaatkan prinsip kelarutan senyawa polar dalam air panas (Fabricant & Farnsworth, 2001).

Pelarut nonpolar seperti n-heksana digunakan untuk mengekstraksi lipid, klorofil, dan minyak atsiri. Pemilihan pelarut ini penting untuk menghilangkan senyawa pengganggu sebelum isolasi senyawa target yang lebih polar. Strategi ini sering digunakan dalam tahap awal fraksinasi (Dewick, 2009).

Dengan demikian, pemilihan pelarut bukan hanya masalah teknis, tetapi juga strategi ilmiah. Pemilihan pelarut yang tepat dapat meningkatkan efisiensi isolasi, menjaga stabilitas senyawa, dan menghemat sumber daya. Oleh karena itu, pemahaman konsep kelarutan menjadi kompetensi dasar bagi mahasiswa farmasi.

4. Stabilitas Senyawa dan Faktor Degradasi

Stabilitas senyawa bioaktif mengacu pada kemampuan senyawa mempertahankan struktur kimianya selama proses isolasi. Banyak senyawa alam bersifat labil dan mudah terdegradasi jika terpapar kondisi ekstrem. Oleh karena itu, stabilitas menjadi perhatian utama dalam perancangan metode isolasi .

Faktor suhu merupakan penyebab umum degradasi senyawa. Pemanasan berlebihan dapat merusak struktur senyawa termolabil seperti flavonoid dan vitamin. Contohnya, pemanasan berlebihan pada jus buah dapat menurunkan kadar vitamin C secara signifikan.

Cahaya juga dapat menyebabkan degradasi, terutama pada senyawa fotosensitif. Senyawa seperti klorofil dan beberapa alkaloid dapat mengalami perubahan struktur akibat paparan cahaya ultraviolet. Oleh karena itu, proses isolasi sering dilakukan menggunakan wadah gelap atau dalam kondisi minim cahaya.

pH lingkungan turut memengaruhi stabilitas senyawa. Senyawa tertentu stabil pada kondisi asam, tetapi mudah terdegradasi pada kondisi basa, atau sebaliknya. Pemilihan pH yang tepat selama ekstraksi dan pemurnian sangat penting untuk menjaga integritas senyawa target .

Memahami faktor-faktor degradasi membantu peneliti meminimalkan kehilangan senyawa selama isolasi. Dengan pengendalian suhu, cahaya, dan pH, kualitas hasil isolasi dapat ditingkatkan. Oleh karena itu, stabilitas senyawa harus selalu dipertimbangkan dalam setiap tahap isolasi.

5. Alur Umum Isolasi Senyawa Bioaktif

Alur isolasi senyawa bioaktif umumnya mengikuti tahapan sistematis yang dimulai dari persiapan bahan hingga karakterisasi senyawa. Setiap tahapan memiliki tujuan spesifik dan saling bergantung satu sama lain. Kesalahan pada tahap awal dapat berdampak pada keseluruhan proses isolasi.

Tahap pertama adalah persiapan bahan, yang meliputi pengeringan, penggilingan, dan penyimpanan. Tahap ini bertujuan meningkatkan luas permukaan bahan sehingga kontak dengan pelarut menjadi lebih optimal. Contohnya, bahan yang digiling halus akan menghasilkan ekstraksi yang lebih efisien dibandingkan bahan utuh.

Tahap berikutnya adalah ekstraksi untuk memperoleh ekstrak kasar. Ekstrak ini kemudian difraksinasi untuk menyederhanakan komposisi kimia. Fraksinasi membantu memfokuskan isolasi pada fraksi yang mengandung senyawa target atau aktivitas biologis tertentu.

Setelah fraksi yang diinginkan diperoleh, dilakukan pemurnian menggunakan teknik kromatografi. Proses ini dapat berlangsung berulang kali hingga diperoleh senyawa dengan kemurnian yang memadai. Pemantauan kemurnian biasanya dilakukan menggunakan TLC atau HPLC.

Tahap akhir adalah karakterisasi struktur dan evaluasi kemurnian senyawa hasil isolasi. Data spektroskopi digunakan untuk memastikan identitas senyawa. Dengan

mengikuti alur kerja yang sistematis, proses isolasi dapat dilakukan secara efisien dan menghasilkan data yang dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah.

C. Teknik Pengumpulan Tanaman Obat

Pengumpulan tanaman obat merupakan tahap awal yang sangat menentukan kualitas hasil isolasi senyawa bioaktif. Bahan alam yang dikoleksi akan menjadi sumber utama senyawa target, sehingga kesalahan pada tahap ini dapat berdampak pada seluruh proses penelitian. Pengumpulan yang tidak tepat dapat menyebabkan rendahnya kadar senyawa aktif atau bahkan hilangnya senyawa target (WHO, 2018).

Waktu pengumpulan tanaman berpengaruh signifikan terhadap kandungan metabolit sekunder. Beberapa senyawa bioaktif menunjukkan variasi kadar tergantung pada fase pertumbuhan, musim, dan waktu panen. Sebagai contoh, kandungan minyak atsiri pada daun serai atau kayu putih umumnya lebih tinggi pada pagi hari dibandingkan siang hari karena pengaruh suhu dan penguapan (Dewick, 2009).

Bagian tanaman yang dikoleksi juga harus ditentukan secara tepat sesuai tujuan penelitian. Senyawa bioaktif tertentu hanya terakumulasi pada bagian spesifik seperti daun, akar, rimpang, kulit batang, atau bunga (Harborne, 1998). Misalnya, alkaloid kina terdapat pada kulit batang *Cinchona*, sedangkan kurkumin dominan pada rimpang kunyit (*Curcuma longa*)

Teknik pengambilan bahan harus memperhatikan prinsip keberlanjutan dan etika lingkungan. Pengambilan tanaman secara berlebihan atau tanpa mempertimbangkan regenerasi dapat menyebabkan kerusakan ekosistem. Oleh karena itu, praktik *good collection practices* menganjurkan pengambilan bahan secukupnya serta menghindari spesies yang dilindungi.

Selain tanaman liar, bahan obat juga dapat diperoleh dari hasil budidaya. Budidaya tanaman obat memberikan keuntungan berupa kualitas bahan yang lebih beragam dan ketersediaan yang berkelanjutan. Dengan demikian, teknik

pengumpulan yang tepat merupakan fondasi penting dalam penelitian isolasi senyawa bioaktif.

1. Otentifikasi dan Herbarisasi

Otentikasi bahan tanaman bertujuan memastikan bahwa spesies yang digunakan benar secara taksonomi. Kesalahan identifikasi tanaman dapat menyebabkan hasil penelitian tidak valid atau bahkan berbahaya jika tanaman yang salah mengandung senyawa toksik. Oleh karena itu, otentikasi merupakan tahap wajib dalam penelitian bahan alam.

Otentikasi umumnya dilakukan melalui identifikasi morfologi oleh ahli botani atau dengan membandingkan ciri tanaman dengan literatur botani yang terpercaya. Karakteristik seperti bentuk daun, susunan bunga, warna batang, dan tipe akar menjadi parameter penting dalam proses ini. Pada tingkat lanjut, teknik molekuler seperti DNA barcoding juga mulai digunakan untuk meningkatkan akurasi identifikasi.

Herbarisasi merupakan proses pembuatan spesimen herbarium sebagai bukti fisik tanaman yang digunakan dalam penelitian. Spesimen ini dikeringkan, dipres, dan disimpan dengan label yang memuat informasi penting seperti nama lokal, lokasi pengambilan, tanggal, dan nama pengumpul. Herbarium berfungsi sebagai referensi permanen yang dapat ditelusuri kembali .

Keberadaan spesimen herbarium sangat penting untuk keperluan publikasi ilmiah. Banyak jurnal internasional mensyaratkan nomor voucher spesimen sebagai bukti validitas bahan tanaman. Tanpa dokumentasi herbarium yang baik, penelitian isolasi dapat diragukan keabsahannya (A. Sarker & Grift, 2021).

Dengan demikian, otentikasi dan herbarisasi bukan sekadar prosedur administratif, melainkan bagian integral dari metodologi ilmiah. Mahasiswa farmasi perlu memahami bahwa keakuratan identitas bahan alam merupakan dasar

dari keandalan hasil isolasi dan karakterisasi senyawa bioaktif.

2. Pasca Pemetikan

Penanganan pascapemetikan bertujuan menjaga kualitas bahan tanaman setelah dikoleksi hingga tahap pengolahan lebih lanjut. Setelah dipetik, jaringan tanaman masih mengalami aktivitas enzimatis yang dapat memengaruhi kandungan metabolit sekunder. Jika tidak ditangani dengan baik, senyawa bioaktif dapat mengalami degradasi atau perubahan struktur.

Pembersihan bahan merupakan langkah awal dalam penanganan pascapemetikan. Bahan tanaman biasanya dicuci untuk menghilangkan tanah, debu, dan kontaminan lain. Namun, pencucian harus dilakukan dengan cepat dan hati-hati agar tidak melarutkan senyawa aktif yang mudah larut dalam air.

Sortasi bahan juga penting untuk memisahkan bagian yang rusak, berjamur, atau terkontaminasi. Bagian tanaman yang mengalami kerusakan fisik atau biologis dapat menjadi sumber degradasi senyawa dan kontaminasi mikroba. Oleh karena itu, hanya bahan yang memenuhi kriteria kualitas yang digunakan dalam proses isolasi.

Transportasi bahan dari lokasi pengumpulan ke laboratorium harus dilakukan dengan memperhatikan kondisi lingkungan. Paparan panas berlebih dan sinar matahari langsung dapat menurunkan kualitas bahan. Penggunaan wadah tertutup dan berwarna gelap sering dianjurkan untuk melindungi bahan sensitif.

Penanganan pascapemetikan yang tepat membantu mempertahankan profil kimia bahan tanaman. Dengan menjaga kualitas bahan sejak awal, proses isolasi dapat berjalan lebih efisien dan menghasilkan senyawa bioaktif yang representatif dari kondisi alami tanaman.

3. Pembuatan Simplisia

Pengeringan bertujuan mengurangi kadar air bahan tanaman untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme dan aktivitas enzim yang dapat merusak senyawa bioaktif. Air yang tersisa dalam jaringan tanaman dapat mempercepat reaksi hidrolisis dan oksidasi. Oleh karena itu, pengeringan merupakan tahap penting sebelum proses isolasi.

Pengeringan alami dengan sinar matahari merupakan metode paling sederhana dan ekonomis. Namun, metode ini memiliki keterbatasan karena sulit dikontrol dan berisiko merusak senyawa fotosensitif. Senyawa seperti flavonoid dan minyak atsiri dapat mengalami penurunan kadar akibat paparan cahaya dan panas berlebih.

Pengeringan dengan oven memberikan kontrol suhu yang lebih baik dibandingkan pengeringan alami. Suhu rendah hingga sedang biasanya dipilih untuk menjaga stabilitas senyawa bioaktif. Metode ini banyak digunakan dalam penelitian laboratorium karena relatif cepat dan konsisten.

Freeze drying atau pengeringan beku merupakan metode yang paling efektif dalam mempertahankan kualitas senyawa bioaktif. Proses ini menghilangkan air melalui sublimasi pada suhu rendah, sehingga degradasi termal dapat diminimalkan. Meskipun mahal, metode ini sering digunakan untuk bahan yang sangat sensitif.

Pemilihan metode pengeringan harus disesuaikan dengan karakteristik bahan dan tujuan penelitian. Setiap metode memiliki kelebihan dan keterbatasan, sehingga pemahaman terhadap dampaknya terhadap senyawa bioaktif sangat penting bagi mahasiswa farmasi.

D. Ekstraksi Bahan Alam

Ekstraksi adalah proses awal yang menentukan dalam isolasi senyawa bioaktif dari bahan alam karena merupakan langkah pertama untuk memisahkan senyawa target dari matriks kompleks bahan mentah. Secara umum, ekstraksi

dilakukan dengan merendam bahan padat ke dalam pelarut yang sesuai untuk mengalirkan senyawa aktif ke fase cair sehingga siap diproses lebih lanjut (Andriani et al., 2019).

Prinsip dasar ekstraksi adalah pemindahan massa atau *mass transfer* dari fase padat ke fase cair berdasarkan perbedaan kelarutan dan afinitas senyawa terhadap pelarut tertentu. Artinya, ekstraksi memanfaatkan interaksi antara pelarut dan molekul target agar molekul tersebut keluar dari dinding sel dan larut ke dalam pelarut (Martins et al., 2023).

Kelangsungan proses ekstraksi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti ukuran partikel, rasio padat-pelarut, jenis pelarut, suhu, dan waktu ekstraksi. Ukuran partikel yang lebih kecil akan menghasilkan area permukaan yang lebih besar sehingga mempercepat perpindahan massa (Nugroho & Hartini, 2020).

Karena ekstraksi melibatkan pelarut dan panas, senyawa sensitif seperti flavonoid atau minyak atsiri dapat terdegradasi jika kondisi ekstraksi tidak tepat. Oleh karena itu, pemilihan metode ekstraksi sering menyeimbangkan kebutuhan efisiensi dengan pengendalian degradasi (Andriani et al., 2019).

Prinsip ekstraksi ini dapat diaplikasikan dalam berbagai metode, dari teknik konvensional seperti maserasi dan Soxhlet hingga teknologi modern seperti ekstraksi ultrasonik (*Ultrasonic-Assisted Extraction*) dan superkritis (*Supercritical Fluid Extraction*). Perbedaan tiap metode terletak pada mekanisme perpindahan massa dan energi yang digunakan untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi (Sekarsari et al., 2019).

1. Ekstraksi Konvensional

Metode ekstraksi konvensional menggunakan teknik sederhana dengan pelarut organik atau air, dan masih banyak digunakan dalam penelitian maupun praktikum karena peralatan dan prinsipnya yang mudah dipahami, diantaranya:

- a. Maserasi adalah teknik ekstraksi yang paling sederhana, dilakukan dengan merendam bahan dalam pelarut pada suhu kamar untuk jangka waktu tertentu sehingga pelarut

menembus jaringan tanaman dan melarutkan senyawa aktifnya (Luciana et al., 2024).

- b. Perkolasi merupakan variasi dari maserasi yang menggunakan aliran pelarut secara kontinyu dari atas ke bawah melalui bahan padat, sehingga kontak antara pelarut dan bahan lebih konsisten dan ekstraksi lebih efektif (Dewi, 2015).
- c. Ekstraksi Soxhlet dilakukan dengan sistem refluks dan kondensasi berulang, memungkinkan pelarut panas berkontak terus-menerus dengan bahan padat untuk memperoleh ekstrak yang lebih tuntas (Bisht et al., 2025).

Walaupun metode klasik ini mudah dan cocok untuk senyawa yang stabil terhadap panas, kelemahannya adalah waktu ekstraksi yang lama, konsumsi pelarut yang besar, dan risiko degradasi senyawa termolabil (Cao et al., 2025).

2. *Ultrasonic-Assisted Extraction (UAE)*

Ekstraksi ultrasonik (*Ultrasonic-Assisted Extraction - UAE*) menggunakan gelombang ultrasonik untuk meningkatkan efek perpindahan massa selama ekstraksi, sehingga dapat mempercepat proses dan meningkatkan rendemen senyawa aktif. Gelombang ultrasonik menghasilkan fenomena *kavitasi*, yaitu pembentukan gelembung uap dalam pelarut yang kemudian runtuh, menciptakan tekanan lokal yang dapat merusak dinding sel dan mempercepat pelepasan molekul target (ITB, 2018).

Metode UAE sering digunakan untuk ekstraksi antioksidan, flavonoid, dan senyawa lainnya dari daun atau buah karena memperpendek waktu ekstraksi dan mengurangi kebutuhan pelarut dibandingkan metode konvensional. Karena tidak terlalu bergantung pada suhu tinggi, UAE dapat menjaga integritas senyawa termolabil yang rentan rusak jika dipanaskan secara panjang dalam teknik ekstraksi klasik. Namun, optimasi parameter seperti frekuensi, waktu, dan tipe pelarut tetap diperlukan untuk mencapai hasil ekstraksi yang terbaik dalam setiap bahan hayati (Andriani et al., 2019).

3. *Microwave-Assisted Extraction (MAE)*

Ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro (*Microwave-Assisted Extraction – MAE*) memanfaatkan energi gelombang mikro untuk meningkatkan suhu dan tekanan di dalam jaringan bahan sehingga mempercepat ekstraksi senyawa aktif. Gelombang mikro bekerja dengan memutar molekul polar dalam pelarut dan jaringan sel, sehingga energi diteruskan secara efisien dan meningkatkan laju keluarnya senyawa target. Metode MAE sering menghasilkan rendemen yang lebih tinggi dalam waktu singkat dibandingkan maserasi atau Soxhlet karena efek pemanasan selektif dan peningkatan difusi massa. Keunggulan lain dari MAE adalah konsumsi pelarut yang lebih sedikit dan waktu pemrosesan yang sangat singkat, membuatnya menarik untuk aplikasi industrial maupun penelitian. Namun demikian, suhu panas yang dihasilkan harus dikontrol dengan baik karena terlalu tinggi dapat merusak senyawa sensitif yang sedang diisolasi (El Maaiden et al., 2022).

4. *Supercritical Fluid Extraction (SFE)*

Ekstraksi fluida superkritis (*Supercritical Fluid Extraction – SFE*) menggunakan fluida, biasanya CO₂, dalam kondisi superkritis yang berada di atas titik kritis suhu dan tekanan, sehingga memiliki sifat intermediate antara cair dan gas yang meningkatkan kemampuan pelarutnya. Dalam kondisi superkritis, fluida memiliki densitas tinggi dan viskositas rendah sehingga dapat menembus matriks padat lebih efisien dan mengekstraksi senyawa bioaktif dengan selektivitas tinggi. Keunggulan SFE adalah penggunaan pelarut yang aman (CO₂ bersifat inert dan tidak beracun), residu pelarut yang minimal, dan kemampuan menjaga struktur molekul senyawa yang termolabil (Usman et al., 2011).

E. Prinsip Umum Fraksinasi dan Pemurnian

Fraksinasi dan pemurnian merupakan tahapan lanjutan setelah proses ekstraksi yang bertujuan untuk memisahkan senyawa bioaktif dari campuran senyawa lain yang masih terdapat dalam ekstrak kasar. Pada tahap ini, ekstrak yang sebelumnya masih mengandung berbagai komponen kimia akan dipisahkan berdasarkan sifat fisikokimianya. Proses ini menjadi krusial karena senyawa bioaktif yang diinginkan umumnya berada dalam jumlah kecil dan bercampur dengan senyawa pengotor. Tanpa fraksinasi dan pemurnian yang tepat, identifikasi maupun pemanfaatan senyawa tersebut akan menghasilkan data yang tidak akurat. Oleh karena itu, tahapan ini memegang peran sentral dalam penelitian bahan alam dan pengembangan obat (S. D. Sarker & Nahar, 2012).

Prinsip dasar fraksinasi bertumpu pada perbedaan kelarutan, kepolaran, ukuran molekul, serta afinitas senyawa terhadap fase tertentu. Dalam praktiknya, prinsip ini memungkinkan pemisahan senyawa secara bertahap dari yang paling nonpolar hingga yang paling polar. Pendekatan bertahap ini penting karena pemisahan langsung senyawa murni dari ekstrak kasar umumnya sulit dilakukan. Dengan memecah ekstrak menjadi fraksi-fraksi yang lebih sederhana, proses pemurnian selanjutnya menjadi lebih efisien. Pendekatan ini juga mengurangi risiko kehilangan senyawa target selama proses pemisahan (Harborne, 1998).

Pemurnian bertujuan untuk memperoleh senyawa dengan tingkat kemurnian tinggi yang dapat digunakan untuk karakterisasi struktur, uji aktivitas biologis, atau sebagai bahan baku penelitian lanjutan. Pada tahap ini, teknik pemisahan yang lebih selektif dan presisi sangat dibutuhkan. Teknik seperti kromatografi kolom, kromatografi preparatif, dan HPLC sering digunakan untuk tujuan tersebut (Dewick, 2009). Pemurnian yang baik akan menghasilkan senyawa dengan profil kimia yang konsisten dan dapat direproduksi. Hal ini penting dalam konteks farmasi, di mana konsistensi mutu merupakan persyaratan utama.

Keberhasilan fraksinasi dan pemurnian sangat bergantung pada pemahaman karakteristik senyawa target. Informasi mengenai kepolaran, stabilitas, serta kemungkinan interaksi antar molekul akan membantu dalam pemilihan metode yang tepat. Kesalahan dalam pemilihan metode dapat menyebabkan senyawa target ikut terbuang atau mengalami degradasi (S. D. Sarker & Nahar, 2012). Oleh karena itu, tahapan ini menuntut ketelitian serta pemahaman teori yang kuat. Mahasiswa farmasi perlu memahami bahwa fraksinasi bukan sekadar prosedur teknis, tetapi proses ilmiah yang berbasis pada prinsip kimia.

Dalam konteks pembelajaran, fraksinasi dan pemurnian juga berfungsi sebagai sarana untuk melatih kemampuan analisis dan pemecahan masalah. Mahasiswa dituntut untuk merancang strategi pemisahan berdasarkan data eksperimen yang diperoleh. Proses ini mengajarkan pentingnya evaluasi hasil secara berkelanjutan dan penyesuaian metode bila diperlukan (Harborne, 1998). Dengan demikian, tahapan ini tidak hanya menghasilkan senyawa murni, tetapi juga mengembangkan kompetensi ilmiah mahasiswa. Kompetensi tersebut sangat relevan untuk penelitian farmasi dan industri bahan alam.

1. Fraksinasi Cair-Cair

Fraksinasi cair-cair merupakan metode pemisahan yang paling umum digunakan setelah ekstraksi kasar. Teknik ini memanfaatkan perbedaan kelarutan senyawa dalam dua pelarut yang tidak saling bercampur, biasanya pelarut polar dan nonpolar. Dengan metode ini, senyawa dalam ekstrak akan terdistribusi ke fase pelarut yang paling sesuai dengan sifat kepolarannya (S. D. Sarker & Nahar, 2012). Proses ini relatif sederhana dan dapat dilakukan dengan peralatan laboratorium dasar. Oleh karena itu, fraksinasi cair-cair sering menjadi tahap awal pemisahan dalam penelitian bahan alam.

Prinsip distribusi senyawa dalam fraksinasi cair-cair mengikuti hukum distribusi Nernst. Menurut prinsip ini, senyawa akan membagi dirinya antara dua fase berdasarkan koefisien partisi tertentu. Semakin besar afinitas senyawa terhadap suatu pelarut, semakin besar pula konsentrasi senyawa tersebut dalam fase tersebut. Prinsip ini memungkinkan pemisahan senyawa secara selektif dengan memilih pasangan pelarut yang tepat. Pemahaman prinsip ini penting untuk mengoptimalkan hasil fraksinasi.

Dalam praktik, fraksinasi cair-cair sering dilakukan secara bertingkat menggunakan beberapa pelarut dengan kepolaran meningkat. Sebagai contoh, ekstrak etanol dapat dipartisi menggunakan n-heksana, etil asetat, dan air. Setiap fraksi akan mengandung kelompok senyawa yang berbeda berdasarkan kepolarannya. Pendekatan ini menghasilkan fraksi yang lebih sederhana dibandingkan ekstrak awal. Dengan demikian, proses pemurnian lanjutan menjadi lebih terarah dan efisien.

Keunggulan utama fraksinasi cair-cair adalah kemudahannya serta kemampuannya untuk menangani jumlah sampel yang relatif besar. Selain itu, metode ini tidak memerlukan peralatan mahal atau teknologi kompleks. Namun, kelemahannya terletak pada selektivitas yang masih terbatas, sehingga fraksi yang dihasilkan belum sepenuhnya murni. Oleh karena itu, fraksinasi cair-cair umumnya dikombinasikan dengan metode pemurnian lain. Kombinasi ini bertujuan untuk mencapai tingkat kemurnian yang lebih tinggi.

Dalam pembelajaran farmasi, fraksinasi cair-cair memberikan pemahaman praktis tentang konsep kepolaran dan distribusi senyawa. Mahasiswa dapat secara langsung mengamati perbedaan warna, bau, atau viskositas antar fraksi yang dihasilkan. Pengalaman ini membantu mengaitkan teori kimia fisik dengan praktik laboratorium. Selain itu, metode ini juga melatih keterampilan dasar kerja laboratorium seperti penggunaan corong pisah.

Keterampilan tersebut sangat penting bagi calon tenaga kefarmasian.

2. Isolasi dan Pemurnian Menggunakan Kromatografi Kolom

Kromatografi kolom merupakan teknik pemurnian yang sangat penting dalam isolasi senyawa bioaktif. Metode ini memanfaatkan perbedaan afinitas senyawa terhadap fase diam dan fase gerak. Senyawa yang memiliki interaksi lebih kuat dengan fase diam akan bergerak lebih lambat dibandingkan senyawa lainnya (S. D. Sarker & Nahar, 2012). Akibatnya, senyawa dalam campuran dapat terpisah sepanjang kolom. Teknik ini banyak digunakan karena fleksibel dan dapat disesuaikan dengan berbagai jenis senyawa.

Fase diam yang umum digunakan dalam kromatografi kolom adalah silika gel dan alumina. Kedua bahan ini memiliki permukaan aktif yang mampu berinteraksi dengan senyawa melalui ikatan hidrogen dan gaya van der Waals. Pemilihan fase diam sangat mempengaruhi efektivitas pemisahan. Selain itu, ukuran partikel fase diam juga berperan dalam resolusi pemisahan. Oleh karena itu, pemilihan fase diam harus dilakukan secara cermat sesuai karakteristik senyawa target.

Fase gerak dalam kromatografi kolom biasanya berupa campuran pelarut dengan kepolaran tertentu. Pelarut ini berfungsi membawa senyawa melalui kolom dan memfasilitasi pemisahan. Sistem elusi dapat dilakukan secara isokratik atau gradien untuk meningkatkan efisiensi pemisahan. Elusi gradien memungkinkan pemisahan senyawa dengan rentang kepolaran yang luas. Teknik ini sangat berguna untuk memurnikan senyawa kompleks dari fraksi bahan alam.

Keunggulan kromatografi kolom adalah kemampuannya menghasilkan senyawa dengan tingkat kemurnian yang cukup tinggi. Metode ini juga relatif mudah dimodifikasi sesuai kebutuhan penelitian. Namun, kromatografi kolom membutuhkan waktu dan pelarut dalam

jumlah cukup besar. Selain itu, keterampilan teknis sangat diperlukan agar pemisahan berlangsung optimal. Kesalahan dalam pengemasan kolom atau pemilihan eluen dapat menurunkan kualitas hasil.

Dalam pendidikan farmasi, kromatografi kolom menjadi sarana penting untuk memahami prinsip pemisahan modern. Mahasiswa dilatih untuk merancang sistem elusi, memantau pemisahan, dan mengevaluasi hasil fraksi. Proses ini mengajarkan ketelitian, kesabaran, dan kemampuan analisis data. Keterampilan tersebut sangat relevan dalam penelitian obat dan industri farmasi. Dengan demikian, kromatografi kolom memiliki nilai edukatif dan aplikatif yang tinggi.

3. Isolasi Lanjut Menggunakan HPLC

Pemurnian lanjut diperlukan ketika senyawa target harus diperoleh dengan tingkat kemurnian sangat tinggi. Pada tahap ini, kromatografi preparatif dan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) sering digunakan. Teknik ini menawarkan resolusi pemisahan yang jauh lebih baik dibandingkan kromatografi konvensional (S. D. Sarker & Nahar, 2012). Dengan metode ini, senyawa dapat dipisahkan meskipun memiliki struktur yang sangat mirip. Oleh karena itu, pemurnian lanjut sangat penting dalam penelitian farmasi tingkat lanjut.

Kromatografi preparatif merupakan pengembangan dari kromatografi analitik yang difokuskan pada pemurnian senyawa dalam jumlah lebih besar. Teknik ini menggunakan kolom berukuran besar dan sistem elusi yang terkontrol. Tujuan utamanya adalah memperoleh senyawa murni yang dapat dikumpulkan dan digunakan kembali. Kromatografi preparatif sering digunakan sebelum tahap karakterisasi struktur. Metode ini menjembatani skala laboratorium dan kebutuhan penelitian lanjutan.

HPLC merupakan teknik pemurnian yang sangat presisi dan efisien. Sistem ini bekerja dengan tekanan tinggi sehingga memungkinkan pemisahan yang cepat dan tajam.

Detektor HPLC juga memungkinkan pemantauan senyawa secara real time. Keunggulan ini menjadikan HPLC sebagai standar emas dalam pemurnian senyawa farmasi. Namun, penggunaannya memerlukan peralatan mahal dan keahlian khusus (Snyder et al., 2010).

Keakuratan dan reproduktibilitas HPLC sangat mendukung analisis kualitas senyawa bioaktif. Senyawa yang dihasilkan dapat digunakan sebagai standar analisis atau untuk uji farmakologi lanjutan. Selain itu, HPLC memungkinkan pemisahan senyawa dalam jumlah sangat kecil dengan kemurnian tinggi. Hal ini sangat penting dalam penelitian yang membutuhkan validasi struktur molekul. Oleh karena itu, HPLC menjadi teknik esensial dalam pengembangan obat modern.

Dalam konteks pendidikan, pengenalan kromatografi preparatif dan HPLC memberikan wawasan tentang teknologi pemisahan modern. Mahasiswa dapat memahami perbedaan antara teknik konvensional dan instrumen canggih. Pengetahuan ini mempersiapkan mahasiswa menghadapi dunia penelitian dan industri farmasi. Selain itu, pemahaman prinsip HPLC juga membantu dalam analisis mutu obat. Dengan demikian, pemurnian lanjut memiliki peran strategis dalam kurikulum farmasi.

F. Uji Fitokimia

Uji fitokimia pendahuluan merupakan langkah awal untuk mengidentifikasi kelas-kelas senyawa bioaktif dalam ekstrak atau fraksi sebelum dilakukan karakterisasi struktur lanjutan. Uji ini menggunakan reaksi kimia spesifik untuk mengamati perubahan warna atau endapan yang menunjukkan keberadaan golongan senyawa tertentu seperti alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, atau steroid. Hasil uji fitokimia memberikan informasi kualitatif tentang senyawa yang ada sehingga memandu peneliti dalam menentukan teknik spektroskopi yang paling relevan untuk analisis lanjutan (Harborne, 1998). Dengan demikian, uji fitokimia membantu

menyaring kemungkinan struktur sebelum menggunakan instrumen yang lebih kompleks. Misalnya, reaksi dengan Mayer atau Dragendorff dapat menunjukkan adanya alkaloid berdasarkan terbentuknya endapan berwarna.

Uji fitokimia penting karena mudah dilakukan di laboratorium dengan peralatan sederhana, sehingga dapat menghemat waktu dan biaya sebelum analisis instrumental. Uji-uji ini bisa memberikan indikasi awal bahwa fraksi tertentu kaya terhadap senyawa fenolik atau flavonoid yang umumnya menunjukkan aktivitas antioksidan. Hasilnya sering berupa perubahan warna khas yang dapat langsung diamati, misalnya warna merah atau ungu pada uji flavonoid. Informasi kualitatif ini sangat berguna sebagai “screening” awal sebelum dilanjutkan dengan karakterisasi struktur yang lebih detail. Hal ini membuat uji fitokimia menjadi tahap wajib dalam penelitian isolasi senyawa alam.

Selain memberikan indikasi adanya kelompok senyawa tertentu, uji fitokimia juga membantu dalam seleksi fraksi yang akan dianalisis lebih lanjut menggunakan spektroskopi atau teknik kromatografi canggih. Misalnya, fraksi yang positif mengandung flavonoid akan dipilih untuk analisis UV-Vis yang sesuai dengan sifat kromofor senyawa aromatik. Sebaliknya, fraksi yang mengandung saponin atau steroid mungkin memerlukan pendekatan berbeda dalam pemisahan maupun karakterisasinya. Dengan uji fitokimia, proses isolasi menjadi terarah dan efisien, mengurangi risiko penggunaan alat spektroskopi yang tidak diperlukan. Tahapan ini juga memperkenalkan mahasiswa pada teknik dasar identifikasi senyawa alami.

Uji fitokimia juga dapat digunakan untuk mengevaluasi perubahan komposisi senyawa selama proses isolasi, misalnya sebelum dan sesudah fraksinasi. Perubahan profil senyawa pada fraksi tertentu dapat memberikan informasi apakah proses pemisahan berhasil memfokuskan komponen yang diinginkan. Hal ini memungkinkan peneliti menilai efisiensi fraksinasi dan menentukan apakah pemurnian lebih lanjut diperlukan. Oleh

karena itu, uji fitokimia merupakan alat evaluasi praktis yang memiliki nilai pedagogis dan praktis dalam buku ajar farmasi. Mahasiswa didorong untuk memahami interpretasi hasil uji sebagai bagian dari proses karakterisasi awal.

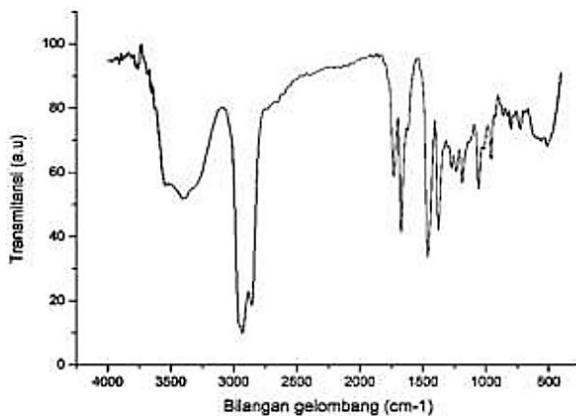
Walaupun uji fitokimia bersifat kualitatif dan tidak mampu menghitung kadar senyawa, informasi yang dihasilkannya tetap esensial dalam tahapan awal karakterisasi. Uji ini memberikan gambaran kasar yang dapat memandu strategi analisis lebih lanjut seperti penggunaan UV-Vis, FT-IR, NMR, atau MS. Sebagai contoh, hasil positif pada uji flavonoid membuat peneliti memprioritaskan teknik yang mampu mengidentifikasi sistem aromatik dan gugus fungsi fenolik. Uji fitokimia pendahuluan juga berfungsi sebagai pembelajaran praktis pertama mahasiswa dalam mengenali struktur kimia berdasarkan reaksi kimia sederhana (Harborne, 1998).

1. Analisis Spektrofotometri UV-Vis dan IR

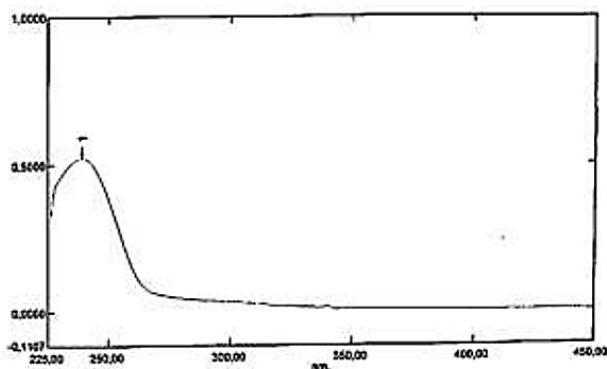
Spektrofotometri UV-Vis adalah teknik yang memanfaatkan absorpsi radiasi ultraviolet dan visible oleh molekul untuk mengidentifikasi keberadaan kromofor tertentu dalam senyawa bioaktif. Ketika molekul menyerap energi pada panjang gelombang tertentu, elektron berpindah dari tingkat energi dasar ke tingkat energi yang lebih tinggi, yang terekam sebagai puncak dalam spektrum UV-Vis (Dwisaksana & Tukiran, 2021). Data spektrum ini memberikan petunjuk awal tentang jenis sistem terkonjugasi atau gugus aromatik dalam molekul.

Selain UV-Vis, spektroskopi inframerah (IR) sangat berguna dalam mengenali gugus fungsi utama pada senyawa bioaktif. Teknik FT-IR menentukan frekuensi vibrasi spesifik dari ikatan-ikatan kimia, yang direpresentasikan sebagai pita serapan dalam spektrum. Sebagai contoh, pita serapan kuat di sekitar 3400 cm^{-1} dapat menunjukkan gugus OH, sedangkan puncak di sekitar 1700 cm^{-1} biasanya berkaitan dengan gugus karbonil. Dengan demikian, IR membantu memperjelas keberadaan gugus fungsional yang berbeda

dalam struktur molekul. Gambar spektra IR dan UV ditunjukkan aplikasinya di Gambar 9.1 dan 9.2



Gambar 9.1 Spektra IR untuk Analisis Isolat
(Dwisaksana & Tukiran, 2021)



Gambar 9.2 Spektra UV untuk Analisi Isolat
(Dwisaksana & Tukiran, 2021)

Kombinasi data dari UV-Vis dan IR sering digunakan untuk memperkuat interpretasi awal struktur molekul hasil isolasi. Sementara UV-Vis menunjukkan pola absorpsi dari sistem terkonjugasi, IR mengkonfirmasi keberadaan gugus fungsional seperti OH, C=O, atau CH aromatik. Penelitian karakterisasi senyawa bioaktif dari kulit batang *Sonneratia alba* menunjukkan penggunaan kedua teknik ini secara bersamaan untuk mengidentifikasi sistem aromatik dan

gugus spesifiknya. Integrasi data dari kedua teknik ini membuat identifikasi struktur lebih akurat dibanding hanya satu teknik saja.

2. Spektroskopi NMR (^1H dan ^{13}C)

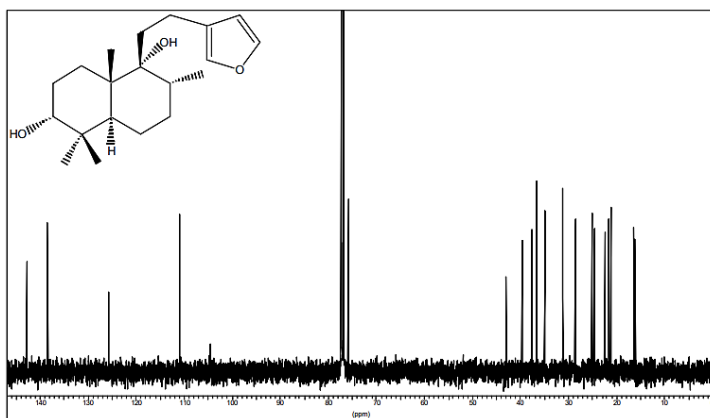
Spektroskopi resonansi magnetik inti (Nuclear Magnetic Resonance / NMR) adalah teknik utama untuk menentukan struktur molekul organik karena memberikan informasi tentang lingkungan atom hidrogen (^1H) dan karbon (^{13}C) dalam suatu senyawa. Ketika nukleus seperti ^1H atau ^{13}C ditempatkan dalam medan magnet kuat dan dipaparkan pada frekuensi radio, nukleus tersebut menyerap energi pada kondisi resonansi yang spesifik, yang direkam sebagai puncak dalam spektrum NMR. Pola puncak ini mencerminkan jumlah, tipe, dan lingkungan kimia masing-masing atom dalam molekul, sehingga sangat membantu dalam memperjelas kerangka struktur molekul.

Spektrum ^1H -NMR memberikan informasi tentang jumlah proton yang berbeda secara kimia dalam molekul serta keterhubungannya melalui *splitting pattern* (pembelahan puncak). Data ini memungkinkan peneliti untuk menyimpulkan hubungan antar atom dalam struktur yang kompleks, termasuk posisi substituen pada cincin aromatik atau rantai karbon alifatik. Spektrum ^{13}C -NMR melengkapi informasi ini dengan memberikan pola resonansi masing-masing atom karbon, sehingga membantu menentukan kerangka karbon molekul secara keseluruhan. Kombinasi ^1H dan ^{13}C -NMR menjadi sangat penting dalam elucidasi struktur molekul alami.

Dalam praktik karakterisasi senyawa bioaktif, NMR sering digunakan setelah teknik awal seperti UV-Vis dan IR menunjukkan indikasi gugus fungsi serta sistem terkonjugasi. Karena NMR memberikan detail lebih dalam mengenai struktur molekul, teknik ini mampu membedakan isomer struktural yang tidak bisa dipisahkan hanya dengan UV-Vis atau IR. Interpretasi data NMR memerlukan pemahaman teori magnetik inti, termasuk konsep *chemical*

shift dan *coupling constants*, sehingga mahasiswa perlu dibimbing dalam interpretasi spektra NMR (de Albuquerque et al., 2023).

Peralatan NMR relatif mahal dan membutuhkan persiapan sampel yang lebih teliti dibandingkan UV-Vis atau IR. Sampel harus larut dalam pelarut deuteri seperti CDCl_3 atau DMSO-d_6 untuk menghasilkan spektrum yang bersih tanpa gangguan dari proton pelarut. Selain itu, teknik lanjutan seperti 2D-NMR (COSY, HSQC) dapat digunakan untuk memperjelas hubungan antar atom dalam molekul kompleks. Namun demikian, NMR tetap menjadi teknik wajib dalam elucidasi struktur karena kemampuannya memberikan gambaran lengkap tentang kerangka molekul. Gambar 9.3 memperlihatkan kegunaan Spektra ^{13}C -NMR untuk analisis isolat



Gambar 9.3 Spektra ^{13}C -NMR untuk Analisis Isolat
(Tesso, 2005)

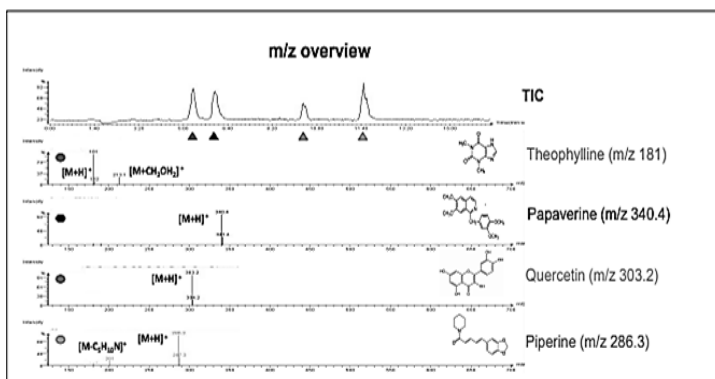
Pemahaman dan interpretasi NMR merupakan kompetensi lanjutan yang sangat penting bagi mahasiswa farmasi, terutama dalam penelitian isolasi senyawa bioaktif. Penguasaan teknik ini memungkinkan mahasiswa tidak hanya mengenali gugus fungsi, tetapi juga menentukan struktur lengkap molekul. Selain itu, keterampilan interpretasi NMR dapat diterapkan pada penelitian

antioksidan, alkaloid, flavonoid, serta senyawa farmasi lainnya. Sebagai teknik inti dalam karakterisasi struktur, NMR memperluas kemampuan analitis mahasiswa secara signifikan.

3. Spektrometri Massa (MS)

Spektrometri massa (MS) merupakan teknik analisis kuat yang digunakan untuk menentukan **berat molekul (massa molar)** serta memberikan informasi tentang **fragmen molekul** yang membantu menentukan struktur senyawa hasil isolasi. Teknik ini memanfaatkan proses ionisasi sampel sehingga menghasilkan ion-ion bermuatan yang kemudian dipisahkan berdasarkan rasio massa terhadap muatan ($mass/charge - m/z$) di dalam massa analyzer [turn0search24]. Data m/z dari fragmen ion memberikan petunjuk tentang kerangka molekul dan bagian struktur spesifik molekul bioaktif.

Salah satu aplikasi umum MS dalam isolasi bahan alam adalah kombinasi dengan teknik pemisahan seperti kromatografi cair *High Performance Liquid Chromatography* yang menghasilkan LC-MS atau tandem LC-MS/MS. Dalam LC-MS, senyawa yang telah dipisahkan secara kromatografi diionisasi kemudian dianalisis oleh spektrometer massa untuk mendapatkan spektrum massa yang sangat informatif. Kombinasi ini efektif untuk mengidentifikasi senyawa yang memiliki berat molekul serupa tetapi berbeda struktur, serta memberikan informasi kuantitatif sekaligus kualitatif. Gambar 9.4 menunjukkan kegunaan dari MS untuk analisis isolat bahan alam



Gambar 9.4 Spektra MS untuk Analisis Isolat Bahan Alam
(Azzollini et al., 2013)

Spektrum massa dapat menunjukkan puncak utama yang merupakan ion molekul (*molecular ion peak*) yang mewakili berat molekul senyawa asli sebelum mengalami fragmentasi. Selain itu, fragmen-fragmen yang terbentuk selama ionisasi memberikan wawasan tentang potongan struktural molekul. Dengan membandingkan pola fragmen dengan basis data spektrum standar, peneliti dapat mengidentifikasi kemungkinan struktur molekul target atau bahkan mengetahui gugus fungsi yang ada. Teknik ini memberikan kekayaan informasi struktural yang tidak tersedia di teknik lain seperti UV-Vis atau IR.

MS sangat sensitif dan selektif sehingga mampu mendeteksi senyawa dalam jumlah sangat kecil, yang sangat berguna ketika isolat yang diperoleh dalam jumlah minim. Selain itu, LC-MS juga dapat memberikan informasi tentang senyawa minor dalam campuran kompleks yang mungkin sulit diidentifikasi tanpa pemisahan terlebih dahulu. Penggunaan MS membantu memastikan bahwa struktur yang diusulkan berdasarkan data spektroskopi lainnya konsisten dengan data berat molekul dan fragmen yang terdeteksi.

Ketika dikombinasikan dengan teknik lain seperti NMR dan IR, data MS dapat memperkuat deduksi struktur yang dilakukan peneliti. Mahasiswa yang mempelajari teknik

ini akan memahami bagaimana menggabungkan berbagai jenis data eksperimental untuk mendapatkan gambaran struktur molekul yang komprehensif. Karena kompleksitas dan kekayaan informasinya, MS menjadi teknik karakterisasi lanjutan yang sangat penting dalam penelitian isolasi dan elusidasi struktur senyawa biologis.

G. Elusidasi Struktur Senyawa Hasil Isolat

Penentuan struktur senyawa hasil isolasi merupakan proses integratif yang menggabungkan data dari berbagai teknik karakterisasi seperti uji fitokimia, UV-Vis, IR, NMR, dan MS. Setiap teknik memberikan potongan informasi tertentu yang kemudian ditafsirkan bersama untuk merumuskan struktur molekul lengkap. Misalnya, UV-Vis dapat menunjukkan adanya sistem terkonjugasi, IR menunjukkan gugus fungsi, NMR menunjukkan lingkungan atom, dan MS menunjukkan berat molekul serta fragmentasinya. Dengan pendekatan holistik, peneliti dapat memperkecil kemungkinan struktur yang salah dan meningkatkan akurasi identifikasi.

Proses penentuan struktur biasanya dimulai dari informasi dasar seperti berat molekul dari MS dan gugus fungsi dari IR. Selanjutnya, detail hubungan antar atom diungkap oleh spektrum NMR. Data-data ini kemudian dibandingkan dengan literatur atau basis data spektral untuk struktur yang telah diketahui. Dalam beberapa kasus, teknik lain seperti kristalografi sinar-X dapat digunakan untuk mengkonfirmasi struktur tiga dimensi secara definitif jika kristal senyawa tersedia. Hal ini menunjukkan bahwa karakterisasi struktur bukanlah satu langkah, tetapi rangkaian analisis yang lengkap.

Penentuan struktur yang akurat sangat penting karena struktur molekul menentukan aktivitas biologis dan sifat farmakologis senyawa. Kesalahan dalam menentukan struktur dapat mengarah pada interpretasi aktivitas biologis yang salah atau kegagalan dalam pengembangan terapeutik. Oleh karena itu, mahasiswa farmasi perlu menguasai cara mengintegrasikan berbagai data teknik karakterisasi dengan benar. Analisis

terintegrasi ini juga membantu dalam proses modifikasi struktur untuk meningkatkan aktivitas atau mengurangi toksisitas (Azzollini et al., 2013; Harborne, 1998; S. D. Sarker & Nahar, 2012; Snyder et al., 2010).

Dalam praktik penelitian, penentuan struktur sering dilakukan dengan bantuan perangkat lunak yang dapat memprediksi spektrum NMR atau MS berdasarkan struktur hipotetik. Perangkat lunak ini mempermudah interpretasi data dan mempercepat proses identifikasi struktur yang benar. Namun demikian, pemahaman dasar mengenai bagaimana spektrum dihasilkan tetap penting agar mahasiswa tidak bergantung sepenuhnya pada perangkat lunak. Kesadaran akan prinsip dasar spektroskopi memungkinkan interpretasi yang lebih kritis dan akurat.

Akhirnya, kemampuan menentukan struktur molekul merupakan kompetensi inti dalam penelitian isolasi bahan alam. Mahasiswa yang mampu mengintegrasikan berbagai data karakterisasi akan mampu menyelesaikan studi kasus yang kompleks serta berkontribusi pada pengembangan obat baru. Selain itu, kemampuan ini menjadi dasar bagi penelitian lanjutan seperti sintesis semi-alami atau optimasi derivatif senyawa bioaktif. Dengan demikian, penentuan struktur merupakan puncak dari rangkaian teknik isolasi dan karakterisasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Andriani, M., Permana, I. G. M., & Widarta, I. W. R. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Aktivitas Antioksidan dengan Metode Ultrasonic Assisted Extraction (UAE). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 8(3), 330–340.
- Azzollini, A., Ferreira, E., Bohni, N., Guillarme, D., & Wolfender, J. (2013). Mass spectrometry guided purification for efficient isolation of natural products at semi- and preparative scale. *Universite de Geneve*, 79(13), 205320. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1352104>
- Bisht, A., Sahu, S. C., Kumar, A., Maqsood, S., Barwant, M. M., & Jaiswal, S. G. (2025). Recent advances in conventional and innovative extraction techniques for recovery of high-added value compounds for food additives and nutraceutical. *Food Physics*, 2(November 2024).
- Cao, S., Liang, J., Chen, M., Xu, C., Wang, X., Qiu, L., Zhao, X., & Hu, W. (2025). Comparative analysis of extraction technologies for plant extracts and absolutes. *Frontiers in Chemistry*, 13(March), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1536590>
- de Albuquerque, A. C. F., Martorano, L. H., & dos Santos, F. M. (2023). Are we still chasing molecules that were never there? The role of quantum chemical simulations of NMR parameters in structural reassignment of natural products. *Frontiers in Natural Products*, 2(January), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fntpr.2023.1321043>
- Dewi, S. R. (2015). *TEKNIK BIOSEPARASI “ EKSTRAKSI .”* https://www.academia.edu/28545915/Teknik_Bioseparasi_Ekstraksi
- Dewick, P. M. (2009). Medicinal Natural Products : A Biosynthetic Approach. In *John Wiley & Sons Ltd.* <https://doi.org/10.1111/j.2042-7166.1998.tb00828.x>

- Dwisaksana, A., & Tukiran, T. (2021). EKSTRAK DIKLOROMETANA KULIT BATANG TUMBUHAN JAMBU SEMARANG (SYZYGIUM SAMARANGENSE) UV-VIS SPECTROSCOPY ANALYSIS AND FTIR COMPOUNDS OF ISOLATED COMPOUND FROM DICHLOROMETHANE EXTRACT OF SYZYGIUM SAMARANGENSE Andryan Dwisaksana * dan Tukiran Jurusan Kimia. *UNESA Journal of Chemistry*, 10(2), 121–127.
- El Maaiden, E., Bouzroud, S., Nasser, B., Moustaid, K., El Mouttaqi, A., Ibourki, M., Boukcim, H., Hirich, A., Kouisni, L., & El Kharrassi, Y. (2022). A Comparative Study between Conventional and Advanced Extraction Techniques: Pharmaceutical and Cosmetic Properties of Plant Extracts. *Molecules*, 27(7).
<https://doi.org/10.3390/molecules27072074>
- Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2001). The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environmental Health Perspectives*, 109(SUPPL. 1), 69–75.
<https://doi.org/10.1289/ehp.01109s169>
- Harborne, A. . (1998). *Harborne, J.B. (1998) Textbook of Phytochemical Methods. A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*. 317.
- Harvey, A. L. (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 13(19–20), 894–901.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.07.004>
- ITB. (2018). *KULIAH TAMU: MARTHA TILAAR AND EXTRACTION TECHNOLOGY*. Institut Teknologi Bandung.
<https://rh.sith.itb.ac.id/2018/10/25/kuliah-tamu-martha-tilaar-and-extraction-technology>
- Kingston, D. G. I. (2008). A natural love of natural products. *Journal of Organic Chemistry*, 73(11), 3975–3984.
<https://doi.org/10.1021/jo800239a>

- Lahlou, M. (2013). The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 04(03), 17–31. <https://doi.org/10.4236/pp.2013.43a003>
- Luciana, L., apt. Gusti Ayu Made Ratih K.R.D., Renny Septiani Mokodongan, M.Si apt. Saddam Husein, M.Farm apt. Yusnita, M. S., Dr. Apt. Nutrisia Aquariushinta Sayuti., M.Sc Elvie R. Rindengan, S.Si., M.Farm., Apt apt. Sheila Meitania Utami, M. S., Rilyn Novita Maramis, S.Pd, S.Si, M.Si, Apt Evelina Maria Nahor, S.Pd, S.Si, M.Si, Apt Dr. apt. Rida Evalina Tarigan, S.Farm., M. S., apt. Lidia Klorida Br Barus, S.Farm., M.Farm apt. Sri Handayani Gurning, S.Farm., M.Farm Dr. Rima Hayati, S.Si, M.Si, Apt Dr. Liya Fitriyana, S. TP., M., & Djois Sugiaty Rintjap, S.Pd, S.Si, M.Si, Apt Yos Banne, S.Si., M.Sc., A. (2024). Fitokimia dan Farmakognosi. In *Media Pustaka Indo* (p. 214).
- Martins, R., Barbosa, A., Advinha, B., Sales, H., Pontes, R., & Nunes, J. (2023). Green Extraction Techniques of Bioactive Compounds: A State-of-the-Art Review. *Processes*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/pr11082255>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Nugroho, L. H., & Hartini, Y. S. (2020). Farmakognosi Tumbuhan Obat : Kajian Spesifik Genus Piper. In *Gadjah Mada University Press*.
- Sarker, A., & Grift, T. E. (2021). Bioactive properties and potential applications of Aloe vera gel edible coating on fresh and minimally processed fruits and vegetables: A review. *Journal of Food Measurement and Characterization*. <https://doi.org/10.1007/s11694-020-00802-9>
- Sarker, S. D., & Nahar, L. (2012). Natural Product Isolation. In *Humana Press*. Humana Press.

- Sekarsari, S., Widarta, I. W. R., & Jambe, A. A. G. N. A. (2019). PENGARUH SUHU DAN WAKTU EKSTRAKSI DENGAN GELOMBANG ULTRASONIK TERHADAP AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* L.). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 8(3), 267. <https://doi.org/10.24843/itepa.2019.v08.i03.p05>
- Snyder, L. R., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2010). Introduction to modern liquid chromatography. In *John Wiley & Sons Ltd*. <https://doi.org/10.1093/jaoac/58.1.169>
- Tesso, H. (2005). Dissertation : Isolation and Structure Elucidation of Natural Products from Plants. In *University of Hamburg Institute of Organic Chemistry* (Issue March).
- Usman, M., Nakagawa, M., & Cheng, S. (2011). Green extraction techniques: For high-quality natural products. In *Green Extraction Techniques for Bioactive Natural Products | Encyclopedia.pub and*.
- WHO. (2018). Quality control methods for medicinal plant materials. World Health Organization Geneva. In *World Health Organization*.
- Wolfender, J. L., Nuzillard, J. M., Van Der Hooft, J. J. J., Renault, J. H., & Bertrand, S. (2019). Accelerating Metabolite Identification in Natural Product Research: Toward an Ideal Combination of Liquid Chromatography-High-Resolution Tandem Mass Spectrometry and NMR Profiling, in Silico Databases, and Chemometrics. *Analytical Chemistry*, 91(1), 704–742. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05112>

BAB 10 | SPEKTROFOTOMETRI

Aptika Oktaviana Trisna Dewi, M.Si

A. Pendahuluan

Warna merupakan salah satu parameter visual yang dapat dimanfaatkan untuk mengenali keberadaan suatu objek. Dalam kajian analisis spektrokimia, identifikasi dan karakterisasi spesies kimia dilakukan dengan memanfaatkan spektrum radiasi elektromagnetik (Tabel 10.1) serta mempelajari bagaimana radiasi tersebut berinteraksi dengan materi. Hubungan antara energi dan radiasi elektromagnetik dijelaskan melalui Persamaan Planck, yang menyatakan bahwa energi foton (E) sebanding dengan frekuensinya (ν), dengan konstanta kesebandingan berupa tetapan Planck (h) sebesar $6,624 \times 10^{-27}$ erg-detik, sehingga dirumuskan sebagai

$$E = h\nu$$

Setiap foton membawa energi tertentu yang mampu memicu perubahan atau transisi tingkat energi pada atom maupun molekul. Karena setiap spesies kimia memiliki susunan tingkat energi yang khas, maka proses transisi energinya pun berbeda satu sama lain. Perbedaan ini menghasilkan pola serapan atau emisi radiasi yang spesifik terhadap frekuensi tertentu. Pola tersebut membentuk spektrum karakteristik yang dapat digunakan sebagai dasar dalam proses identifikasi dan analisis spesies kimia (Ali *et al.*, 2024).

Tabel 10.1 Radiasi Elektromagnetik

Panjang gelombang (nm) 3,3 x	Bilangan gelombang (cm⁻¹) 3,3 x	Frekuensi (Hz)	Jenis Radiasi	Jenis Spektroskopi
10 ⁻¹¹	10 ¹⁰	10 ²¹	Sinar-γ	Emisi Sinar-γ
10 ⁻⁹	10 ⁸	10 ¹⁹	Sinar-x	Absorpsi/emisi sinar-x
10 ⁻⁷	10 ⁶	10 ¹⁷	UV	Absorpsi UV
10 ⁻⁵	10 ⁴	10 ¹⁵	Tampak	Absorpsi/emisi pendar fluor
10 ⁻³	10 ²	10 ¹³	Infra merah (IR)	Absorpsi IR/Raman
10 ⁻¹	10	10 ¹¹	Gel. Mikro	Absorpsi gel. mikro (ESR)
10 ¹	10 ⁻²	10 ⁹	Radio	NMR
10 ³	10 ⁻⁴	10 ⁷		

B. Prinsip Kerja Spektrofotometri

Prinsip utama dalam analisis spektrofotometri didasarkan pada terjadinya interaksi antara radiasi elektromagnetik dengan spesies kimia. Ketika suatu materi berinteraksi dengan gelombang elektromagnetik, berbagai informasi mengenai sifat fisika dan kimia spesies tersebut dapat diperoleh. Interaksi radiasi dengan materi dapat berlangsung dalam bentuk pemantulan (refleksi), pembiasan (refraksi), serta pembelokan atau penyebaran gelombang (difraksi). Selain itu, mekanisme interaksi radiasi dengan sampel dapat terjadi melalui penyerapan energi (absorpsi), pemancaran cahaya (emisi), pemendaran (luminisensi), maupun penghamburan radiasi (scattering), yang semuanya bergantung pada karakteristik spesies kimia yang dianalisis.

1. Absorpsi

Apabila suatu berkas radiasi elektromagnetik dilewatkan melalui sampel kimia, sebagian dari energi radiasi tersebut akan diserap oleh atom atau molekul di dalam sampel. Proses penyerapan ini menyebabkan terjadinya perpindahan energi ke partikel penyusun sampel, sehingga elektron mengalami eksitasi dari tingkat energi yang lebih rendah menuju tingkat energi yang lebih tinggi. Analisis terhadap radiasi yang diserap pada frekuensi atau panjang gelombang tertentu menghasilkan spektrum absorpsi, yang menggambarkan hubungan antara panjang gelombang dan besar absorbansi. Spektrum ini menjadi dasar penting dalam identifikasi serta analisis kuantitatif suatu sampel.

Absorpsi dapat terjadi pada tingkat atom maupun molekul. Pada absorpsi atom, elektron dalam atom tereksitasi ke tingkat energi yang lebih tinggi, khususnya pada daerah ultraviolet dan tampak, yang umumnya melibatkan transisi elektron valensi. Spektrum absorpsi atom biasanya ditandai oleh puncak-puncak sempit. Sebaliknya, pada absorpsi molekul, terutama molekul poliatom dalam fase terkondensasi, energi yang diserap merupakan gabungan dari energi elektronik, vibrasi, dan rotasi. Spektrum molekul di daerah UV-Vis umumnya berbentuk pita serapan pada rentang panjang gelombang tertentu dan sering berkaitan dengan transisi elektronik.

Transisi vibrasi murni umumnya hanya dapat diamati pada daerah inframerah, karena energi radiasi pada daerah ini tidak cukup untuk menimbulkan transisi elektronik. Selain itu, absorpsi juga dapat dipengaruhi oleh keberadaan medan magnet terinduksi. Ketika inti atom atau elektron diekspos pada medan magnet, terbentuk tingkat energi baru yang dapat dipelajari melalui teknik seperti Resonansi Magnetik Inti (NMR) dan Resonansi Spin Elektron (ESR).

2. Emisi Radiasi

Radiasi elektromagnetik dapat dipancarkan ketika atom, ion, atau molekul yang berada pada keadaan tereksitasi kembali ke tingkat energi yang lebih rendah atau keadaan dasar. Proses eksitasi awal dapat dilakukan melalui berbagai sumber energi, seperti nyala api, loncatan listrik, atau bunga api. Partikel yang tereksitasi akan memancarkan radiasi dengan panjang gelombang tertentu, membentuk spektrum garis. Selain itu, terdapat pula spektrum pita atau spektrum kontinu yang tersusun atas panjang gelombang yang saling berdekatan. Baik spektrum garis maupun spektrum kontinu memiliki kegunaan penting dalam analisis kimia. Beragam sumber energi, baik termal, kimia, maupun listrik, dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan kondisi eksitasi tersebut.

3. Pendar Fluor dan Pendar Fosfor

Fluoresensi dan fosforesensi merupakan bentuk khusus dari proses emisi. Pada mekanisme ini, atom atau molekul terlebih dahulu menyerap radiasi elektromagnetik sehingga berada pada keadaan tereksitasi, kemudian memancarkan kembali energi dalam bentuk cahaya saat kembali ke keadaan dasar. Fluoresensi berlangsung sangat cepat dan umumnya berakhir dalam waktu kurang dari 10^{-5} detik setelah proses eksitasi dihentikan. Sebaliknya, fosforesensi memiliki waktu emisi yang lebih panjang, dapat melebihi 10^{-5} detik, bahkan dalam beberapa kasus berlangsung selama beberapa menit hingga jam setelah sumber radiasi dimatikan.

4. Penghamburan

Berbeda dengan absorpsi dan emisi, proses penghamburan radiasi elektromagnetik tidak melibatkan perpindahan energi antar tingkat energi partikel. Penghamburan terjadi akibat perubahan arah rambat radiasi ketika berinteraksi dengan partikel. Jika suatu berkas radiasi mengenai partikel berukuran kecil, partikel tersebut akan mengalami gangguan oleh medan listrik dan medan magnet yang berosilasi. Radiasi akan ditahan sesaat, menyebabkan

terjadinya polarisasi pada atom, ion, atau molekul, kemudian dipancarkan kembali ke segala arah ketika partikel kembali ke keadaan semula.

Sebagian radiasi dapat diteruskan pada sudut tertentu, dan intensitas radiasi hamburan meningkat seiring dengan bertambahnya ukuran partikel. Pada sistem koloid, penghamburan cahaya bahkan dapat diamati secara visual. Penghamburan yang terjadi pada molekul dengan ukuran jauh lebih kecil dibandingkan panjang gelombang radiasi dikenal sebagai penghamburan Rayleigh, yang intensitasnya dipengaruhi oleh panjang gelombang, ukuran partikel, dan sifat kepolaran. Teknik pengukuran hamburan banyak dimanfaatkan untuk menentukan ukuran serta bentuk molekul, termasuk pada sistem polimer dan partikel koloid.

Penghamburan Raman merupakan fenomena khusus, di mana sebagian radiasi hamburan mengalami perubahan frekuensi akibat transisi tingkat energi vibrasi molekul yang terjadi selama proses polarisasi. Perubahan frekuensi ini memberikan informasi struktural yang khas dari molekul yang dianalisis. Sedangkan pada penghamburan Raman agak berbeda dengan penghamburan biasa, disebabkan sebagian dari radiasi hamburan mengalami perubahan frekuensi terkuantisasi akibat transisi tingkat energi vibrasi yang terjadi pada molekul sebagai akibat proses polarisasi (Orlando *et al.*, 2021).

C. Aplikasi Metode Spektrofotometri untuk Analisis Kimia

Komponen dalam suatu sampel yang memiliki kadar lebih dari 0,01% umumnya diklasifikasikan sebagai konstituen makro, sedangkan komponen dengan kadar di bawah nilai tersebut disebut konstituen mikro. Perkembangan teknik analitik seperti kolorimetri, spektrofotometri, dan spektrografi memungkinkan analisis komponen hingga konsentrasi sangat rendah. Kolorimetri merupakan metode pengukuran intensitas cahaya yang diserap oleh zat berwarna, baik warna alami maupun warna hasil reaksi kimia.

Apabila suatu konstituen membentuk suspensi, maka metode turbidimetri digunakan untuk mengukur jumlah cahaya yang diserap oleh suspensi tersebut. Sementara itu, jika yang diukur adalah cahaya yang dihamburkan oleh partikel dalam suspensi, teknik yang digunakan dikenal sebagai nefelometri. Pada metode fluoresensi, parameter yang diukur adalah intensitas cahaya yang dipancarkan oleh larutan setelah mengalami eksitasi oleh sumber radiasi tertentu.

Dalam praktik awal, kolorimetri visual menggunakan cahaya putih sebagai sumber radiasi dan instrumen sederhana sebagai alat ukur. Untuk mengurangi kesalahan subjektif, metode ini kemudian dikembangkan dengan penggunaan detektor fotoelektrik. Pemilihan panjang gelombang yang lebih sempit dapat dilakukan dengan menggunakan filter berwarna, sehingga peralatan tersebut dikenal sebagai fotometer filter.

Secara umum, spektrofotometer merupakan instrumen yang menggabungkan dua komponen utama, yaitu spektrometer yang berfungsi menghasilkan radiasi monokromatis dengan panjang gelombang tertentu, serta fotometer yang digunakan untuk mengukur intensitas radiasi tersebut. Integrasi kedua komponen ini memungkinkan pengukuran absorpsi maupun emisi secara akurat dalam analisis kimia (More, Kadam and Redasani, 2025).

D. Prinsip Dasar Spektroskopi Absorpsi

Jika suatu berkas sinar melewati suatu medium yang homogen, sebagian dari cahaya datang (I_o) akan diabsorpsi (I_a), dan sebagian lagi dipantulkan (I_r), sedangkan sisanya ditransmisikan (I_t) dengan efek intensitas murni sebesar:

$$I_o = I_a + I_r + I_t \dots \dots \dots (i)$$

Namun pada praktiknya, nilai I_r adalah sangat kecil ($\sim 4\%$), sehingga untuk tujuan praktis, sering hanya dituliskan:

$$I_o = I_a + I_t \dots \dots \dots (i)$$

Lambert, Beer dan Bouger menunjukkan hubungan intensitas tersebut sebagai berikut:

$$\text{Transmitansi} = I_t / I_0 = 10^{-abc}$$

b = jarak tempuh optic,

c = konsentrasi

$$\log(T) = \log(I_t/I_0) = -abc$$

a = tetapan absorptivitas,

T = tranmitansi

$$\log(1/T) = \log(I_0/I_t) = abc = A$$

A = absorbansi,

$$-\log(T) \text{ i.e. } A = abc$$

$(1/T) = T^{-1}$ adalah opasitas (tidak tembus cahaya)

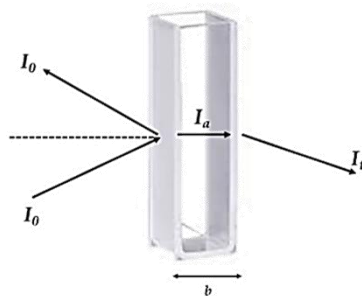
$A = abc$

a = absorpsivitas (yakni tetap)

Hukum di atas dapat ditinjau sebagai berikut:

1. Apabila suatu berkas radiasi monokromatis yang sejajar diarahkan secara tegak lurus ke suatu medium penyerap, maka setiap lapisan medium yang sangat tipis akan menyebabkan penurunan intensitas radiasi yang melewatinya. Penurunan ini terjadi secara bertahap seiring bertambahnya jumlah lapisan medium yang dilalui cahaya..
2. Ketika cahaya monokromatis melewati suatu medium yang bersifat transparan, laju berkurangnya intensitas cahaya sebanding dengan intensitas radiasi yang masih tersisa pada saat itu. Dengan kata lain, semakin besar intensitas cahaya yang masuk ke dalam medium, semakin besar pula penurunan intensitas yang terjadi pada setiap ketebalan medium tertentu.
3. Penurunan intensitas berkas cahaya monokromatis berlangsung mengikuti pola eksponensial apabila konsentrasi zat penyerap dalam medium meningkat. Hubungan eksponensial ini menjadi dasar matematis yang

menjelaskan keterkaitan antara intensitas cahaya, konsentrasi spesies penyerap, dan ketebalan lintasan cahaya dalam analisis spektrofotometri.



Gambar 10.1 Hukum Lambert Beer

Hal di atas adalah persamaan mendasar untuk spektroskopi absorpsi, dikenal sebagai Hukum Beer's Lambert atau Hukum Beer Bougar.

$$A = abc$$

$A \propto c$ bila ab konstan

$A \propto b$ bila ac konstan

$A \propto bc$ bila a konstan

Secara matematis, persamaan ini bersifat valid dan konsisten. Apabila konsentrasi (c) dinyatakan dalam satuan mol per liter dan panjang lintasan cahaya (h) dinyatakan dalam sentimeter, maka koefisien serapan (a) merepresentasikan kemampuan suatu spesies kimia dalam menyerap cahaya. Nilai ini menggambarkan absorbansi larutan dengan konsentrasi satu molar yang diukur menggunakan sel dengan panjang lintasan satu sentimeter. Koefisien serapan tersebut dikenal sebagai absorptivitas molar atau koefisien ekstingsi molekuler, yang umumnya dilambangkan dengan simbol ϵ .

Tabel 10.2 Warna Daerah Sinar Tampak

Panjang Gelombang (nm)	Warna Ditransmisikan	Warna Komplementer
< 380	UV	-
380 – 435	Violet	Kuning Hijau
435 – 480	Biru	Kuning
480 – 490	Hijau Biru	Jingga
490 – 500	Biru Hijau	Merah
500 – 560	Hijau	Ungu
560 – 580	Kuning Hijau	Biru Ungu
580 – 595	Kuning	Biru
595 – 650	Jingga	Biru Hijau
650 – 780	Merah	Biru Hijau
>780	IR dekat	-

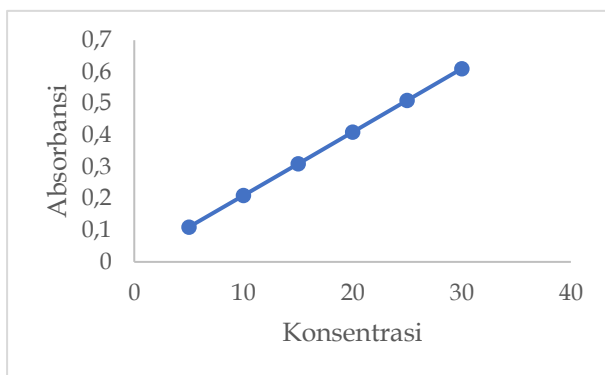
E. Keabsahan Hukum Lambert Beer atau Beer Bougar

Penerapan Hukum Lambert-Beer hanya dapat dilakukan apabila sejumlah persyaratan tertentu terpenuhi. Salah satu syarat utama adalah penggunaan radiasi dengan panjang gelombang tunggal (monokromatis). Apabila sumber cahaya yang digunakan tidak monokromatis, maka pengukuran dapat menghasilkan nilai absorbansi yang berasal dari lebih dari satu panjang gelombang, sehingga hubungan linier antara absorbansi dan konsentrasi tidak tercapai.

Selain itu, hukum ini umumnya hanya berlaku untuk larutan yang relatif encer. Pada larutan dengan konsentrasi tinggi, terutama pada beberapa senyawa anorganik yang tidak berwarna, dapat terjadi penyimpangan berupa penurunan atau perubahan perilaku absorbansi yang tidak sebanding dengan kenaikan konsentrasi. Sistem yang mampu memancarkan fluoresensi atau berbentuk suspensi juga sering menunjukkan deviasi terhadap Hukum Lambert-Beer karena adanya proses emisi atau penghamburan cahaya.

Keabsahan hukum ini juga dapat terganggu apabila di dalam larutan encer terjadi reaksi kimia, seperti polimerisasi, hidrolisis, asosiasi, maupun disosiasi, yang menyebabkan

perubahan jumlah atau jenis spesies penyerap. Dalam kondisi ideal, ketika semua persyaratan Hukum Lambert-Beer terpenuhi, hubungan antara absorbansi dan konsentrasi akan mengikuti persamaan linier yang menghasilkan grafik berupa garis lurus yang melalui titik asal (0,0). seperti pada Gambar 10.2.



Gambar 10.2 Kurva Kalibrasi

Jika Hukum Beer benar – benar diikuti maka grafik tersebut dapat disebut sebagai kurva kalibrasi. Arah dari grafik tersebut adalah ab dapat digunakan untuk menghitung absorpsivitas molar (a). Semakin tinggi konsentrasi, maka akan semakin tinggi pula absorbansinya.

F. Penyimpangan Hukum Beer

Jika Hukum Beer diikuti, kita akan memperoleh garis lurus seperti pada gambar di atas, pada sisi lain mungkin kita tidak dapat mendapatkan garis lurus.

Dalam kondisi ideal, penerapan Hukum Beer-Lambert akan menghasilkan hubungan linier antara absorbansi dan konsentrasi. Namun, pada praktiknya hubungan tersebut tidak selalu membentuk garis lurus. Penyimpangan dapat terjadi ketika dalam sistem larutan berlangsung reaksi kimia yang melibatkan lebih dari satu spesies penyerap dengan karakteristik spektral yang berbeda. Sebagai contoh, pada sistem kesetimbangan antara ion kromat dan dikromat, masing-masing spesies memiliki panjang gelombang maksimum serapan yang

berbeda, sehingga perubahan komposisi spesies akibat pergeseran kesetimbangan akan memengaruhi nilai absorbansi yang terukur.

Fenomena serupa juga dijumpai pada sistem kompleks ion logam, seperti pembentukan kompleks klorida kobalt dalam medium asam klorida pekat. Peningkatan konsentrasi ion kobalt menyebabkan pergeseran kesetimbangan reaksi, yang berdampak pada perubahan spesies dominan dalam larutan dan selanjutnya memengaruhi pola serapan. Dalam sistem-sistem semacam ini, Hukum Beer masih dapat dipenuhi apabila pengukuran dilakukan menggunakan radiasi monokromatis yang sesuai dengan panjang gelombang maksimum salah satu spesies dominan. Sebaliknya, penggunaan sinar polikromatis cenderung memperlebar pita radiasi sehingga meningkatkan tingkat penyimpangan dari hubungan linier.

Penyimpangan juga menjadi semakin nyata pada konsentrasi larutan yang relatif tinggi. Pada kondisi tersebut, kurva hubungan antara absorbansi dan konsentrasi tidak lagi berbentuk garis lurus, melainkan menunjukkan kelengkungan, terutama pada daerah konsentrasi tinggi. Secara teoritis, Hukum Beer menyatakan bahwa kontribusi logaritmik intensitas radiasi dari setiap komponen panjang gelombang bersifat aditif. Oleh karena itu, apabila kurva absorbansi yang diperoleh pada berbagai panjang gelombang menunjukkan nilai yang relatif konstan, maka dapat diasumsikan bahwa hukum ini masih berlaku.

Penyimpangan negatif dari Hukum Beer dapat menyebabkan kesalahan relatif yang semakin besar terhadap nilai konsentrasi sebenarnya. Beberapa ahli menyatakan bahwa Hukum Beer-Lambert pada dasarnya merupakan hukum pembatas, yang hanya diharapkan berlaku secara akurat pada larutan dengan konsentrasi rendah. Meskipun koefisien serapan molar secara teori dianggap konstan dan tidak bergantung pada konsentrasi, pada kenyataannya perubahan indeks refraksi larutan pada konsentrasi tertentu dapat memengaruhi nilai absorbansi yang terukur. Oleh karena itu, baik konsentrasi yang

terlalu rendah maupun terlalu tinggi berpotensi menyebabkan ketidaksesuaian terhadap Hukum Beer-Lambert dan memerlukan koreksi atau pendekatan analisis alternatif.

G. Kesalahan Relatif dan Alur Ringbom

Kesalahan pada T akan menyebabkan kesalahan pengukuran pada C. Kesalahan dapat berupa ketidaksempurnaan mekanis dan elektris dari instrumen atau ketidakseragaman potensiometer, ketidaklinearan skala atau detector serta berbagai variasi kondisi lainnya. Menurut Beer:

$$\begin{aligned} A &= abc \\ C &= A/ab = -\log_{10} T/ab \\ dc/dT &= 0,4343/(T(ab)) \\ dc/dT &= 0,4343/(T(\log_{10} T)) \\ (\Delta c/c)/(\Delta T) &= 0,4343/(T(\log_{10} T)) \end{aligned}$$

Persamaan ini menunjukkan kesalahan relatif berbanding terbalik dengan hasil kali $T \times \log T$ atau $T \times$ absorbansi. Menurut persamaan tersebut kesalahan minimum diperoleh bila: $T = 1/e = 0,368$ atau bila $A = 0,4343$. Oleh karena itu variasi lebar sel (b) dan volume larutan harus diatur sedemikian rupa sehingga menghasilkan larutan dengan transmitansi 36,8%. Evaluasi ini menunjukkan juga bahwa kesalahan yang minimum dan boleh dikatakan konstan akan diperoleh bila transmitan sampel berada pada daerah 20 – 65% atau Absorbansi berada pada daerah 0,2 – 0,8. Kesalahan relatif akan lebih besar pada daerah ujung – ujung skala. Aliran Ringbom yaitu kurva antara C terhadap T akan memberikan koefisien kesalahan relatif:

$$\text{i.e. } (\Delta c/c)/(\Delta T) = 2,303/(T/(\Delta \log C)) = 2,303/(\text{arah kurva Ringbom})$$

Untuk memperoleh informasi mengenai daerah konsentrasi dengan presisi yang baik kurva Ringbom harus dikombinasikan dengan hubungan kurva yang menyatakan hubungan ΔT terhadap T. Persamaan di atas berlaku meskipun Hukum Beer tidak diikuti, tetapi alur Ringbom tidak

memberikan daerah konsentrasi seperti telah disebutkan sebelumnya.

H. Aplikasi Spektrofotometri dalam Analisis Farmasi

Spektrofotometri merupakan salah satu teknik analisis yang paling serbaguna dan banyak digunakan dalam ilmu farmasi, memungkinkan penilaian kualitatif dan kuantitatif obat-obatan dan zat terkaitnya. Prinsip spektrofotometri didasarkan pada pengukuran intensitas cahaya yang diserap oleh suatu senyawa pada panjang gelombang tertentu. Absorbansi ini sebanding dengan konsentrasi senyawa dalam sampel, yang krusial untuk menentukan kandungan, kemurnian, dan stabilitas obat. Metode spektrofotometri sering dipilih karena kesederhanaannya, efektivitas biaya, dan kemampuannya memberikan hasil yang akurat dengan persiapan sampel yang minimal.

Reagen memainkan peran penting dalam metode ini dengan berinteraksi dengan senyawa farmasi untuk membentuk kompleks berwarna, yang menyerap cahaya dalam rentang sinar tampak atau ultraviolet, sehingga memungkinkan kuantifikasi analit yang presisi.

Tabel 10.3 Reagen dan Perannya dalam Spektrofotometri

Jenis Reagen	Prinsip
Agen Pengompleks	Membentuk kompleks berwarna yang stabil dengan analit, meningkatkan absorbansi dan sensitivitas untuk kuantifikasi
Agen Pengoksidasi/ Pereduksi	Menyebabkan oksidasi atau reduksi analit, menghasilkan perubahan terukur dalam absorbansi
Reagen pH	Mengubah warna sebagai respons terhadap perubahan pH, memungkinkan deteksi senyawa obat yang bersifat asam atau basa
Reagen Diazotasi	Mengubah amina primer menjadi garam diazonium, yang bergabung dengan reagen untuk membentuk senyawa azo berwarna

Prinsip agen pengompleks membentuk kompleks berwarna yang stabil dengan analit farmasi, meningkatkan absorbansi analit pada panjang gelombang tertentu. Hal ini meningkatkan sensitivitas metode spektrofotometri dan memungkinkan kuantifikasi analit dalam sampel. Agen pengompleks sangat penting untuk deteksi dan kuantifikasi ion logam dan senyawa obat yang secara inheren tidak menyerap kuat di daerah sinar UV-tampak. Agen pengompleks banyak digunakan dalam pengujian obat yang mengandung logam atau obat yang dapat membentuk kompleks dengan ion logam, membantu memastikan kemurnian dan efikasi formulasi farmasi. Contoh reagen ini adalah Kalium Permanganat (KMnO_4), Besi Klorida (FeCl_3) dan Ninhidrin.

Agen pengoksidasi menyebabkan oksidasi senyawa obat, yang menghasilkan pembentukan produk dengan sifat absorbansi yang berbeda, seringkali terdeteksi dalam rentang cahaya tampak. Zat pereduksi juga dapat mengubah keadaan oksidasi analit, menghasilkan perubahan warna yang terukur. Agen pengoksidasi dan pereduksi sangat penting untuk obat-obatan yang kekurangan kromofor (gugus penyerap cahaya). Dari obat-obatan ini, agen-agen ini memungkinkan analisis konsentrasinya secara akurat. Reagen-reagen ini sangat berguna untuk pengujian stabilitas, karena banyak produk degradasi dihasilkan dari oksidasi. Reagen yang termasuk agen pengoksidasi/pereduksi antara lain Ceric ammonium sulfate, Sodium tiosulfat.

Prinsip reagen indikator pH adalah senyawa yang berubah warna tergantung pada pH larutan. Perubahan warna ini berkaitan dengan disosiasi molekul indikator, yang mengubah sifat penyerapan cahayanya, sehingga dapat dideteksi melalui spektrofotometri. Indikator pH banyak digunakan dalam analisis kesetimbangan asam-basa obat, terutama untuk titrasi sediaan farmasi yang bersifat asam atau basa. Indikator ini penting untuk memastikan pH formulasi yang tepat, yang dapat memengaruhi stabilitas, kelarutan, dan

bioavailabilitas obat. Reagen yang termasuk dalam prinsip tersebut adalah Bromokresol hijau, Fenolftalein.

Reagen diazotisasi, biasanya natrium Nitrit dan asam klorida digunakan untuk mengubah amina primer dalam produk farmasi menjadi garam diazonium. Senyawa diazonium ini kemudian dapat bergabung dengan reagen lain, membentuk senyawa azo, yang biasanya berwarna pekat dan dapat diukur secara spektrofotometri. Reaksi diazotisasi sangat berharga untuk analisis obat-obatan yang mengandung amina aromatik primer, yang merupakan gugus fungsi umum dalam banyak produk farmasi. Metode ini memberikan pendekatan yang sangat sensitif untuk mengukur kuantitas obat-obatan ini dalam bentuk curah dan sediaan. Metode ini juga sering digunakan dalam penentuan profil pengotor dan pengendalian mutu untuk memastikan tidak adanya produk sampingan berbahaya seperti turunan anilin dalam formulasi farmasi. Contoh reagen diazotasi adalah Natrium nitrit dan asam klorida dan N-(1-naftil) etilendiamin (Talath and Hani, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, H. *et al.* (2024) 'Spectroscopy : Types, Principles and Clinical Uses', 03(07), pp. 469-472.
- More, S. S., Kadam, S. P. and Redasani, V. K. (2025) 'A Comprehensive Review of UV-visible spectroscopy', 10(3), pp. 114-134. doi: 10.35629/4494-1003114134.
- Orlando, A. *et al.* (2021) 'A Comprehensive Review on Raman Spectroscopy Applications', pp. 1-28.
- Talath, S. and Hani, U. (2024) 'Spectrophotometric Methods in Pharmaceutical Analysis : Principles, Reagents, and Applications', 34(4). doi: 10.19080/IJESNR.2024.34.556391.

BAB 11 | TITRASI IODIMETRI, IODOMETRI DAN PERMANGANOMETRI

apt. Gemmy Sarina, M.Farm

A. Pendahuluan

Titration redoks merupakan salah satu teknik analisis volumetri yang didasarkan pada terjadinya reaksi oksidasi-reduksi antara zat yang dianalisis (analit) dan larutan standar (titran). Oksidasi merupakan proses pelepasan satu atau lebih elektron dari suatu atom, ion, atau molekul sehingga bilangan oksidasinya meningkat. Sebaliknya, reduksi adalah proses penerimaan satu atau lebih elektron oleh atom, ion, atau molekul yang mengakibatkan penurunan bilangan oksidasi. Dalam sistem kimia tidak terdapat elektron yang berdiri bebas, setiap pelepasan elektron oleh suatu zat selalu diimbangi dengan penerimaan elektron oleh zat lain. Oleh karena itu, reaksi oksidasi senantiasa berlangsung bersamaan dengan reaksi reduksi. Dalam proses ini terjadi perpindahan elektron dari reduktor ke oksidator dalam jumlah ekuivalen, sehingga titik akhir titrasi dapat ditentukan secara visual melalui perubahan warna atau menggunakan indikator kimia yang sesuai. Metode ini sering digunakan dalam analisis kuantitatif karena memberikan hasil yang cepat, akurat, serta tidak memerlukan instrumen yang kompleks (Jahan *et al.*, 2024).

Dalam bidang kimia farmasi, titration redoks memiliki peranan penting terutama dalam penetapan kadar senyawa-senyawa yang bersifat reduktor atau oksidator, baik pada bahan baku obat maupun sediaan farmasi. Beberapa contoh aplikasinya meliputi penetapan kadar asam askorbat (vitamin

C), ferrous sulfate (FeSO_4), hidrogen peroksida (H_2O_2) (Mendham *et al.*, 2000). Keunggulan metode ini adalah mampu untuk mengukur kadar zat dengan kepekaan tinggi tanpa memerlukan instrument seperti spektroskopi atau kromatografi, sehingga tetap relevan digunakan dalam laboratorium pendidikan dan penelitian dasar.

Di antara berbagai jenis titrasi redoks yang umum digunakan, terdapat tiga metode utama yang paling sering diaplikasikan dalam analisis farmasi yaitu titrasi iodimetri, iodometri, dan permanganometri. Ketiga metode ini didasarkan pada reaksi oksidasi-reduksi, namun memiliki perbedaan dalam hal zat penitrasi yang digunakan, jenis reaksi, serta kondisi lingkungan reaksi.

Titrasi iodimetri merupakan metode yang memanfaatkan iodium (I_2) sebagai oksidator untuk menetapkan kadar senyawa yang bersifat reduktor. Pada titrasi iodometri, proses analisis berlangsung secara tidak langsung, di mana iodium terbentuk dari reaksi antara oksidator dengan ion iodida, kemudian dititrasi dengan natrium tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Sementara itu, titrasi permanganometri menggunakan kalium permanganat (KMnO_4) sebagai oksidator kuat yang secara visual memberikan perubahan warna khas, sehingga tidak memerlukan indikator tambahan (Christian, 2014; Skoog *et al.*, 2014).

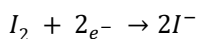
Pemahaman terhadap konsep dasar, mekanisme reaksi, serta kondisi optimum yang diperlukan dalam titrasi redoks merupakan hal yang sangat penting agar hasil analisis yang diperoleh memiliki tingkat akurasi dan presisi yang baik. Selain itu, beberapa faktor seperti kestabilan larutan standar, pengaruh cahaya, pH larutan, serta ketepatan penentuan titik akhir titrasi harus mendapat perhatian khusus, karena dapat menyebabkan kesalahan sistematik dalam perhitungan kadar zat yang ditentukan. Sejumlah kajian menunjukkan bahwa teknik analisis alternatif, khususnya spektrofotometri, dapat memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang sebanding bahkan lebih unggul pada kondisi tertentu, sehingga berpotensi menggeser peran

metode titrasi tradisional dalam analisis farmasi (Harris, 2016; Rahman, 2020).

B. Titrasi Iodimetri

1. Prinsip Dasar

Titration iodimetri merupakan salah satu metode titrasi redoks langsung yang menggunakan larutan standar iodium (I_2) sebagai oksidator untuk menitrasi senyawa-senyawa yang bersifat reduktor. Dalam proses titrasi ini, iodium bereaksi secara stoikiometrik dengan analit melalui reaksi reduksi-oksidasi, di mana iodium direduksi menjadi ion iodida (I^-), sedangkan analit mengalami oksidasi (Mendham *et al.*, 2000). Reaksi dasar pada titrasi iodimetri dapat dituliskan sebagai berikut:



Reaksi tersebut menunjukkan bahwa satu mol iodium dapat menerima dua mol elektron. Oleh karena itu, jumlah ekuivalen iodium yang bereaksi dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi zat reduktor dalam sampel.

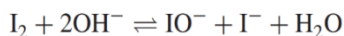
Iodimetri termasuk titrasi redoks yang sangat spesifik karena iodium bersifat oksidator sedang. Hal ini memungkinkan reaksi berlangsung hanya dengan senyawa reduktor tertentu, seperti asam askorbat, natrium tiosulfat, dan sulfit, tanpa menyebabkan reaksi samping yang signifikan (Christian, 2014).

2. Indikator

Penentuan titik akhir titrasi dilakukan menggunakan larutan amilum (pati) sebagai indikator. Amilum membentuk kompleks biru tua dengan iodium bebas, sedangkan tidak berwarna ketika seluruh iodium telah bereaksi menjadi ion iodida. Oleh karena itu, indikator amilum ditambahkan menjelang titik akhir titrasi, bukan di awal, karena kompleks iodium-amilum cenderung stabil dan dapat mengganggu kinetika reaksi jika terbentuk terlalu dini (Skoog *et al.*, 2014).

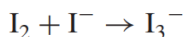
3. Kondisi Reaksi

Titration iodimetry is generally performed in an acidic or neutral environment. Strongly acidic conditions are not recommended because iodine is easily reduced to iodide without control, which affects the detection of the endpoint of the titration, which tends to be hydrolyzed or over-titrated in strong acid, so it affects the endpoint of the titration. Conversely, if the pH is too basic, iodine will undergo a disproportionation reaction (one element undergoes oxidation and reduction simultaneously) to produce hypoiodate and iodide ions:



Because of this, the pH of the solution must be between 4 and 8 so that the titration results are accurate (Christian, 2014; Harris, 2016).

In addition, standard iodine solution must be stored in a dark, tightly sealed container, because iodine is easily evaporated and over-titrated by light to become iodide and iodate. To stabilize the solution, it is usually used with a solvent KI (potassium iodide), which forms a complex soluble $[\text{I}_3]^-$ through the reaction:



This triiodide complex increases the solubility of iodine in water and maintains the stability of the solution during storage.

4. Aplikasi dalam Analisis Farmasi

Iodimetry titration has many applications in the field of pharmaceutical chemistry, especially for determining the concentration of reducing substances. Some examples of its application are:

a. Penetapan kadar Asam Askorbat (Vitamin C)

Ascorbic acid is a strong reducing agent that reacts directly with iodine according to the reaction:



Reaksi ini sering digunakan untuk menentukan kadar vitamin C dalam sediaan tablet atau sirup (Harris, 2016).

b. Penetapan kadar Natrium Tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)

Meskipun tiosulfat juga digunakan sebagai titran dalam titrasi iodometri, kadarnya dapat juga ditentukan secara langsung melalui iodimetri.

c. Analisis senyawa organik reduktor lainnya, seperti sulfit, formaldehida, atau polifenol tertentu dalam bahan alam (Christian, 2014).

5. Keunggulan dan Keterbatasan

Keunggulan:

- Reaksi berlangsung cepat dan stoikiometrik.
- Dapat digunakan untuk senyawa reduktor yang tidak bereaksi dengan oksidator kuat seperti KMnO_4 .
- Titik akhir titrasi terlihat jelas dengan indikator amilum.

Keterbatasan:

- Larutan iodium tidak stabil terhadap cahaya dan suhu tinggi.
- Tidak cocok untuk zat yang bereaksi lambat dengan iodium.
- Harus dilakukan dalam kondisi pH terkendali untuk menghindari reaksi samping.

6. Pertimbangan Praktis

Beberapa hal penting yang harus diperhatikan dalam praktik iodimetri antara lain:

- Pembuatan larutan standar iodium: Larutan standar sekunder dibuat dengan melarutkan iodium dalam larutan KI 1% untuk membentuk kompleks triiodida yang stabil.
- Standarisasi: Dilakukan menggunakan zat standar primer seperti natrium tiosulfat atau arsen trioksida (As_2O_3).
- Penyimpanan: Simpan larutan dalam botol kaca berwarna gelap, terlindung dari cahaya, dan bertutup rapat.

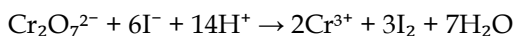
C. Titrasi Iodometri

1. Prinsip Dasar

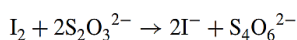
Titration iodometri merupakan salah satu bentuk titration redoks tidak langsung, di mana iodine (I_2) yang akan dititrasi tidak ditambahkan secara langsung, tetapi dihasilkan secara *in situ* melalui reaksi antara oksidator dengan ion iodida (I^-) dalam medium asam lemah. Iodine yang terbentuk kemudian dititrasi dengan larutan standar natrium tiosulfat ($Na_2S_2O_3$) hingga titik akhir reaksi tercapai (Mendham *et al.*, 2000).

Secara umum, dua tahap reaksi utama terjadi dalam titration iodometri (Christian, 2014):

a. Pembebasan iodine oleh oksidator:



b. Titration iodine dengan tiosulfat:



Melalui reaksi tersebut, jumlah ekuivalen iodine yang terbentuk sebanding dengan jumlah oksidator dalam sampel, sehingga konsentrasi zat oksidator dapat ditentukan secara kuantitatif. Metode iodometri banyak digunakan karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi terhadap oksidator kuat dan sedang, serta kemampuannya memberikan hasil analisis yang akurat dengan prosedur yang relatif sederhana (Harris, 2016).

2. Indikator

Sebagaimana pada iodimetri, larutan amilum (pati) digunakan sebagai indikator visual dalam titration iodometri. Kompleks biru tua yang terbentuk antara iodine (I_2) dan amilum akan hilang saat seluruh iodine telah bereaksi dengan natrium tiosulfat.

Indikator amilum ditambahkan menjelang titik akhir titration, yaitu ketika larutan mulai berwarna kuning pucat. Penambahan terlalu awal dapat menghambat reaksi karena

kompleks amilum-iodium terlalu stabil, sehingga iodium menjadi kurang reaktif (Skoog *et al.*, 2014).

3. Kondisi Reaksi

Titration iodometri dilakukan dalam medium asam lemah (pH sekitar 4–5). Kondisi ini diperlukan agar reaksi oksidator dengan ion iodida berlangsung sempurna tanpa menimbulkan reaksi samping. Medium terlalu asam dapat menyebabkan oksidasi iodida oleh ion hidrogen atau pembentukan gas iodin volatil (I_2), sedangkan suasana basa menyebabkan pembentukan ion hipiodit (IO^-) yang tidak stabil (Christian, 2014).

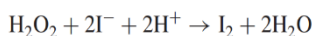
Larutan yang mengandung iodium harus dijaga dari paparan cahaya dan suhu tinggi, karena iodium mudah terurai menjadi iodida dan iodate. Untuk menjaga kestabilan, reaksi titration biasanya dilakukan dalam wadah tertutup atau di tempat redup.

4. Aplikasi dalam Analisis Farmasi

Metode iodometri banyak diaplikasikan dalam bidang kimia farmasi karena mampu menilai kadar berbagai zat oksidator dengan ketelitian tinggi. Beberapa contoh aplikasinya antara lain:

a. Penetapan kadar Hidrogen Peroksida (H_2O_2)

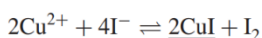
Hidrogen peroksida bereaksi dengan ion iodida dalam medium asam menghasilkan iodium:



Iodium yang terbentuk kemudian dititrasi dengan natrium tiosulfat. Reaksi ini banyak digunakan dalam analisis sediaan antiseptik dan disinfektan (Harris, 2016).

b. Penetapan kadar Tembaga (II) (Cu^{2+})

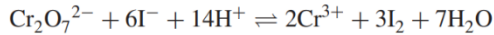
Ion Cu^{2+} mengoksidasi iodida menjadi iodium dan menghasilkan endapan CuI putih:



Iodium yang terbentuk kemudian dititrasi dengan natrium tiosulfat.

c. Penetapan kadar Kalium Dikromat ($K_2Cr_2O_7$)

Kalium dikromat dalam suasana asam mengoksidasi iodida menjadi iodium:



Metode ini digunakan untuk standarisasi larutan tiosulfat dan penetapan kadar oksidator dalam bahan kimia farmasi (Mendham *et al.*, 2000).

- d. Penetapan kadar bahan aktif pengoksidasi lainnya, seperti peroksida dalam lemak, minyak, atau sediaan topikal, serta penentuan kadar yodium dalam garam periodium (Christian, 2014).

5. Keunggulan dan Keterbatasan

Keunggulan:

- Memiliki sensitivitas tinggi terhadap oksidator.
- Tidak memerlukan indikator redoks khusus selain amilum.
- Prosedur titrasi sederhana dan cepat.
- Cocok untuk senyawa oksidator yang tidak stabil dalam kondisi basa atau sangat asam.

Keterbatasan:

- Iodium mudah menguap dan terurai oleh cahaya.
- Reaksi bergantung pada pH, sehingga memerlukan pengaturan keasaman yang tepat.
- Larutan natrium tiosulfat harus disiapkan segar atau distandarisasi sebelum digunakan karena mudah teroksidasi oleh udara.

6. Pertimbangan Praktis

Beberapa hal penting dalam pelaksanaan titrasi iodometri antara lain:

a. Pembuatan Larutan Standar Tiosulfat

Larutan natrium tiosulfat tidak stabil terhadap oksigen udara, sehingga perlu disimpan dalam botol gelap dan ditambahkan sedikit natrium karbonat (Na_2CO_3) untuk menjaga kestabilan pH.

b. Standarisasi Larutan Tiosulfat

Dilakukan menggunakan zat standar primer seperti kalium dikromat ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) atau kalium iodate (KIO_3) untuk memastikan konsentrasi yang akurat.

c. Penambahan Amilum

Tambahkan indikator amilum hanya ketika warna larutan mulai memudar menjadi kuning pucat, agar pembentukan kompleks tidak mengganggu reaksi utama.

d. Penyimpanan dan Penanganan

Titration sebaiknya dilakukan segera setelah pembentukan iodium untuk menghindari kehilangan iodium akibat penguapan atau fotodekomposisi.

7. Kesimpulan

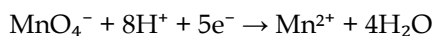
Titration iodometri merupakan metode analisis volumetri yang sangat berguna dalam bidang kimia farmasi, khususnya untuk penetapan kadar senyawa oksidator seperti hidrogen peroksida, ion logam Cu^{2+} , dan kalium dikromat. Keakuratan metode ini sangat bergantung pada pengendalian pH, waktu titrasi, serta kestabilan larutan tiosulfat. Dengan pelaksanaan yang tepat, metode iodometri dapat memberikan hasil analisis yang cepat, akurat, dan reproducible, sehingga tetap menjadi salah satu pilar utama dalam analisis redoks di laboratorium farmasi modern.

D. Titrasi Permanganometri

1. Prinsip Dasar

Titration permanganometri merupakan salah satu metode titration redoks langsung yang menggunakan kalium permanganat (KMnO_4) sebagai larutan standar oksidator kuat. Ion permanganat (MnO_4^-) dalam suasana asam bertindak sebagai oksidator, sedangkan analit yang bersifat reduktor akan teroksidasi. Reaksi ini melibatkan perpindahan lima elektron per molekul permanganate. Nilai potensial standar sistem ini adalah $E^\circ = 1,51 \text{ V}$, menjadikannya oksidator sangat kuat (Christian, 2014; Mendham *et al.*, 2000).

Reaksi reduksi ion permanganat dalam medium asam dapat dituliskan sebagai:



Dalam suasana netral atau basa, hasil reduksi berbeda, menghasilkan MnO_2 atau ion manganat (MnO_4^{2-}). Oleh karena itu, medium asam kuat (biasanya asam sulfat encer) digunakan untuk memastikan reaksi berlangsung sempurna dan terarah menuju pembentukan Mn^{2+} yang larut (Christian, 2014).

Titration permanganometri termasuk dalam metode autoindikator, karena KMnO_4 sendiri memiliki warna ungu tua yang sangat intens, sedangkan hasil reduksinya (Mn^{2+}) tidak berwarna. Oleh sebab itu, tidak diperlukan indikator tambahan, warna ungu yang tersisa pada titik akhir titration menunjukkan kelebihan kecil KMnO_4 , menandai titik akhir reaksi (Skoog *et al.*, 2014).

2. Indikator dan Penentuan Titik Akhir

Berbeda dengan titration iodimetri atau iodometri, permanganometri tidak memerlukan indikator eksternal karena KMnO_4 berfungsi sebagai indikator internal. Selama titration berlangsung, warna ungu KMnO_4 akan hilang akibat reduksi menjadi Mn^{2+} yang tidak berwarna. Ketika seluruh zat reduktor habis bereaksi, setetes terakhir KMnO_4 yang

tidak tereduksi akan memberikan warna merah muda atau ungu muda yang menetap, menandai titik akhir titrasi (Harris, 2016).

Kepekaan pengamatan warna titik akhir bergantung pada konsentrasi KMnO_4 . Untuk larutan yang lebih encer, warna akhir cenderung lebih pucat dan sulit diamati, sehingga diperlukan pencahayaan yang baik dan latar belakang putih di bawah erlenmeyer.

3. Kondisi Reaksi

Beberapa kondisi penting yang harus dipenuhi agar titrasi permanganometri menghasilkan hasil yang akurat:

a. Medium Asam Kuat:

Biasanya digunakan H_2SO_4 encer (sekitar 1 N) sebagai medium asam. Penggunaan asam klorida (HCl) tidak disarankan karena ion Cl^- dapat teroksidasi oleh KMnO_4 membentuk gas Cl_2 , yang menyebabkan kesalahan positif.

b. Konsentrasi dan Suhu:

Reaksi antara KMnO_4 dan zat reduktor tertentu (misalnya asam oksalat) memerlukan suhu yang sedikit tinggi ($\sim 60^\circ\text{C}$) agar laju reaksi cukup cepat.

c. Penyimpanan Larutan KMnO_4 :

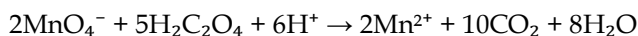
Larutan KMnO_4 tidak stabil terhadap cahaya dan bahan organik. Oleh karena itu, harus disimpan dalam botol gelap dan didiamkan beberapa hari agar pengotor organik terurai, kemudian disaring menggunakan kaca berpori sebelum distandarisasi.

4. Aplikasi dalam Analisis Farmasi

Permanganometri merupakan salah satu metode titrasi redoks yang paling luas digunakan dalam bidang kimia farmasi, baik untuk penetapan kadar zat aktif maupun untuk standarisasi larutan. Beberapa contoh aplikasi pentingnya adalah sebagai berikut:

- a. Penetapan kadar Asam Oksalat ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$):

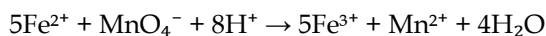
Reaksi berlangsung dalam medium asam dan pada suhu sekitar 60°C :



Titration ini digunakan sebagai metode standarisasi primer KMnO_4 , karena asam oksalat merupakan zat standar primer yang murni dan stabil (Mendham *et al.*, 2000).

- b. Penetapan kadar Ferrous Sulfate (FeSO_4):

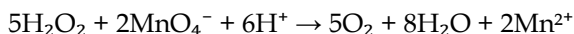
Dalam suasana asam, ion Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} oleh KMnO_4 :



Metode ini digunakan untuk menentukan kadar Fe^{2+} dalam sediaan farmasi seperti tablet FeSO_4 (Christian, 2014).

- c. Penetapan kadar Hidrogen Peroksida (H_2O_2):

Dalam suasana asam, hidrogen peroksida direduksi menjadi air dan mengoksidasi permanganat:



Analisis ini digunakan untuk sediaan antiseptik atau desinfektan yang mengandung H_2O_2 (Harris, 2016).

- d. Penetapan kadar Asam Askorbat (Vitamin C):

Asam askorbat merupakan reduktor kuat yang dapat ditentukan kadarnya menggunakan KMnO_4 , terutama pada konsentrasi tinggi.

5. Keunggulan dan Keterbatasan

Keunggulan:

- Tidak memerlukan indikator tambahan.
- Memberikan hasil yang cepat, akurat, dan jelas secara visual.
- Reaksi berlangsung secara stoikiometrik dan mudah dikontrol.

- d. Banyak digunakan untuk standarisasi larutan standar sekunder.

Keterbatasan:

- a. Larutan KMnO_4 tidak stabil terhadap cahaya dan kontaminan organik.
- b. Tidak dapat digunakan dalam medium HCl.
- c. Reaksi dengan beberapa zat reduktor (misalnya asam oksalat) membutuhkan pemanasan agar laju reaksi mencukupi.
- d. Dapat menimbulkan hasil positif palsu jika terdapat pengotor organik.

6. Pertimbangan Praktis

Dalam pelaksanaan titrasi permanganometri, beberapa hal praktis harus diperhatikan:

- a. Standarisasi KMnO_4 :
Dilakukan dengan larutan asam oksalat standar primer atau natrium oksalat, untuk memperoleh faktor normalitas yang akurat.
- b. Pembuatan Larutan KMnO_4 :
Larutan disiapkan dalam air suling, dibiarkan selama 24-48 jam untuk menguraikan bahan organik, kemudian disaring menggunakan corong Gooch atau kaca berpori.
- c. Kebersihan Peralatan:
Semua gelas peralatan harus bebas bahan organik, karena KMnO_4 dapat mengoksidasi sisa organik sehingga mengubah konsentrasi efektif titran.
- d. Penentuan Titik Akhir:
Gunakan latar belakang putih dan cahaya alami untuk melihat perubahan warna secara akurat.

7. Kesimpulan

Titration permanganometri merupakan salah satu metode redoks paling andal dalam analisis farmasi karena sensitivitas dan kejelasan visualnya. Dengan menggunakan KMnO_4 sebagai oksidator kuat sekaligus indikator internal, metode ini memungkinkan penentuan kadar berbagai zat

reduktor seperti Fe^{2+} , H_2O_2 , dan asam oksalat dengan ketepatan tinggi. Meskipun demikian, faktor kestabilan larutan dan kondisi medium reaksi harus diperhatikan secara cermat untuk menjamin keakuratan hasil analisis.

DAFTAR PUSTAKA

- Christian, G. D., Dasgupta, P. K., & Schug, K. A. (2014). *Analytical Chemistry* (7th ed.). John Wiley & Sons.
- Harris, D. C. (2016). *Quantitative Chemical Analysis* (7th ed.). New York: W. H. Freeman and Company.
- Jahan, I., Hak, J., & Farooqui, N. A. (2024). *An overview on redox titrations* (pp. 124–134). <https://doi.org/10.58532/v3bapn5ch12>
- Khopkar, S.M., Rahrdjo, A., & Sapto. (1990). *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Mendham, J., Denney, R.C. & Thomas, M.J.K. (2000). *Vogel's Textbook of Quantitative Chemical Analysis*. 6th Edition, Person Education Limited, Edinburgh Gate, Harlow, Essex, 34-35.
- Rahman, H. (2020). Analytical Applications of Permanganate as an Oxidant in the Determination of Pharmaceuticals Using Chemiluminescence and Spectrophotometry: A Review. *Current Analytical Chemistry*, 16(6), 670–686. <https://doi.org/10.2174/1573411015666190617103833>
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., & Crouch, S. R. (2014). *Fundamental of Analytical Chemistry* (C. Simpson, S. Kiselica, A. Landsberg, & R. B. Schwartz (eds.); 9th editio). Mary Finch.

BAB 12 | TITRASI PENGENDAPAN

apt. Andi Sry Hardiyanti, S.Farm., M.Farm.

A. Pendahuluan

Kimia organik adalah sektor ilmu kimia yang mempelajari senyawa karbon serta strukturnya, sifat fisika- kimia, dan reaksi yang terjadi. Senyawa organik memiliki fungsi yang sangat beragam, mulai dari sumber daya alam, farmasi, hingga senyawa buatan yang dimanfaatkan di berbagai sektor industri. Dalam studi kimia organik, pemahaman mengenai reaksi kimia tidak hanya sebatas mekanisme dan modifikasi struktur molekul, tetapi juga meliputi metode untuk mengukur jumlah, kemurnian, dan keberadaan kelompok fungsi tertentu dalam suatu senyawa. Dengan demikian, metode analisis kimia yang sederhana yang berhubungan dengan reaksi senyawa organik menjadi elemen krusial untuk mendukung pemahaman menyeluruh terhadap materi kimia organik (Harris, 2020).

Salah satu cara analisis yang berhubungan dengan kimia organik adalah titrasi pengendapan, terutama metode argentometri. Meskipun titrasi pengendapan sering dipelajari dalam kimia analitik, prinsip dasarnya masih berfokus pada reaksi kimia yang terkait dengan senyawa organik, khususnya senyawa yang memiliki halogen atau gugus fungsi yang dapat bereaksi secara tidak langsung. Dalam berbagai situasi, senyawa organik berhalogen dapat dianalisis melalui reaksi pembentukan endapan perak halida, sehingga konsep reaksi, stoikiometri, dan kesetimbangan yang dipelajari dalam kimia organik dapat diterapkan secara nyata. Hal ini menunjukkan

bahwa titrasi pengendapan bukanlah ide yang terpisah, melainkan elemen penting dalam memahami reaksi dan sifat-sifat senyawa organik (Christian, 2004).

1. Definisi dan Prinsip Dasar

Titration pengendapan adalah metode analisis volumetri yang bergantung pada reaksi antara analit dan titran yang membentuk endapan dengan kelarutan yang sangat rendah. Menurut literatur terbaru, metode ini tetap relevan karena prosedurnya yang sederhana, biaya yang relatif murah, serta tingkat ketelitian yang cukup untuk analisis ion anorganik tertentu (Deucher et al., 2025).

Dasar reaksi pada titration pengendapan adalah terbentuknya senyawa ionik yang tidak mudah larut sebagai hasil dari reaksi antara ion analit dan ion titran. Contoh yang paling sering terjadi adalah reaksi antara ion perak (Ag^+) dan ion klorida (Cl^-) yang menghasilkan endapan klorida perak (AgCl). Reaksi ini berlangsung secara stoikiometrik, sehingga dapat dimanfaatkan untuk analisis kuantitatif (Asfaw & Belete, 2025).

Untuk memastikan reaksi titration pengendapan berjalan dengan efisien, beberapa syarat harus dipenuhi, yaitu reaksi harus cepat, memiliki perbandingan stoikiometri yang sederhana dan jelas, serta menghasilkan endapan yang sangat sedikit larut. Endapan dengan kelarutan rendah sangat krusial untuk menciptakan perubahan konsentrasi ion yang signifikan di sekitar titik ekuivalen, sehingga titik akhir titration dapat diidentifikasi dengan tepat (Putthasa et al., 2025).

2. Kurva Titrasi Pengendapan

Kurva titration pengendapan dibuat dengan menggambarkan perubahan konsentrasi ion yang bersangkutan (biasanya pAg atau pX) sehubungan dengan volume titran yang ditambahkan. Dalam titration ion halida menggunakan larutan perak nitrat (AgNO_3), kurva umumnya ditampilkan sebagai pAg terhadap volume AgNO_3 . Bentuk kurva menunjukkan variasi konsentrasi ion akibat pembentukan endapan selama proses titration hingga

mencapai titik ekuivalen (Mendham et al., 2000). Proses ini menjamin bahwa p-fungsi bertransformasi secara bertahap seiring dengan penambahan zat pentiter hingga mencapai titik jenuh (Sastrohamidjojo et al., 2021).

Saat mencapai titik ekuivalen, jumlah mol pentiter yang ditambahkan sama persis dengan jumlah mol analat dalam sampel. Penghitungan konsentrasi ion pada titik ini sepenuhnya bergantung pada nilai hasil kali kelarutan (KSP) dari endapan yang terbentuk, di mana $[Ion] = \sqrt{KSP}$ untuk garam dengan perbandingan 1:1. Sebaliknya, pada fase setelah titik ekuivalen, muncul kelebihan pentiter dalam larutan, sehingga konsentrasi ion dihitung menggunakan konsentrasi kelebihan zat pentiter itu dalam volume total (Mulyasuryani & Sabarudin, 2023).

Dua faktor utama, besarnya nilai KSP dan konsentrasi analat dan pentiter, sangat memengaruhi bentuk dan ketajaman kurva titrasi. Dibandingkan dengan endapan yang lebih larut, endapan dengan nilai KSP yang sangat kecil akan menghasilkan perubahan p-fungsi yang lebih besar dan lebih tajam di sekitar titik ekuivalen. Penggunaan larutan dengan konsentrasi yang lebih pekat juga akan meningkatkan magnitudo perubahan pada titik akhir titrasi, sehingga indikator lebih mudah diidentifikasi secara visual. (Wiryawan & Rohman, 2020).

B. Agen Titrasi Utama: Argentometri

1. Definisi Argentometri

Metode analisis volumetri yang dikenal sebagai argentometri menggunakan larutan perak nitrat ($AgNO_3$) sebagai zat pentiter standar untuk mengukur jumlah anion dalam suatu sampel. Endapan perak yang sukar larut diciptakan oleh larutan ini. Teknik ini bergantung pada reaksi pengendapan antara ion perak (Ag^+) dan anion yang dimaksud, seperti halida (Cl^- , Br^- , I^-), sianida (CN^-), dan tiosianat (SCN^-). Ini dilakukan hingga titik ekuivalen yang dapat diamati dengan indikator warna tertentu. Dalam

analisis kuantitatif, keandalan metode argentometri sangat bergantung pada selektivitas reaksi pengendapan dan ketepatan dalam memilih indikator yang sesuai dengan kondisi pH larutan sampel untuk mengurangi kesalahan titrasi (Pratama & Irdawati, 2022).

2. Metode-Metode Deteksi Titik Akhir

a. Metode Mohr (Pembentukan Endapan Berwarna)

Metode Mohr untuk titrasi argentometri didasarkan pada prinsip pembentukan endapan sekunder berwarna sebagai penanda titik akhir. Dengan menggunakan indikator kalium kromat (K_2CrO_4), kelebihan ion perak (Ag^+) akan bereaksi dengan ion kromat (CrO_4^{2-}) pada titik akhir titrasi, membentuk endapan perak kromat (Ag_2CrO_4) yang berwarna merah bata. Agar reaksi ini akurat, pH larutan harus tetap dalam rentang netral hingga sedikit basa. pH terlalu asam akan mengubah kromat menjadi dikromat, dan pH terlalu basa akan menyebabkan endapan perak hidroksida. Metode ini digunakan dengan sangat baik untuk mengukur kadar klorida (Cl^-) dan bromida (Br^-) dalam berbagai sampel, seperti air minum dan limbah industri. (Arsyad & Wahab, 2022).

Metode Mohr dapat digunakan untuk mengidentifikasi ion klorida (Cl^-) dalam berbagai sampel, seperti air, larutan farmasi, dan bahan kimia yang tidak mengandung ion pengganggu yang dapat bereaksi dengan ion perak atau kromat. Titrasi dengan metode Mohr harus dilakukan pada pH netral hingga sedikit basa (sekitar pH 6,5–10). Pada kondisi terlalu basa, endapan perak hidroksida dapat terbentuk, mengganggu hasil titrasi. Pada kondisi asam, ion kromat dapat berubah menjadi dikromat (Day & Underwood, 2001).

b. Metode Volhard (Titrasi Balik dengan Pembentukan Kompleks Berwarna)

Metode titrasi balik yang dikenal sebagai metode Volhard digunakan untuk mengidentifikasi ion bromida, iodida, dan ion lainnya yang membentuk endapan dengan perak. Dalam metode ini, larutan perak nitrat ditambahkan secara berlebihan ke dalam sampel, dan kemudian larutan kalium tiosianat digunakan untuk titrasi kelebihan ion perak. Untuk menghindari hidrolisis ion besi (III), titrasi dilakukan dalam suasana asam kuat (Deucher et al., 2025).

Alat yang digunakan adalah besi (III) amonium sulfat $[\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2]$, yang memberikan ion Fe^{3+} sebagai pembentuk kompleks berwarna. Pada titik akhir titrasi, kompleks besi (III) tiosianat (FeSCN^{2+}) berwarna merah darah terbentuk sebagai hasil dari reaksi terlalu banyak ion tiosianat dengan Fe^{3+} :



Metode Volhard digunakan untuk mengidentifikasi ion seperti bromida (Br^{-}) dan iodida (I^{-}), serta ion lainnya yang dapat mengendap dengan ion perak, terutama dalam kasus di mana metode Mohr atau Fajans tidak dapat diterapkan. Untuk menghindari hidrolisis ion Fe^{3+} dan memastikan pembentukan kompleks FeSCN^{2+} yang stabil dan jelas, titrasi harus dilakukan dalam suasana asam kuat (biasanya menggunakan asam nitrat) (Day & Underwood, 2001).

c. Metode Fajans (Indikator Adsorpsi)

Metode Fajans adalah metode titrasi pengendapan yang menggunakan pengukur adsorpsi. Senyawa organik seperti fluorescein atau dichlorofluorescein akan teradsorpsi pada permukaan endapan pada titik yang sama (Putri et al., 2021). Perubahan warna ini disebabkan oleh perubahan muatan pada permukaan endapan. Kelebihan analat membuat endapan bermuatan negatif sebelum titik ekuivalen, tetapi kelebihan perak nitrat

membuat permukaan endapan bermuatan positif, menarik anion yang menunjukkan warna (Guna et al., 2023). Dalam praktiknya, metode ini sangat efektif untuk mengukur kadar halogen seperti klorida (Cl^-) dan bromida (Br^-) dalam berbagai sampel air dan produk industri. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa ia memberikan perubahan warna yang jelas pada permukaan koloid endapan (Rahayu & Susanti, 2022).

Indikator yang digunakan adalah senyawa organik seperti fluorescein atau diklorofluorescein yang memiliki kemampuan untuk teradsorpsi pada permukaan endapan perak halida. Selama proses titrasi, endapan perak halida (seperti AgCl) memiliki muatan permukaan positif karena kelebihan ion Ag^+ sebelum titik ekuivalen, tetapi setelah titik ekuivalen tiba dan terdapat kelebihan ion halida, muatan permukaan endapan berubah menjadi negatif, yang berarti indikator bermuatan berlawanan. Proses adsorpsi ini menyebabkan perubahan warna yang signifikan, yang menandai akhir titrasi. Metode Fajans digunakan untuk mengidentifikasi ion klorida (Cl^-) dan bromida (Br^-), terutama dalam larutan jernih, yang memungkinkan seseorang untuk melihat perubahan warna indikator dengan jelas (Day & Underwood, 2001).

C. Aplikasi Titrasi Pengendapan

1. Penentuan Halida (Cl^- , Br^- , I^-)

a. Analisis Klorida (Cl^-)

Kadar ion klorida (Cl^-) dalam sampel air dan bahan pangan biasanya ditentukan dengan titrasi pengendapan, yang biasanya dilakukan dengan metode Mohr atau Fajans, menggunakan larutan baku perak nitrat (AgNO_3) sebagai titran. Endapan putih perak klorida (AgCl) dibentuk oleh ion klorida dan ion perak. Titik akhir titrasi ditentukan dengan perubahan warna indikator, yang menunjukkan bahwa lebih banyak ion perak dalam larutan (Harvey, 2016).

b. Analisis Bromida (Br^-) dan Iodida (I^-)

Untuk menganalisis ion bromida (Br^-) dan iodida (I^-), titrasi pengendapan digunakan dengan metode argentometri, terutama metode Volhard atau Fajans. Dalam proses ini, ion Bromida (Br^-) dan I^- bereaksi secara stoikiometrik dengan ion perak (Ag^+) untuk membentuk endapan AgBr dan AgI yang sangat sulit larut. Metode Fajans menggunakan indikator adsorpsi untuk menentukan titik akhir titrasi, sedangkan metode Volhard banyak digunakan karena dapat dilakukan dalam suasana asam dan memberikan ketelitian yang baik. Pengujian air laut dan air industri, pengendalian kualitas bahan kimia, dan analisis farmasi untuk menentukan kadar bromida dan iodida dalam bahan baku dan sediaan obat adalah beberapa contoh aplikasi analisis ini (Ningrum, 2023).

2. Penentuan Sianida (CN^-) dan Tiosianat (SCN^-)

Setelah sianida dibebaskan dari kompleks logamnya, sianida dititrasi dan membentuk endapan AgCN putih yang stabil. Ini memiliki indikator adsorpsi seperti eosin atau fluorescein yang berubah warna saat Ag^+ berlebih mengadsorpsi pada permukaan koloid AgCN . Ini sering digunakan untuk memantau limbah industri tambang emas, fotografi, atau analisis farmasi. Tiosianat dititrasi langsung membentuk AgSCN putih, atau secara tidak langsung seperti Volhard dengan Fe^{3+} sebagai indikator (Deucher dkk, 2025).

3. Penentuan Ion Logam

Tidak langsung, ion logam seperti merkuri (Hg^{2+}), timbal (Pb^{2+}), atau tembaga (Cu^{2+}) dapat diukur dengan menambahkan lebih banyak klorida untuk membentuk endapan yang kurang larut seperti Hg_2Cl_2 atau PbCl_2 , kemudian mengfiltrasi dan titrasi klorida yang tersisa dengan AgNO_3 ; kesadahan air (Ca^{2+} , Mg^{2+}) dapat diukur dengan mengendap sebagai kalsium sulfat atau oksalat dengan reagen perak, yang memberikan estimasi kesadahan total (Harris, 2020).

D. Perhitungan dalam Titrasi Pengendapan

1. Stoikiometri Reaksi

Untuk titrasi pengendapan, stoikiometri reaksi adalah dasar penting untuk memastikan akurasi kuantitatif. Ini berarti bahwa reaksi antara analat dan pentiter harus terukur secara tepat tanpa terpengaruh oleh reaksi samping. Prinsip stoikiometri yang tepat memungkinkan klinisi atau peneliti untuk menghitung kadar zat berdasarkan volume titik akhir titrasi. Ini adalah contoh bagaimana menghitung kadar klorida dengan menggunakan rasio molar 1:1 terhadap perak nitrat (Pangestu et al., 2021). Ketepatan stoikiometri juga sangat bergantung pada kondisi lingkungan, seperti pH larutan. Ini karena perubahan pH yang signifikan dapat menyebabkan pembentukan produk samping seperti oksida logam, yang mengubah kesetimbangan reaksi utama (Wahyuni & Fitriani, 2022). Selain itu, untuk keberhasilan analisis ini, endapan yang dihasilkan harus stabil dan memiliki komposisi kimia yang seragam sesuai dengan rumus empirisnya. Dengan kata lain, hubungan antara massa endapan dan volume pentiter harus tetap konsisten selama proses titrasi (Pratama et al., 2023).

a. Reaksi umum

Untuk titrasi argentometri (contoh ion halida): $\text{Ag}^+ (\text{aq}) + \text{X}^- (\text{aq}) \rightarrow \text{AgX} (\text{s})$

dengan:

$\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{atau } \text{I}^-$

b. Hubungan mol pada titik ekuivalen

Pada titik ekuivalen berlaku:

$$n\text{A}^+ = n^-$$

atau secara umum: $a \text{ nanalit} = b \text{ ntitrant}$ dimana:

a dan b = koefisien stoikiometri reaksi

c. Hubungan mol dengan konsentrasi

Jumlah mol dinyatakan sebagai:

$$n = M \times V$$

dengan:

n = jumlah mol (mol)

M = molaritas (mol/L)

V = volume (L)

2. Perhitungan Konsentrasi Analit

Volume dan konsentrasi titran yang digunakan untuk menemukan titik ekuivalen menentukan perhitungan konsentrasi analit (Handayani, 2013).

a. Rumus dasar titrasi

Untuk reaksi dengan perbandingan 1 : 1 (misalnya $\text{Ag}^+ : \text{Cl}^-$):

$$M_{\text{analit}} \times V_{\text{analit}} = M_{\text{titran}} \times V_{\text{titran}}$$

b. Jika koefisien reaksi tidak sama

Gunakan persamaan umum:

$$\frac{M_{\text{analit}} \times V_{\text{analit}}}{a} = \frac{M_{\text{titran}} \times V_{\text{titran}}}{b}$$

atau:

$$M_{\text{analit}} = \frac{b \times M_{\text{titran}} \times V_{\text{titran}}}{a \times V_{\text{analit}}}$$

c. Perhitungan kadar (% atau g/L)

Jika diperlukan kadar dalam massa: Massa analit = $n \times M_r$

$$Kadar = \frac{\text{massa analit}}{\text{volume sampel}}$$

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahmat Fathoni (2006) *Metodologi Penelitian dan Teknik Penyusunan Skripsi*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Arsyad, M., & Wahab, A. W. (2022). *Analisis Kadar Klorida pada Air Sumur Gali dengan Metode Argentometri Mohr*. Jurnal Sains dan Edukasi Kimia.
- Asfaw, M. D., & Belete, A. B. (2025). *Argentometric determination of chloride content in tap water*. F1000Research.
- Christian, G. D. (2004). *Analytical Chemistry*. 6th ed. New York: John Wiley & Sons.
- Day, R. A., & Underwood, A. L. (2001). *Analytical Chemistry*. New Jersey: Prentice Hall.
- Deucher, N. C., de Souza, R. S., & Borges, E. M. (2025). *Teaching precipitation titration methods: A statistical comparison of Mohr, Fajans, and Volhard techniques*. Journal of Chemical Education.
- Harris, D. C. (2020). *Quantitative Chemical Analysis (10th ed.)*. New York: W.H. Freeman and Company.
- Harvey, D. (2016). *Analytical Chemistry 2.1*. De Pauw University.
- Mendham, J., Denney, R. C., Barnes, J. D., & Thomas, M. (2000). *Vogel's Textbook of Quantitative Chemical Analysis (6th ed.)*. London: Pearson Education.
- Mulyasuryani, A., & Sabarudin, A. (2023). *Kimia Analitik: Instrumentasi dan Pengukuran*. Universitas Brawijaya Press. Malang.
- Mundir (2013) *Metode Penelitian Kualitatif dan Kuantitatif*, STAIN Jember Press. Edited by Hisbiyatul Hasanah. Jember: STAIN Jember Press.
- Nazir, M. (2005) *Metode Penelitian*. Bogor: Ghalia Indonesia.
- Ningrum, A. P. (2023). *Aplikasi titrasi pengendapan dalam analisis air dan pangan*. Jurnal Kimia Terapan Indonesia, 5(2), 67-75.

- Pangestu, A., Rahayu, S., & Aminah, S. (2021). *Aplikasi Hukum Stoikiometri dalam Metode Argentometri untuk Analisis Keamanan Pangan*. Jurnal Kimia Terapan Indonesia.
- Pratama, A. J., & Irdawati, I. (2022). *Pengembangan Metode Analisis Klorida dalam Air Menggunakan Titrasi Argentometri dengan Indikator Alami*. Jurnal Riset Kimia.
- Pratama, R., Santoso, B., & Wijaya, K. (2023). *Studi Komparatif Stoikiometri pada Reaksi Pengendapan Perak Halida dalam Skala Laboratorium*. Jurnal Sains Kuantitatif.
- Priyono (2008) *Metode Penelitian Kuantitatif*. Edited by T. Chandra. Sidoarjo: Zifatama Publishing.
- Putthasa, P., Cheotchinda, B., Chantiwas, R., & Wilairat, P. (2025). *Chloride determination by microvolume precipitation: Toward a green alternative to argentometric titration*. Analytical Methods.
- Rahayu, S., & Susanti, E. (2022). *Aplikasi Metode Argentometri Fajans untuk Monitoring Kadar Klorida pada Air Limbah Industri*. Jurnal Teknik Lingkungan dan Sains.
- Sandu Siyoto and Sodik, M. A. (2015) *Dasar Metodologi Penelitian*. Yogyakarta: Literasi Media Publishing.
- Sastrohamidjojo, H., Sugiyarto, K. H., & Pranowo, H. D. (2021). *Prinsip- Prinsip Dasar Kimia Analisis Kuantitatif*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Syahrum and Salim (2014) *Metode Penelitian Kuantitatif*. Edited by R. Ananda. Bandung: Citapustaka Media.
- Wahyuni, S., & Fitriani, D. (2022). *Pengaruh Variabel Kimia Terhadap Ketepatan Stoikiometri Titrasi Pengendapan pada Sampel Air Limbah*. Jurnal Analisis Farmasi dan Kimia, 14(3), 204-211.
- Wiryawan, A., & Rohman, A. (2020). *Teori dan Aplikasi Kimia Analitik dalam Penentuan Kadar Zat*. Jurnal Kimia Dasar Indonesia, 12(3), 156-164.

BAB 13 | TITRASI KOMPLEKSOMETRI

apt. Dwi Larasati Setyaningrum, M. Sc

Titration complexometry is one of the volumetric methods developed for the analysis of metal ions. This method is based on the principle of complex formation that is stable between metal ions and complexing agents that act as ligands, namely molecules that can bind specifically with metal ions. In the process, the complexing agent will bind metal ions to form complex compounds with a constant molar ratio. The formation of complexes occurs stoichiometrically, so the amount of complexing agent added as titrant will react proportionally with the amount of metal ions present in the sample as analyte. With this, the volume of titrant required until the end point of titration is reached can be used as a basis to determine the concentration of metal ions in the sample quantitatively.

Historically, the concept of complexometry was first applied in chemical analysis for the determination of cyanide ions using mercuric nitrate solution. This method was introduced by Justus Liebig in the 1850s and became one of the early developments in complex compound analysis in analytical chemistry. Significant developments in this field occurred in 1945 when Schwarzenbach introduced titration complexometry for the analysis of metal ions using ethylenediamine tetraacetate (EDTA) as titrant. Since the 1950s,

metode ini mulai digunakan secara luas, salah satunya untuk penentuan kesadahan air.

Air sadah mengandung ion bermuatan ganda, terutama kalsium (Ca^{2+}) dan magnesium (Mg^{2+}), serta beberapa ion logam berat lainnya. Keberadaan ion-ion ini dapat menurunkan efektivitas sabun dan detergen, karena Ca^{2+} dan Mg^{2+} mampu menggantikan ion natrium (Na^+) atau kalium (K^+) sehingga membentuk endapan yang menghambat proses pembersihan dan meninggalkan kerak pada permukaan seperti bak mandi. Selain itu, pemanasan air yang mengandung Ca^{2+} dan ion bikarbonat (HCO_3^-) akan menghasilkan kalsium karbonat (CaCO_3). Senyawa ini merupakan komponen utama kerak pada ketel air dan berpotensi menyebabkan penyumbatan pipa maupun *boiler* (ketel uap), baik dalam sistem rumah tangga maupun instalasi industri.

A. Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks, yang juga dikenal sebagai senyawa koordinasi, adalah senyawa yang dalam strukturnya mengandung molekul atau ion kompleks baik kation kompleks, anion kompleks, maupun kombinasi keduanya yang berpasangan dengan ion-ion sederhana. Sebagai contoh, heksaminakobalt (III) klorida, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$, merupakan senyawa koordinasi yang tersusun atas kation kompleks $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ dan anion sederhana Cl^- .

Ion logam atau atom yang menjadi pusat pengikatan ligan dalam suatu ion atau molekul kompleks disebut sebagai logam pusat. Pada kation kompleks $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$, ion Co^{3+} berperan sebagai logam pusat yang dikelilingi oleh enam ligan amonia. Sementara itu, pada senyawa netral seperti $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, atom Fe berfungsi sebagai logam pusat yang berikatan dengan lima molekul karbon monoksida sebagai ligan netral. Keberadaan logam pusat inilah yang menjadi ciri utama pembentukan struktur kompleks dalam senyawa koordinasi.

Ikatan yang terjadi antara logam pusat dan ligan dalam senyawa kompleks disebut sebagai ikatan koordinasi. Pada ikatan ini, pasangan elektron yang digunakan untuk

membentuk ikatan seluruhnya disumbangkan oleh atom ligan kepada logam pusat, sehingga ikatan tersebut sering juga disebut sebagai ikatan kovalen koordinasi. Muatan total suatu ion kompleks ditentukan oleh kombinasi muatan ion logam pusat dan muatan ligan-ligan yang terikat. Apabila ligan yang berikatan bersifat netral, maka muatan ion kompleks akan bernilai positif dan besarnya sama dengan muatan ion logam pusat. Hal ini dapat ditunjukkan pada kompleks tetraamina tembaga(II), $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, di mana ligan amonia bersifat netral sehingga tidak menyumbangkan muatan, dan muatan total kompleks sepenuhnya ditentukan oleh ion Cu^{2+} sebagai logam pusat.

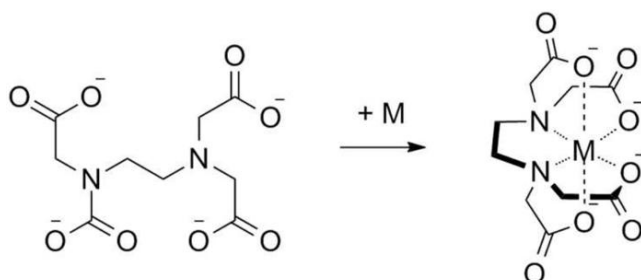
B. Klasifikasi Ligan

1. Ligan Monodentat

Ligan yang berikatan dengan ion logam hanya pada satu titik disebut ligan monodentat. Sebagai contoh, NH_3 merupakan ligan monodentat yang mampu membentuk kompleks dengan ion tembaga (Cu^{2+}) membentuk ion tetraamina tembaga (II) dengan rumus kimia $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$. Ion halida, ion sianida, dan NH_3 merupakan contoh umum ligan monodentat.

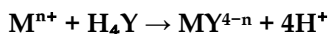
2. Ligan Bidentat dan Multidentat

Banyak ligan diketahui memiliki lebih dari satu gugus yang mampu berikatan dengan ion logam. Ligan semacam ini disebut ligan multidentat. Ligan multidentat mencakup ligan bidentat (2 atom donor), ligan tridentat (3 atom donor), ligan tetradentat (4 atom donor), dan seterusnya. Sebagai contoh, etilendiamina ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) merupakan ligan bidentat. Sementara itu, asam etilendiamintetraasetat (EDTA) merupakan contoh ligan multidentat.



Gambar 13.1 Struktur Kimia EDTA yang Terdeprotonasi dan Pembentukan Kompleks dengan Ion Logam M pada Stoikiometri 1:1

EDTA merupakan titran yang sangat ideal dalam titrasi kompleksometri karena memenuhi hampir seluruh kriteria penting yang dibutuhkan. Senyawa ini mampu membentuk kompleks yang cukup stabil dengan sebagian besar ion logam, kecuali logam alkali, sehingga memberikan selektivitas dan keandalan yang baik dalam analisis. Keunggulan lainnya adalah stoikiometri pembentukan kompleks yang selalu tetap, yaitu 1:1, tanpa dipengaruhi oleh muatan kation logam yang bereaksi. Selain itu, pembentukan kompleks antara EDTA dan sebagian besar ion logam terjadi secara cepat, sehingga memungkinkan pelaksanaan titrasi secara efisien, meskipun terdapat pengecualian pada ion Cr^{3+} yang bereaksi lebih lambat. Kompleks yang dihasilkan juga bersifat larut dalam air dan umumnya tidak berwarna, kecuali apabila ion logam yang berikatan memang memiliki warna khas. Dalam bentuk netralnya, EDTA adalah asam poliprotik yang dinyatakan sebagai H_4Y . Reaksi antara ion logam (M^{n+}) dan EDTA (H_4Y) dapat dituliskan sebagai berikut:



Sejak pertama kali diperkenalkan, EDTA telah dimanfaatkan secara luas untuk menganalisis hampir setengah dari unsur-unsur dalam tabel periodik. Selain EDTA, berbagai turunannya, seperti asam dietilen triamina pentaasetat (DTPA) dan asam etilen glikol tetraasetat (EGTA), juga digunakan karena memiliki kemampuan pembentukan kompleks yang

serupa. EDTA beserta turunannya tergolong ke dalam asam amino polikarboksilat yang dapat mengalami disosiasi menjadi beberapa bentuk terprotonasi bergantung pada pH lingkungannya. Akibatnya, konstanta pembentukan kompleks EDTA dengan ion logam sangat bergantung pada pH larutan. Ketergantungan ini menjadikan pengaturan pH sebagai faktor kritis dalam titrasi kompleksometri berbasis EDTA. Secara umum, logam yang membentuk kompleks lebih lemah memerlukan kondisi yang kurang asam (pH lebih tinggi) untuk pembentukan kompleks. Sebaliknya, logam yang membentuk kompleks lebih kuat dapat dititrasi pada pH yang lebih rendah, di mana logam-logam dengan kemampuan pembentukan kompleks yang lebih lemah tidak ikut bereaksi.

Dalam penentuan kesadahan air, EDTA digunakan untuk membentuk kompleks dengan ion Ca^{2+} dan Mg^{2+} . Reaksi pembentukan kompleks serta konstanta pembentukan kompleksnya adalah:



Reaksi pembentukan kompleks antara ion logam dan EDTA dalam bentuk terprotonasi penuh (Y^{4-}) memiliki konstanta pembentukan yang sangat besar, yang menunjukkan bahwa reaksi sangat mengarah ke pembentukan kompleks. Tingginya stabilitas kompleks yang terbentuk ini menghasilkan titik akhir titrasi yang tajam dan mudah diamati. Namun demikian, kondisi ideal tersebut hanya dapat dicapai pada pH di atas 12. Pada pH tersebut, Ca^{2+} dan Mg^{2+} cenderung mengalami pengendapan, masing-masing sebagai CaCO_3 dan Mg(OH)_2 , sehingga proses titrasi tidak dapat berlangsung secara efektif. Oleh karena itu, dalam praktik analisis kesadahan air, titrasi EDTA umumnya dilakukan pada pH sekitar 10. Meskipun bukan dalam bentuk Y^{4-} yang paling reaktif, reaksi pembentukan kompleks yang terjadi tetap memiliki konstanta pembentukan efektif yang cukup besar, sehingga titrasi masih dapat dilakukan secara akurat dan andal.

$\text{Ca}^{2+} + \text{HY}^{3-}$	$\text{CaY}^{2-} + \text{H}^+ \quad K'f = 1,8 \times 10^{10}$
$\text{Mg}^{2+} + \text{HY}^{3-}$	$\text{MgY}^{2-} + \text{H}^+ \quad K'f = 1,7 \times 10^8$
$\text{MgIn} + \text{HY}^{3-}$	$\text{MgY}^{2-} + \text{HIn}^{2-}$
(warna merah anggur)	(warna biru)

Pengembangan terkini menunjukkan bahwa titrasi EDTA dapat dilakukan dengan memanfaatkan perangkat mikrofluidik berbasis kertas yang mengandung EDTA dan indikator. Pendekatan inovatif ini memungkinkan penentuan kadar Ca^{2+} dan Mg^{2+} dalam berbagai jenis air secara cepat, sederhana, dan tetap bersifat kuantitatif. Selain berperan penting dalam analisis kimia, EDTA juga digunakan secara luas sebagai agen pengkhelet dalam upaya remediasi lingkungan, khususnya untuk menghilangkan logam berat beracun seperti Pb^{2+} , Ni^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , dan As^{3+} dari air limbah maupun tanah yang terkontaminasi.

Namun demikian, penggunaan EDTA secara luas menimbulkan kekhawatiran tersendiri karena senyawa ini sulit terurai secara biologis (*non-biodegradable*) dan berpotensi bertahan di lingkungan. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, berbagai sistem berbasis EDTA yang dapat dipisahkan atau didaur ulang telah dikembangkan, antara lain melalui imobilisasi EDTA pada polimer atau nano-magnet yang dimodifikasi dengan gugus khelator. Selain perannya dalam analisis kimia, EDTA juga digunakan dalam bidang medis, khususnya untuk terapi keracunan logam berat. Selain EDTA, beberapa agen pengkhelet farmasi lain seperti BAL (*British Anti-Lewisite*), DMSA (asam dimerkaptosuccinic), dan DMPS (asam 2,3-dimerkaptopropana-1-sulfonat) juga digunakan untuk tujuan serupa dan secara prinsip memiliki potensi untuk diaplikasikan dalam titrasi kompleksometri.

C. Jenis-Jenis Titrasi Kompleksometri

1. Titrasi Langsung

Di antara berbagai metode titrasi kompleksometri, titrasi langsung merupakan yang paling sederhana dan paling umum digunakan. Pada metode ini, larutan sampel

yang mengandung ion logam ditambahkan bufer, misalnya bufer pH 10, untuk menjaga kondisi reaksi tetap optimal. Selanjutnya, indikator yang sesuai ditambahkan ke dalam larutan, kemudian dan titrasi dilakukan menggunakan Na_2EDTA sebagai titran hingga reaksi pembentukan kompleks berlangsung sempurna. Untuk mencegah terbentuknya endapan logam hidroksida atau garam basa selama proses titrasi, dapat ditambahkan agen pembentuk kompleks tambahan seperti tartrat, sitrat, atau trietanolamin. Perubahan warna indikator menunjukkan bahwa titik akhir titrasi telah tercapai, yang berarti bahwa seluruh ion logam telah terikat oleh EDTA.

Sebagai contoh dalam penetapan kadar $\text{Mg}(\text{OH})_2$ sesuai Farmakope Indonesia VI, dengan prosedur sebagai berikut:

Diambil sejumlah volume larutan uji yang setara dengan kurang lebih 40 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$, kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala berkapasitas 400 mL. Ditambahkan 200 mL air dan 20 mL trietanolamina P, kemudian diaduk hingga homogen. Selanjutnya, dimasukkan 10 mL dapar amonia-amonium klorida LP dan ditambahkan 3 tetes larutan indikator hitam eriokrom T. Larutan didinginkan menggunakan tangas es hingga mencapai suhu 3–4 °C, kemudian diangkat. Titrasi dilakukan dengan larutan dinatrium edetat 0,05 M LV hingga terjadi perubahan warna menjadi biru. Penetapan blangko dilakukan dengan cara yang sama. Setiap 1 mL dinatrium edetat 0,05 M ekuivalen dengan 2,916 mg $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

2. Titrasi Kembali

Titrasi kembali merupakan metode alternatif yang digunakan ketika titrasi langsung tidak dapat dilakukan secara efektif. Metode ini umumnya diterapkan apabila logam mudah mengendap sebagai hidroksida pada pH titrasi, apabila analit berada dalam bentuk senyawa yang tidak larut (seperti sulfat atau kalsium oksalat), apabila reaksi pembentukan kompleks berlangsung sangat lambat, atau

ketika ion logam membentuk kompleks yang lebih stabil dengan Na_2EDTA dibandingkan dengan indikator.

Dalam pelaksanaannya, sejumlah berlebih larutan baku Na_2EDTA ditambahkan ke dalam larutan sampel sehingga seluruh ion dapat bereaksi dan membentuk senyawa kompleks. Selanjutnya, pH larutan diatur menggunakan bufer yang sesuai. Kelebihan EDTA yang tidak bereaksi kemudian dititrasi kembali menggunakan larutan standar Zn (II) dengan bantuan indikator yang tepat. Titik akhir titrasi ditandai oleh perubahan warna indikator, yang memungkinkan penentuan jumlah EDTA yang bereaksi dengan ion logam dalam sampel secara tidak langsung.

Sebagai contoh dalam penetapan kadar Al(OH)_3 sesuai Farmakope Indonesia VI, dengan prosedur sebagai berikut:

Dipipet 10 mL larutan uji dan dimasukkan ke dalam gelas piala berkapasitas 250 mL. Ditambahkan 20 mL air, kemudian sambil terus diaduk dimasukkan 25,0 mL larutan titran dinatrium edetat 0,05 M LV serta 20 mL dapar asam asetat-amonium asetat LP. Campuran dipanaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit, kemudian dinginkan. Setelah itu, ditambahkan 50 mL etanol P dan 2 mL larutan ditizon LP, lalu dicampur hingga homogen. Titrasi dilakukan dengan larutan zink sulfat 0,05 M LV sampai terjadi perubahan warna dari hijau violet menjadi merah muda. Penetapan blangko dilakukan dengan prosedur yang sama. Setiap 1 mL dinatrium edetat 0,05 M ekuivalen dengan 3,900 mg Al(OH)_3 .

3. Titrasi Tidak Langsung

Penentuan kadar ion atau senyawa yang tidak dapat berinteraksi langsung dengan EDTA dilakukan melalui titrasi tidak langsung. Sebagai contoh, barbiturat tidak membentuk kompleks dengan EDTA, namun senyawa ini dapat diendapkan oleh ion merkuri (II) melalui pembentukan kompleks dengan perbandingan stoikiometri 1:1. Pengendapan dilakukan dengan penambahan Hg(II) berlebih, kemudian endapan yang terbentuk disaring dan dilarutkan

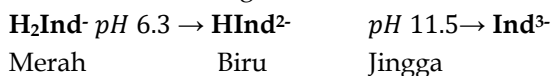
kembali dalam larutan EDTA berlebih. Selanjutnya, kelebihan EDTA yang tidak bereaksi dititrasi menggunakan larutan baku Zn(II) dengan bantuan indikator yang sesuai. Melalui pendekatan ini, kadar analit dapat ditentukan secara tidak langsung berdasarkan jumlah EDTA yang bereaksi.

D. Metode Penentuan Titik Akhir

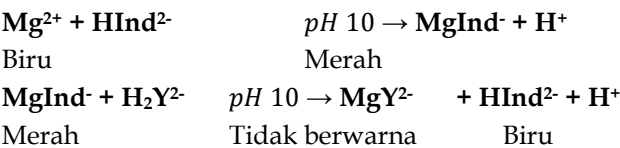
1. Indikator Warna

Selama proses titrasi, ion logam awalnya berikatan dengan indikator sehingga larutan menunjukkan warna khas kompleks logam-indikator. Ketika EDTA ditambahkan, khelator ini secara bertahap menggantikan indikator karena membentuk kompleks logam-EDTA yang jauh lebih stabil. Setelah seluruh ion logam terikat oleh EDTA, indikator dilepaskan dan kembali ke bentuk bebasnya, sehingga terjadi perubahan warna yang menandai titik akhir titrasi. Warna akhir yang teramati sesuai dengan warna ligan indikator bebas pada pH titrasi tertentu. Agar perubahan warna pada titik akhir titrasi dapat diamati dengan jelas, konstanta kestabilan kompleks logam-indikator tidak boleh lebih rendah dari 10^4 - 10^5 dan harus lebih kecil dibandingkan konstanta kestabilan kompleks logam-EDTA yang terbentuk.

Salah satu contoh indikator yang sering digunakan dalam titrasi kompleksometri adalah Eriochrome Black T (H_2Ind), yang berperilaku sebagai indikator asam-basa sekaligus indikator ion logam. Indikator ini banyak digunakan dalam titrasi beberapa kation, seperti Mg^{2+} , Zn^{2+} , dan Cd^{2+} . Kemampuannya sebagai indikator ion logam berkaitan dengan kemampuannya membentuk kompleks berwarna dengan kation tersebut, sedangkan perilakunya sebagai indikator asam-basa berasal dari sifatnya sebagai asam lemah. Perilaku asam lemah ini dapat dijelaskan melalui kesetimbangan berikut:



Pada penentuan Mg^{2+} , mula-mula terjadi reaksi dengan indikator, kemudian dengan titran berdasarkan reaksi:



Dengan demikian, pada titik akhir titrasi diamati perubahan warna dari merah (kelebihan $MgInd^{+}$) menjadi biru ($HInd^{2-}$).

Tabel 13.1 Indikator yang Digunakan dalam Titrasi Kompleksometri

No	Indikator	Perubahan Warna	Rentang pH	Logam yang Dideteksi
1	Mordant black II	Merah - biru	6-7	Ca, Ba, Mg, Zn, Cd, Mn, Pb, Hg
	Eriochrome blackT			
	Solochrome blackT			
2	Murexide	Ungu - biru	12	Ca, Cu, Co
3	Catechol-violet	Ungu - merah	8-10	Mn, Mg, Fe, Co, Pb
4	Methyl Blue	Biru - kuning	4-5	Pb, Zn, Cd, Hg
	Thymol Blue	Biru - abu-abu	10-12	
5	Alizarin	Merah - kuning	4.3	Pb, Zn, Co, Mg, Cu
6	Sodium Alizarin sulphonate	Biru - merah	4	Al, Thorium
7	Xylenol range	Hijau muda - kuning	1-3	Bi, Thorium
			4-5	Pb, Zn
			5-6	Cd, Hg

2. Indikator Instrumental

a. Spektrofotometri

Perubahan spektrum serapan yang terjadi ketika ion logam bebas berubah menjadi kompleks logam, atau ketika satu kompleks berubah menjadi kompleks lain, umumnya dapat dideteksi secara lebih akurat menggunakan metode spektrofotometri dibandingkan dengan pengamatan visual. Keunggulan ini menjadi semakin nyata pada larutan dengan konsentrasi yang sangat encer. Oleh karena itu, dalam titrasi menggunakan EDTA, penentuan titik akhir yang akurat masih dapat diperoleh dengan larutan titran pada konsentrasi serendah 0,001 M. Dalam praktiknya, indikator yang memberikan perubahan warna pada daerah visible tetap banyak digunakan karena kemudahan dan kepraktisannya. Namun demikian, untuk ion-ion logam yang secara alami berwarna, titrasi dapat dilakukan tanpa tambahan indikator dengan memanfaatkan perubahan spektrum serapan yang teramati secara spektrofotometri. Selain itu, dalam beberapa kasus, penentuan titik akhir titrasi juga dapat dilakukan pada daerah ultraviolet, khususnya untuk ion atau kompleks yang tidak menunjukkan serapan pada daerah visible.

b. Amperometri

Dalam penggunaan indikator amperometri, titik akhir titrasi tidak ditentukan berdasarkan perubahan warna, melainkan dari perubahan arus listrik yang terukur selama proses titrasi berlangsung. Metode ini dilakukan pada potensial elektroda yang dijaga tetap, yang umumnya dipilih pada nilai di antara potensial setengah gelombang polarografik ($E_{1/2}$) ion logam bebas dan kompleks logam-EDTA. Pada tahap awal titrasi, ion logam bebas masih berada dalam larutan dan bersifat elektroaktif. Ketika potensial tetap diterapkan pada elektroda indikator, misalnya *dropping mercury electrode* (DME), ion logam tersebut mengalami proses reduksi atau

oksidasi sehingga menghasilkan arus difusi yang besarnya sebanding dengan konsentrasi ion logam bebas. Seiring dengan penambahan EDTA, ion logam bebas secara bertahap berikatan membentuk kompleks logam-EDTA. Kompleks ini tidak lagi elektroaktif pada potensial yang digunakan, sehingga konsentrasi ion logam bebas menurun. Akibatnya, arus difusi yang terukur juga berkurang secara bertahap. Penurunan arus ini berlanjut hingga seluruh ion logam bebas telah membentuk kompleks, dan arus yang tersisa hanya berupa arus residu. Kondisi tersebut menandai tercapainya titik akhir titrasi kompleksometri.

Penggunaan indikator amperometri dalam titrasi kompleksometri memiliki sejumlah keunggulan. Metode ini tidak bergantung pada perubahan warna, sehingga sangat sesuai untuk analisis larutan yang berwarna atau keruh. Selain itu, penentuan titik akhir bersifat lebih sensitif dan objektif karena didasarkan pada pengukuran arus listrik. Indikator amperometri juga dapat digunakan pada sistem yang tidak memiliki indikator visual yang sesuai atau selektif. Keunggulan lainnya adalah kemampuan metode ini dalam memberikan titik akhir yang lebih tajam dan presisi, terutama pada analisis dengan konsentrasi ion logam yang rendah.

c. Potensiometri

Dalam pendekatan potensiometri, penentuan titik akhir titrasi didasarkan pada perubahan potensial listrik sel (E_{sel}) yang terjadi selama proses titrasi. Metode ini mengukur perbedaan potensial antara elektroda indikator dan elektroda referensi sebagai fungsi dari volume titran yang ditambahkan. Elektroda indikator yang digunakan dapat berupa elektroda selektif ion logam atau elektroda lain yang peka terhadap perubahan aktivitas ion tertentu dalam larutan, sedangkan elektroda referensi, seperti SCE atau Ag/AgCl yang memiliki potensial tetap dan stabil.

Pada titrasi kompleksometri, pembentukan kompleks antara ion logam (M^{n+}) dan EDTA menyebabkan perubahan konsentrasi, atau lebih tepatnya aktivitas, ion logam bebas dalam larutan. Perubahan ini secara langsung memengaruhi potensial elektroda indikator sesuai dengan prinsip kesetimbangan elektrokimia. Seiring dengan penambahan EDTA, ion logam bebas secara bertahap terikat membentuk kompleks logam-EDTA, sehingga aktivitas M^{n+} dalam larutan menurun. Penurunan aktivitas ini diikuti oleh perubahan potensial elektroda indikator, yang selanjutnya tercermin sebagai perubahan nilai E_{sel} .

Selama titrasi berlangsung, nilai E_{sel} diukur secara bertahap atau pada interval volume titran tertentu, kemudian diplot sebagai kurva potensial (E_{sel}) terhadap volume titran. Pada titik ekuivalen, terjadi perubahan potensial yang tajam akibat penurunan mendadak konsentrasi ion logam bebas setelah hampir seluruh analit membentuk kompleks. Perubahan ini muncul sebagai lonjakan atau penurunan tegangan yang jelas pada kurva dan titik akhir titrasi ditentukan dari titik infleksi pada kurva. Untuk meningkatkan ketelitian, penentuan titik akhir juga dapat dilakukan dengan analisis matematis melalui turunan pertama ($\Delta E/\Delta V$) atau turunan kedua ($\Delta^2 E/\Delta V^2$) terhadap volume titran, terutama ketika perubahan potensial pada kurva utama tidak tampak cukup tajam.

Penggunaan indikator potensiometri dalam titrasi kompleksometri menawarkan sejumlah keunggulan. Pendekatan ini tidak memerlukan indikator kimia, sehingga sangat sesuai untuk larutan berwarna atau keruh. Selain itu, penentuan titik akhir bersifat lebih objektif dan presisi karena didasarkan pada pengukuran listrik (bukan perubahan warna). Metode ini juga dapat diterapkan pada sistem yang tidak memiliki indikator visual yang sesuai, serta memungkinkan analisis ion

logam tertentu, seperti Fe^{3+} dan Cu^{2+} . Dalam sistem yang lebih kompleks, potensiometri juga dapat digunakan secara efektif pada titrasi balik.

DAFTAR PUSTAKA

- Egurrola, G.E., Mazabel, A.P. and Garcia, J. (2021) 'Development and validation of a complexometric and potentiometric titration method for the quantitative determination of zinc pyrithione in shampoo', *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2021, Article ID 6661744. <https://doi.org/10.1155/2021/6661744>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kozak, J. and Townshend, A. (2018) 'Titrimetry: Overview', in *Encyclopedia of Analytical Science*. 3rd edn. Oxford: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14419-1>
- Liu, L., Ling, Y., Yu, J. and Fu, Q. (2021) 'Developing and evaluating an inquiry-based online course with a simulation program of complexometric titration', *Journal of Chemical Education*, 98(5), pp. 1636–1644. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c01229>
- Lyle, S.J. and Rahman, M.M. (1963) 'Complexometric titration of yttrium and the lanthanons—I: A comparison of direct methods', *Talanta*, 10, pp. 1177–1182. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(63\)80141-3](https://doi.org/10.1016/0039-9140(63)80141-3)
- Shyichuk, A., Ziółkowska, D., Lamkiewicz, J. and Kowalska, M. (2025) 'Calcium determination by complexometric titration with calcein indicator using webcam for endpoint detection', *Water*, 17(12), p. 1757. <https://doi.org/10.3390/w17121757>
- Watson, D.G. (2017) *Pharmaceutical analysis: A textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists*. 4th edn. Oxford: Elsevier.

- Yappert, M.C. and DuPré, D.B. (1997) 'Complexometric titrations: Competition of complexing agents in the determination of water hardness with EDTA', *Journal of Chemical Education*, 74(12), pp. 1422–1424. <https://doi.org/10.1021/ed074p1422>
- Zhai, J. and Bakker, E. (2016) 'Complexometric titrations: New reagents and concepts to overcome old limitations', *Analyst*, 141, pp. 4252–4261. <https://doi.org/10.1039/C6AN00538A>

BAB 14 | TITRASI NITRIMETRI

Dr. Irnawati, S.Si., M.Sc

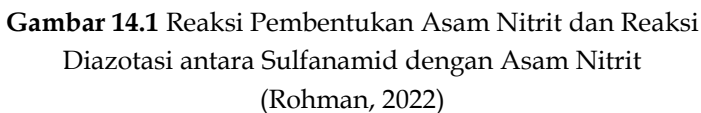
A. Pendahuluan

Titration nitrimetry is also called titration diazotization which is used to determine concentration quantitatively by using standard sodium nitrite solution. Titration diazotization is very simple and very useful to determine the concentration of compounds that have a primary aromatic amine group. Some drugs are known to have a primary aromatic amine group or secondary such as antibiotic compounds sulfonamides and also compounds local anesthetic group of aminobenzoic acid so that it is possible to analyze using titration.

Because of this, nitrimetry will provide basic knowledge of nitrimetry and analysis stages. In addition, this chapter will try to give examples of nitrimetry analysis for drugs that do not have a primary aromatic amine group so that it can be determined by nitrimetry. The importance of nitrimetry in drug analysis application quantitatively makes titration need to be studied more detailed to help our understanding in nitrimetry application.

B. Prinsip Dasar Titration Nitrimetry

The titration nitrimetry method is based on the reaction of diazotization, that is the reaction between primary aromatic amine with nitrous acid in acidic conditions so that it forms diazonium salt (Ahda et al., 2023). Nitrous acid is a hypothetical

$$\text{NaNO}_2 + \text{HCl} \longrightarrow \text{HNO}_2 + \text{NaCl}$$


201

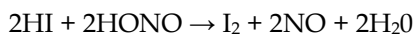
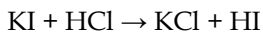
Pada metode nitrimetri, berat ekivalen suatu senyawa sama dengan berat molekulnya karena 1 mol senyawa bereaksi dengan 1 mol asam nitrit dan menghasilkan 1 mol garam diazonium. Berdasarkan hal tersebut maka dalam nitrimetri, konsentrasi larutan baku dinyatakan dengan molaritas karena molaritas sama dengan normalitasnya.

C. Indikator

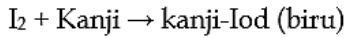
Pada titrasi nitrimetri, penentuan titik akhir titrasi dapat menggunakan (a) indikator dalam, (b) indikator luar, dan secara potensiometri. Indikator dalam terdiri dari campuran tropeolin OO dan metilen blue. Tropeolin OO merupakan indikator asam-basa yang berwarna merah dalam suasana asam dan berwarna kuning bila dioksidasi dengan kelebihan asam nitrit, sementara metilen blue bertindak sebagai pengkontras warna sehingga titik akhir titrasi akan terjadi perubahan warna dari ungu menjadi biru sampai hijau (tergantung senyawa yang dititrasi).

Sedangkan indikator luar terdiri atas pasta kanji iodida atau dapat pula menggunakan kertas kanji-iodida. Ketika larutan yang dititrasi digoreskan pada pasta atau kertas, adanya kelebihan asam nitrit akan mengoksidasi iodida menjadi iodium, dan dengan adanya kanji akan menghasilkan warna biru segera. Indikator kanji iodida ini peka terhadap kelebihan 0.05-0.10 mL natrium nitrit dalam 200 mL larutan.

Reaksi yang terjadi jika kelebihan titran dengan indikator pasta kanji iodida:

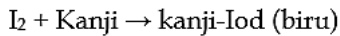
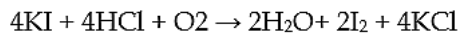


Titik akhir titrasi tercapai apabila pada penggoresan larutan yang dititrasi pada pasta kanji iodida akan terbentuk warna biru segera dengan reaksi:



Gambar 14.2 Reaksi Tercapainya Titik Akhir Titrasi pada Nitrimetri
(Rohman, 2022)

Titik akhir titrasi tercapai apabila pada penggoresan larutan yang dititrasi pada pasta kanji iodida atau kertas kanji-iodida akan terbentuk warna biru segera, sebab warna biru juga terbentuk beberapa saat setelah dibiarkan di udara. Berikut (Gambar 14.3) reaksi yang terbentuk jika terjadi oksidasi iodida oleh udara:



Gambar 14.3 Reaksi Oksidasi Iodida oleh Udara

Untuk meyakinkan apakah benar-benar sudah terjadi titik akhir titrasi, maka pengujian seperti di atas dilakukan lagi setelah 2 menit.

Kertas kanji iodida dibuat dengan cara: menggerus 500 mg pati dalam 5 mL air, lalu air ditambahkan hingga 100 mL sambil diaduk. Campuran dididihkan, lalu didinginkan dan disaring. Larutan selanjutnya diencerkan dengan 0,5% (b/v) kalium iodida dalam volume yang sama, lalu kertas dicelupkan dalam campuran kanji iodida, keringkan kertas saring. Sementara untuk pembuatan pasta kanji iodida dilakukan dengan cara: sebanyak 750 mg kalium iodida dilarutkan dalam 5 mL air, kemudian ditambahkan volume air hingga 100 mL. Larutan dipanaskan hingga mendidih (campuran 1). Suspensi pati yang disiapkan terpisah yang terdiri atas 5 gram pati dalam 35 mL air ditambahkan secara perlahan dalam campuran 1 sambil diaduk. Campuran kemudian dididihkan selama 25 menit lalu didinginkan. Campuran dihamarkan pada lempeng porselin.

Pemakaian kedua indikator ini memiliki kekurangan diantaranya: pada indikator dalam, walaupun dalam pelaksanaannya mudah, tetapi seringkali untuk senyawa yang berbeda akan memberikan warna yang berbeda sehingga perlu

pengamatan titik akhir dengan potensiometri. Sedangkan untuk indikator luar yang menjadi perhatian adalah harus diketahui dulu perkiraan jumlah titran yang diperlukan, sebab jika tidak tahu maka akan sering melakukan pengujian titik akhir titrasi apakah sudah tercapai atau belum. Pada sisi yang lain, jika sering melakukan pengujian maka akan banyak larutan sampel yang hilang pada saat pengujian titik akhir titrasi.

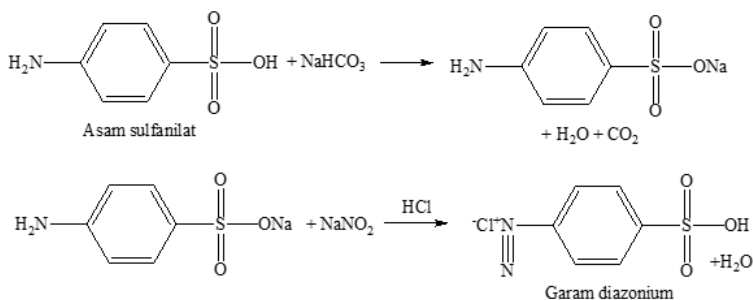
Dengan demikian, metode yang baik untuk penetapan titik akhir titrasi pada nitrimetri adalah metode potensiometri dengan menggunakan elektroda kalomel-platina yang dicelupkan ke dalam titrat. Titik akhir titrasi (kelebihan asam nitrit) ditandai dengan terjadinya depolarisasi elektroda sehingga akan terjadi perubahan arus yang sangat tajam sekitar +0.80 Volt sampai +0.90 Volt. Metode ini sangat cocok untuk sampel dalam bentuk sediaan sirup berwarna.

D. Pembuatan dan Pembakuan Larutan Natrium Nitrit 0,1 M

Natrium nitrit 0,1 M dibuat dengan melarutkan 6,9 gram natrium nitrit (berat molekul 69 gram/mol) dalam akuades hingga 1000 mL. Selanjutnya NaNO_2 0,1 M dibakukan *dengan cara*: ditimbang secara seksama 400 mg asam sulfanilat p.a. yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 120°C sampai bobot tetap, lalu dimasukkan dalam Erlenmeyer, lalu ditambah 0,2 g natrium bikarbonat dan sedikit air, aduk hingga larut, dan ditambah dengan 100 mL air. Larutan ditambah 10 mL asam klorida pekat, didinginkan hingga suhu tidak lebih dari 15°C , lalu dititrasi secara pelan-pelan dengan natrium nitrit 0,1 M. Titasi dihentikan apabila setetes larutan akan segera memberikan warna biru pada kertas kanji iodida. Titrasi dianggap selesai jika titik akhir dapat ditunjukkan lagi setelah larutan dibiarkan selama 1 menit. Tiap mL larutan 0,1 M setara dengan 17,32 mg asam sulfanilat.

Pada pembakuan natrium nitrit dengan asam sulfanilat (berat molekul 173,2 gram/mol) terjadi reaksi sebagaimana dalam Gambar 14.4. Penambahan natrium bikarbonat bertujuan

untuk memudahkan asam sulfanilat larut dalam air, karena terbentuk garam sulfanilat.



Gambar 14.4 Reaksi Pembakuan Natrium Nitrit dengan Asam Sulfanilat

(Mursyidi dan Rohman *eds.*, 2008).

Pada reaksi di atas dan juga reaksi diazotasi yang lain, valensinya adalah 1 sehingga normalitas sama dengan molaritasnya. Molaritas NaNO₂ dihitung dengan rumus:

$$M \text{ NaNO}_2 = \frac{mg \text{ Na sulfanilat}}{BM \text{ Na sulfanilat} \times mL \text{ NaNO}_2}$$

E. Penggunaan Metode Nitrimetri

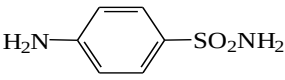
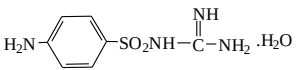
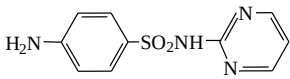
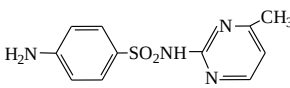
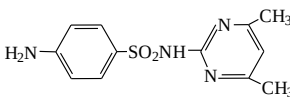
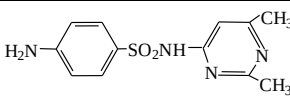
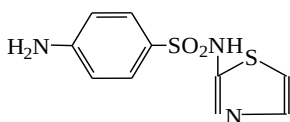
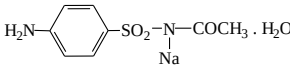
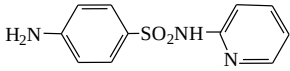
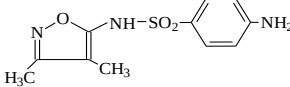
Titration diazotasi dapat digunakan untuk: (1) penetapan kadar senyawa-senyawa yang mempunyai gugus amin aromatis primer bebas seperti sulfamilamid; (2) penetapan kadar senyawa-senyawa yang mana gugus amin aromatik terikat dengan gugus lain seperti suksinil sulfatiazol, ftalil sulfatiazol dan parasetamol; dan (3) analisis senyawa-senyawa yang mempunyai gugus nitro aromatis seperti kloramfenikol.

1. Analisis senyawa dengan gugus amin aromatis primer

Obat-obat yang mempunyai gugus amin aromatis bebas dapat langsung dititrasi dengan menggunakan natrium nitrit dalam suasana asam menghasilkan garam diazonium. Contoh senyawa yang mempunyai amin aromatis bebas adalah sulfanilamid yang reaksinya dengan natrium nitrit (dalam HCl) ditunjukkan oleh Gambar 14.1. Obat-obat lain yang mempunyai amin aromatis primer

beserta rumus molekul dan berat molekulnya ditunjukkan oleh Tabel 14.1.

Tabel 14.1 Obat-Obat yang Mempunyai Amin Aromatis Primer Beserta Rumus Struktur dan Berat Molekulnya (BM)

No	Nama Obat	Rumus Struktur	BM
1	Sulfanilamid		172,21
2	Sulfaguanidin		232,26
3	Sulfadiazin		250,28
4	Sulfamerazin		264,31
5	Sulfametazin		278,33
6	Sulfasomidin		278,33
7	Sulfatiazol		255,3
8	Sulfasetamid-Na		254,24
9	Sulfapiridin		249,3
10	Sulfisoksazol		267,31

(Rohman, 2022)

Cara penetapan sulfanilamid: Lebih kurang 500 mg sulfanilamid yang ditimbang secara seksama dan dilarutkan dalam 75 mL akuades dan 10 mL asam klorida pekat lalu dinginkan. Larutan dititrasi perlahan-lahan dengan larutan natrium nitrit 0,1 M pada suhu tidak lebih dan 15°C, hingga 1 tetes larutan akan segera memberikan warna biru pada kertas kanji iodida. Titrasi dianggap selesai jika titik akhir dapat ditunjukkan lagi setelah larutan dibiarkan selama 1 menit. Reaksi yang terjadi pada penetapan kadar ini sebagaimana dalam Gambar 10.1. Kadar sulfanilamid dihitung dengan rumus:

$$\text{Kadar sulfanilamid} = \frac{\text{mL NaNO}_2 \times M \text{ NaNO}_2 \times BE \text{ sulfanilamid}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

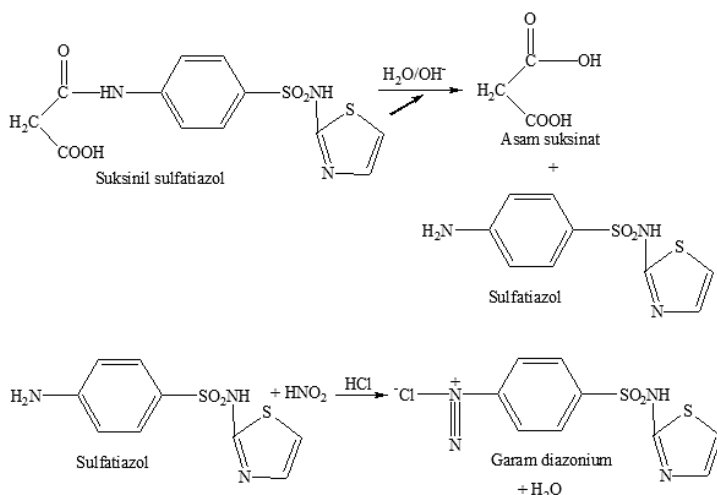
Catatan: Berat ekivalen sulfanilamid sama dengan berat molekulnya.

Dalam Farmakope Indonesia Edisi III, metode nitrimetri digunakan untuk *penetapan tablet trisulfa dengan cara:* setelah dilakukan uji keseragam bobot tablet, ditimbang dan diserbu haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Ditimbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 500 mg sulfonamide secara seksama, lalu dimasukkan ke dalam Erlenmeyer. Sampel ditambah dengan 10 mL HCl pekat dan 50 mL akuades, diaduk hingga larut sempurna mungkin, lalu disaring jika perlu, dan didinginkan hingga suhu tidak lebih dari 15°C, dan ditambahkan 25 g es. Larutan diitrasi dengan larutan baku NaNO₂. Tiap mL natrium nitrit 0,1 M setara dengan 26,43 mg sulfapirimidina jumlah.

2. Analisis senyawa dengan gugus amin aromatis terikat gugus lain

Pada penetapan kadar senyawa yang mempunyai gugus aromatik yang terikat dengan gugus lain seperti suksinil sulfatiazol, senyawa harus dihidrolisis lebih dahulu sehingga diperoleh gugus amin aromatis bebas untuk selanjutnya bereaksi dengan natrium nitrit dalam suasana asam membentuk garam diazonium. Jenis senyawa yang

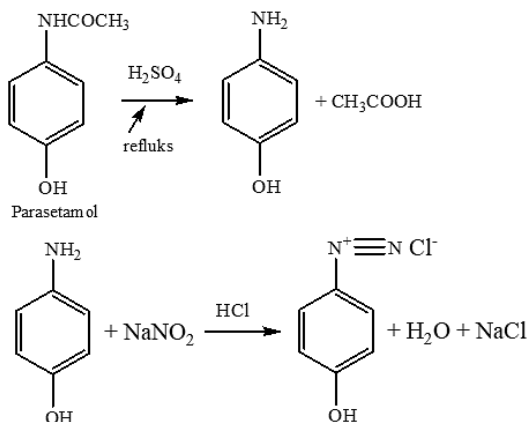
paling banyak adalah kelompok senyawa amida sekunder yang terikat secara langsung pada gugus benzena, seperti parasetamol dan suksinilsulfatiazol. Reaksi yang terjadi pada analisis suksinil sulfatiazol dengan metode nitrimetri dapat dilihat pada Gambar 14.5.



Gambar 14.5 Reaksi Diazotasi pada Analisis Suksinil Sulfatiazol
(Rohman & Mursyidi, 2008)

Cara analisis parasetamol dengan metode diazotasi: sejumlah tertentu serbuk tablet yang setara dengan kurang lebih 500 mg parasetamol ditimbang secara seksama dan direfluks selama 1 jam dengan 30 mL asam sulfat 10% (b/b). Larutan dipindah dengan bantuan sejumlah air ke dalam labu titrasi yang sesuai, lalu ditambah dengan 10 mL HCl pekat. Suhu larutan diatur 15°C , lalu larutan dititrasi dengan natrium nitrit 0,1 N, tetes demi tetes dengan penggojogan secara terus-menerus. Ketika mendekati titik akhir titrasi, penambahan lanjutan titran dilakukan setelah diuji dengan indikator kertas kanji-iodida yang menunjukkan bahwa reaksi yang disebabkan oleh penambahan sebelumnya adalah sempurna. Titik akhir titrasi tercapai jika muncul warna biru segera pada kertas kanji iodida setelah

penambahan satu tetes titran. Pada analisis parasetamol dengan metode nitrimetri di atas, reaksi yang terjadi adalah sebagaimana dalam Gambar 14.6.



Gambar 14.6 Reaksi Penetapan Kadar Parasetamol dengan Cara Nitrimetri
(Sudjadi & Rohman, 2012)

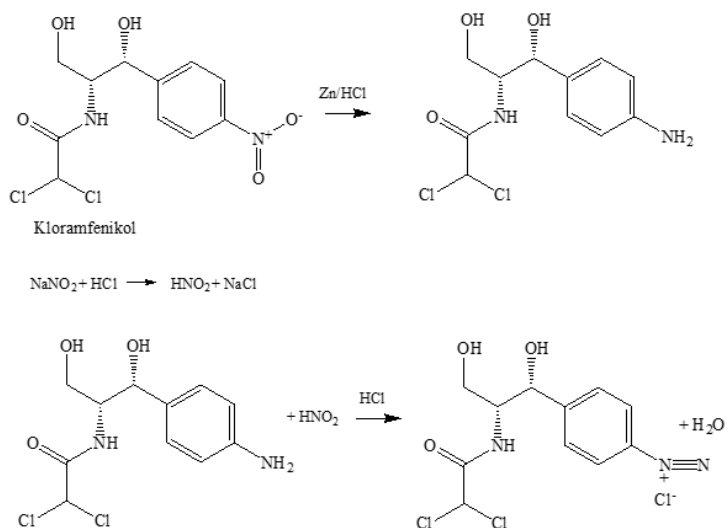
3. Analisis senyawa dengan gugus nitro aromatis

Senyawa-senyawa nitro aromatis dapat ditetapkan kadarnya secara nitrimetri setelah direduksi terlebih dahulu untuk menghasilkan senyawa amin aromatis primer. Kloramfenikol yang mempunyai gugus nitro aromatis direduksi terlebih dahulu dengan Zn/HCl untuk menghasilkan senyawa amin aromatis primer yang bebas, yang selanjutnya bereaksi dengan asam nitrit untuk membentuk garam diazonium.

Cara penetapan kadar kloramfenikol secara nitrimetri: lebih kurang 200 mg kloramfenikol yang ditimbang seksama dilarutkan dalam 10 mL asam klorida pekat lalu ditambah 2,5 g serbuk zink sedikit demi sedikit. Campuran ditambahkan 7,5 mL asam klorida pekat lagi dan dibiarkan selama 30 menit. Campuran disaring melalui kapas, dicuci 3 kali masing-masing dengan 5 mL air, didinginkan hingga suhu 15°C , dan diletakkan pada bejana berisi es. Filtrat dan hasil cuciannya dititrasi perlahan-lahan dengan baku natrium

nitrit 0,1 M hingga satu tetes larutan segera memberikan warna biru pada kertas kanji-iodida. Titrasi dianggap selesai jika titik akhir titrasi dapat ditunjukkan lagi setelah larutan dibiarkan selama lima menit. Tiap mL natrium nitrit 0,1 M setara dengan 32,31 mg kloramfenikol (Octonariz & Purnama, 2024).

Pada penetapan kadar kloramfenikol secara nitrimetri, reaksi yang terjadi adalah sebagaimana dalam Gambar 14.7.



Gambar 14.7 Reaksi Diazotasi pada Analisis Kloramfenikol
(Sumber: Mursyidi dan Rohman *eds.*, 2008).

Titrasi diazotasi digunakan untuk menetapkan kadar: benzokain; primakuin fosfat dan sediaan tabletnya; prokain HCl; sulfasetamid; natrium sulfasetamid; sulfametazin; sulfadoksin; sulfametoksazol; tetrakain; dan tetrakain HCl.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahda, M., Susanti, H. & Salamah, N. (2023). *KIMIA ANALISIS II* (M. Y. Agusta (ed.); 1st ed.). Pustaka Pelajar.
- Octonariz, V. Z. & Purnama, R. C. (2024). The Effect Of Storage Time On Chloramphenicol Capsules Retrieved From The Pringsewu Regency Community Health Center On Levels Using Nitrimetric Method. *Jurnal Analis Farmas*, 9(2), 69–78.
- Rohman, A. & Mursyidi, A. (2008). *Pengantar Kimia farmasi Analisis Volumetri dan Gravimetri*.
- Rohman, A. (2022). *Kimia Farmasi Analisis Untuk Mahasiswa* (1st ed.). Pustaka Pelajar. <https://tirtabuanamedia.co.id/shop/buku-kesehatan/kimia-farmasi-analisis-untuk-mahasiswa/>
- Sudjadi & Rohman, A. (2012). *Analisis Farmasi* (1st ed.). Pustaka Pelajar. <https://balaiyanpus.jogjaprovo.go.id/opac/detail-opac?id=257492>

TENTANG PENULIS



apt. Indah Astuti Pratiwi Paerah, S.Farm., M.Si

Lahir di Ujung Pandang, pada 10 Mei 1990. Pendidikan yang pernah ditempuh D3 Farmasi di Akfar Kebangsaan Makassar, Kemudian Melanjutkan ke Jenjang S1 Farmasi di STIFA Makassar. Tahun 2015 Menamatkan Pendidikan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, dan menamatkan Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Hasanuddin Tahun 2016. Saat ini tercatat sebagai Dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salewangang Maros.



Nunik Gustini, M.Si

Lahir di Cirebon pada 29 Agustus 1988. Ia menyelesaikan pendidikan magister Kimia di Institut Teknologi Bandung (ITB), setelah sebelumnya meraih gelar sarjana dari Universitas Pendidikan Indonesia (UPI). Sebelum berkarier sebagai peneliti, Nunik sempat mengabdikan sebagai pengajar di sekolah dan lembaga bimbingan belajar. Saat ini, ia berkiprah sebagai peneliti yang tergabung dalam Kelompok Riset *Nanomedicine*, Pusat Riset Vaksin dan Obat, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Bidang riset yang digelutinya yaitu pengembangan sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi. Email: nunik.gustini@brin.go.id



apt. Yuyun Sri Wahyuni, S.Si., M.Si

Lahir di Ujung Pandang, Sulawesi Selatan pada tahun 1982; menjalani masa studi SD sampai SMA di kota Makassar. Pada tahun 2006 lulus pendidikan S1 Jurusan Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar, dan melanjutkan Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Hasanuddin Makassar lulusan tahun 2008. Melanjutkan Pendidikan S2 di Universitas Hasanuddin Makassar dan menjadi lulusan

Magister Sains pada tahun 2019. Pernah bekerja sebagai Apoteker Penanggung Jawab PBF dan Apoteker Pengelola Apotek pada tahun 2008-2018, sebagai dosen di Akademi Farmasi Yamasi Makassar sejak tahun 2015 sampai Juni 2023. Dosen Farmasi Universitas Muhammadiyah Makassar tahun 2023 sampai sekarang.



Atep Dian Supardan, S.Si., M.Si

Merupakan anak ke lima dari tujuh bersaudara yang dilahirkan pada tanggal 3 Januari 1981, di Pasangrahan Desa Pangalengan Kabupaten Bandung Jawa Barat. Penulis menyelesaikan pendidikan program sarjana (2004) dan master (2013) Kimianya di jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor. Penulis bekerja sebagai dosen di Program Studi Analisis Kimia Sekolah Vokasi Institut Pertanian Bogor dan saat ini mengampu beberapa mata kuliah antara lain Spektroskopi, Kromatografi, elektroanalitik, identifikasi spektrum senyawa organik, pengoperasian dan pemeliharaan alat, kimia fisika dan koloid, dan etika profesi analisis kimia. Penulis juga terlibat aktif sebagai konselor bagi mahasiswa di Sekolah Vokasi IPB dan tergabung dalam Asosiasi Profesional konselor indonesia, yang secara aktif menggunakan grafologi dan hipnoterapi untuk membantu mahasiswa yang memerlukan bantuan konseling. Penulis dapat dihubungi melalui email: atep.dian@apps.ipb.ac.id atau adsnadsn@gmail.com.



Devina Wahyu Astaning Crsity S.Si., M.Farm

Lahir di Malang, pada 10 November 1998. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas negeri Malang S1 nya dan melanjutkan studinya di Universitas Setiabudi Surakarta. Wanita ini kerap disapa Devina ini adalah anak dari pasangan Paulus Sujatimiko (Ayah) dan Titis Suhariyani

(Ibu) . sejak SMA devina sudah menyukai kimia dan berlanjut hingga perguruan tinggi Email:Devinawahyu42@gmail.com



Yuliana Purwaningsih, M.Si

Lahir di Mojokerto, 14 Juli 1980, menyelesaikan pendidikan Sarjana Kimia di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Brawijaya, Malang, pada tahun 2003. Penulis menyelesaikan Magister Kimia di Program Pascasarjana Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS) pada tahun 2006. Tahun 2008–2016, penulis tercatat sebagai pengajar kimia di SMK Yayasan Pharmasi Semarang. Sejak tahun 2017, penulis menjadi dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang sampai sekarang. Penulis aktif dalam penelitian di bidang kimia bahan alam dan sintesis senyawa organik. Email: y14purwaningsih@gmail.com



Yatri Hapsari, M.Si

Lahir di Jakarta, pada 7 Maret 1981. Ia tercatat sebagai lulusan Departemen Kimia, FMIPA, Universitas Indonesia. Penulis yang kerap disapa Yatri ini istri dari Bima Dharmaputra dan ibu dari 3 putra, Kaka, Kafi dan Kafa. Penulis merupakan peneliti Pusat Riset Vaksin dan Obat, BRIN. Email :yatr001@brin.go.id



Dr. Ari Sartinah, S.Si., M.Sc

Lahir di Pure, Kab.Muna, Provinsi Sulawesi Tenggara, pada tanggal 16 Januari 1986. Beliau alumni dari program studi Kimia FMIPA UHO (S1), Ilmu Farmasi UGM (S2), dan Program Doktor Sekolah Farmasi ITB (S3). Wanita yang kerap disapa Ari ini adalah anak dari pasangan Aritonda (ayah) dan Nahasiah (ibu). Ia tercatat sebagai dosen pada Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo sejak tahun 2012 hingga

sekarang. Penulis juga terlibat dalam beberapa penulisan artikel ilmiah baik pada jurnal nasional maupun internasional.



Marius Agung Sasmita Jati, S.Si, M.Sc

Lahir di Kota Magelang, pada 22 Februari 1985. Pendidikan S1 Sains diperoleh di Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pendidikan S2 Sains berkonsentrasi pada Prodi Ilmu Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

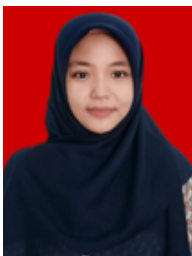
Mempunyai keahlian dalam bidang Kimia Analitik dan Spektrometri. Pernah menjadi Dosen tetap pada STIKES Wira Husada Yogyakarta dari tahun 2015 hingga. Sekarang telah menjadi dosen tetap di Politeknik Kesehatan TNI AU Adisutjipto Yogyakarta. Email : agungsj85@gmail.com



Aptika Oktaviana Trisna Dewi, M.Si

Lahir di Sukoharjo, pada 19 Oktober 1988. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Sebelas Maret (S1) dan Institut Teknologi Bandung (S2). Wanita yang kerap disapa Aptika ini adalah Dosen di Program Studi D3 Farmasi, Politeknik Indonusa Surakarta yang mengampu bidang

kimia farmasi, fitokimia dan analisis farmasi. Email : aptikaotd@poltekindonusa.ac.id



apt. Gemmy Sarina, M.Farm

Lahir di Silaping, 03 September 1993. Beliau merupakan dosen dibidang Kimia Farmasi pada Program Studi Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, **Universitas Esa Unggul**. Penulis aktif mengajar mata kuliah kimia organik dan kimia analitik farmasi, serta

melakukan penelitian terkait analisis sediaan farmasi, validasi metode analisis, dan pengembangan sediaan nanopartikel bahan

alam. Email :gemmysarina@gmail.com;
gemmy.sarina@esaunggul.ac.id



apt. Andi Sry Hardiyanti, S. Farm., M. Farm

Lahir di Palopo, pada 17 Juli 1996. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi dan pendidikan apoteker di Universitas Muslim Indonesia. Setelah itu melanjutkan pendidikan di Universitas Airlangga Surabaya pada Ilmu Farmasi dengan peminatan kimia bahan alam.

Wanita yang kerap disapa Asry ini adalah anak dari pasangan Drs. Andi Noor Amin., M.Pd dan Murni Ganda. Andi Sry Hardiyanti sekarang menjabat sebagai sekertaris prodi farmasi di Universitas Muhammadiyah Palopo. andisryhardiyanti@umpalopo.ac.id



apt. Dwi Larasati Setyaningrum, M. Sc

Adalah seorang akademisi dan peneliti di bidang farmasi dan kimia analitik. Saat ini, ia berkarier sebagai dosen di Universitas Muhammadiyah Bandung, setelah sebelumnya meraih gelar Magister Sains dari Departemen Kimia, The University of Tokyo (2016–2018), serta

menyelesaikan pendidikan profesi apoteker (2013–2014) dan Sarjana Farmasi (2009–2013) di Universitas Gadjah Mada. Karya ilmiahnya meliputi berbagai penelitian dalam bidang spektroskopi, kromatografi, dan mikrofluida, dengan publikasi di jurnal internasional bereputasi seperti Science Advances, International Journal of Spectroscopy, dan Rasayan Journal of Chemistry. Minat penelitiannya mencakup pengembangan metode analisis kimia untuk mendukung keamanan pangan, farmasi, dan forensik.



Dr. Irnawati, S.Si., M.Sc

Lahir di Lakandito pada tanggal 16 Juni 1983, menyelesaikan program S-1 di program studi Biologi MIPA Universitas Halu Oleo (UHO), S2 Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada (UGM) dan S3 Ilmu Farmasi UGM secara berturut-turut pada tahun 2006, 2011 dan 2021. Saat ini penulis sedang mengikuti program Postdoctoral yang kelima kalinya dengan UGM. Fokus penelitian yang dikembangkan adalah analisis minyak dan lemak nabati dan hewani. Sejak tahun 2012 sebagai dosen di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo (UHO). Penulis saat ini diberi tugas tambahan sebagai Kepala Laboratorium Fakultas Farmasi UHO. Beberapa penelitian telah dipublikasikan dalam jurnal internasional terindeks Scopus, sampai saat ini sebanyak 63 artikel dengan h-indek di Scopus = 14. Saat ini juga tercatat sebagai editor pada Jurnal Nasional terindeks Sinta diantaranya; Journal of Pharmaceutical Sciences and Community (J Pharm Sci Community), Jurnal Farmasi Sains dan Praktis (JFSP) dan sebagai reviewer pada beberapa jurnal Internasional terindeks Scopus dan Web of Science.