

SKRIPSI

**SINTESIS SENYAWA N-(4-TERSIER-
BUTILBENZOIL)-p-AMINOFENOL DAN UJI
AKTIVITAS ANALGESIKNYA SECARA *IN SILICO***



IRENE NATASIA LIKA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2020**

SKRIPSI

SINTESIS SENYAWA *N*-(4-TERSIER-BUTILBENZOIL)-*p*-AMINOFENOL DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIKNYA SECARA *IN SILICO*

IRENE NATASIA LIKA
(051611133096)

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
SURABAYA
2020

LEMBAR PENGESAHAN

SINTESIS SENYAWA

***N*-(4-TERSIER-BUTILBENZOIL)-*p*-AMINOFENOL
DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIKNYA SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2020

Oleh:

IRENE NATASIA LIKA

NIM: 051611133096

**Skripsi ini telah disetujui
pada tanggal 5 Juni 2020 Oleh:**

Pembimbing Utama



Dr. Bambang Tri Purwanto, Apt., MS

NIP:195710061985031003

Pembimbing Serta



Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS

NIP:195210021980021001

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Irene Natasia Lika

NIM : 051611133096

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Skripsi dengan judul:

Sintesis Senyawa *N*-(4-Tersier-Butilbenzoil)-*p* -Aminofenol dan Uji Aktivitas Analgesiknya secara *In Silico*

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 5 Juni 2020

Yang membuat pernyataan,



Irene Natasia Lika

NIM:051611133096

SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Irene Natasia Lika

NIM : 051611133096

Menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul:

Sintesis Senyawa *N*-(4-Tersier-Butilbenzoi)-*p* -Aminofenol dan Uji Aktivitas Analgesiknya secara *In Silico*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 5 Juni 2020

Yang membuat pernyataan,

A handwritten signature in black ink is written over a green and yellow 6000 Rupiah stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI KEPOL', 'GOVERNMENT OF INDONESIA', '6000', and 'ENAM RIBU RUPIAH'. The serial number 'G0178A15094366519' is also visible on the stamp.

Irene Natasia Lika

NIM:051611133096

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia yang diberikan sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan skripsi berjudul **“SINTESIS SENYAWA N-(4-TERSIER-BUTILBENZOIL)-p-AMINOFENOL DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIKNYA SECARA IN SILICO”** dengan sebaik-baiknya, yang merupakan salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis telah mendapatkan banyak dukungan dan bimbingan yang sangat berharga dari berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membantu penulis menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih banyak kepada:

1. Dr. Bambang Tri Purwanto, Apt., MS, selaku pembimbing utama yang telah sabar memberi bantuan, membimbing dan menyemangati penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Tanpa bantuan beliau, penulis tidak dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan lancar.
2. Prof. Dr. Siswandono, Apt., MS selaku pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, masukan dan berbagai saran dalam menyelesaikan skripsi ini dengan sangat teliti dan sabar.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak, CMA., selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menjalankan dan menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. Umi Athiyah MS., Apt., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, MS., Apt dan Kholis Amalia Nofianti, S.Farm. M.Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan untuk perbaikan skripsi ini.
6. Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., Ph.D selaku kepala departemen Kimia Farmasi yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian pada departemen Kimia Farmasi.

7. Dr. Juni Ekowati, Apt., M.Si selaku sekretaris departemen Kimia Farmasi yang sudah membantu pendaftaran dan penyerahan naskah skripsi penulis.
8. Dr. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS., Apt yang telah memberikan izin untuk menggunakan laboratorium Kimia Medisinal kepada penulis untuk melakukan penelitian skripsi ini
9. Bapak Sutanto, Bapak Rubianto dan Mas Angga Eka Permana, A.Md serta seluruh tenaga kerja di Laboratorium Kimia Medisinal yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian skripsi ini.
10. Mbak Lidya Tumewu, S.Farm., Apt., M.Farm pada *Institute of Tropical Disease* yang telah membantu dalam analisis bahan yang disintesis dalam penelitian skripsi ini.
11. Kedua orang tua yang saya kasihi, dr. Iseng Djaja Lika, M.Sc dan Venni Chandra atas semua doa, cinta kasih, perhatian, pengorbanan dan semangat yang tulus diberikan setiap saat.
12. Teman-teman yang bersama mengerjakan penelitian di Laboratorium Kimia Medisinal dan selalu membantu penulis yaitu kak Nyanya, Sophiatun, kak Resty, Vivi, Inna, dan Dyah Ayu.
13. Teman-teman seperjuangan seangkatan penulis, terutama Hanny, Alvina, Belinda, Chaza, Anisa, Fiqi, Eka, dan masih banyak lagi, yang telah memberikan semangat dan dukungan.
14. Sahabat-sahabat penulis dalam OrSenNaRaSa yang selalu mendengar keluh kesah dan berbagi tawa bahagia sejak lama, yang menjadi penopang penting semangat penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
15. Semua pihak yang juga mendukung dan membantu penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Meskipun begitu, penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya pada bidang pengembangan obat analgesik baru demi kebaikan kita bersama.

RINGKASAN

SINTESIS SENYAWA N-(4-TERSIER-BUTILBENZOIL)-p-AMINOFENOL DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIKNYA SECARA *IN SILICO*

Irene Natasia Lika

Dalam rangka pengembangan obat analgesik dengan aktivitas yang optimal, pada penelitian ini dilakukan modifikasi struktur *p*-aminofenol dengan penambahan gugus 4-tercier-butylbenzoil ke *p*-aminofenol menjadi *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol. Penambahan gugus ini akan meningkatkan sifat fisika kimia senyawa dilihat dari prediksi parameter lipofilisitas, elektronik dan sterik sehingga aktivitas analgesiknya juga akan meningkat.

Sintesis senyawa *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol dilakukan melalui reaksi asilasi nukleofilik *Schotten-Baumann* antara *p*-aminofenol dengan 4-tercier-butylbenzoil klorida. Gugus NH₂ *p*-aminofenol yang memiliki sifat nukleofilitas lebih besar dari OH menyerang atom Cl dari 4-tercier-butylbenzoil klorida, menyebabkan atom tersebut lepas dan menghasilkan senyawa baru *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol. Pelarut yang digunakan adalah aseton yang dapat melarutkan kedua pereaksi. Sebagai katalis dan penarik hasil samping HCl digunakan trietilamin. Pemurnian senyawa dari sisa pereaksi 4-tercier-butylbenzoil klorida dilakukan dengan pencucian menggunakan air panas agar menjadi asam benzoat yang larut air.

Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya menggunakan uji jarak lebur dan kromatografi lapis tipis. Konfirmasi struktur senyawa dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer FTIR, dan spektrometer ¹H-NMR. Uji aktivitas analgesik dilakukan secara *in silico* menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD) versi 5.5. Pembuatan struktur 2D sebelum doking dilakukan menggunakan program ChemDraw 15.0, dan struktur 3D menggunakan program Chem3D 15.0. Reseptor yang digunakan adalah reseptor COX-2 dengan kode 5IKR, dan doking dilakukan dengan senyawa parasetamol dan *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol.

Parameter yang digunakan untuk menilai aktivitas analgesik adalah *rerank score* (RS) yang menunjukkan nilai gabungan berbagai energi yang dihasilkan dari ikatan-ikatan senyawa dengan protein. Hasil doking menunjukkan RS *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol sebesar -90,1027, lebih kecil dibandingkan RS parasetamol yang sebesar -61,6807. RS yang kecil menunjukkan bahwa senyawa *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol hanya membutuhkan sedikit energi untuk berikatan dengan reseptor mengakibatkan ikatan yang dihasilkan akan lebih stabil, sehingga aktivitas analgesiknya juga diprediksikan akan lebih besar dibandingkan parasetamol. Selain itu, ditemukan bahwa *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol memiliki interaksi dengan asam amino yang lebih banyak dibandingkan parasetamol. Ikatan yang lebih banyak menunjukkan bahwa ikatan yang terjadi akan lebih kuat dan stabil sehingga diprediksikan aktivitas analgesiknya akan lebih besar juga.

Dari penelitian ini dapat disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai aspek farmakologi, toksisitas, farmakokinetika maupun farmakodinamika senyawa *N*-(4-tercier-butylbenzoil)-*p*-aminofenol untuk dapat dikembangkan sebagai obat baru. Penelitian secara *in vivo* juga perlu dilakukan untuk mendapatkan data mengenai pengaruh metabolisme obat dalam tubuh makhluk hidup secara nyata.