

DAFTAR ISI

	Hal.
JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PANITIA UJIAN DISERTASI TAHAP 1 (UJIAN TERTUTUP)	iii
DAFTAR ISI	iv
PRAKATA	vi
PERSEMBAHAN	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Senyawa-senyawa Turunan β -Nitrostirena	6
2.1.1. Sintesis senyawa-senyawa turunan β -nitrostirena	6
2.1.2. Bioaktivitas senyawa-senyawa turunan β -nitrostirena	7
2.2. Jamur Patogen	10
2.2.1. Infeksi jamur pathogen dan peran enzim Phosphatase	10
2.2.2. Senyawa-senyawa antijamur	12
2.3. Diabetes Mellitus	14
2.4. Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B)	16
2.4.1. Peran PTP1B dalam sinyal transduksi insulin	16
2.4.2. Enzim PTP1B	17
2.4.3. Senyawa-senyawa penghambat PTP1B.....	18
2.4.4. Studi <i>in silico</i> penghambatan PTP1B	20
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	21
3.1. Kerangka Konsep.....	21
3.2. Hipotesis.....	22
BAB IV METODE PENELITIAN.....	24
4.1. Tempat dan Waktu Penelitian	24
4.2. Bahan Penelitian dan Alat.....	24
4.2.1. Bahan	24
4.2.2. Alat	24
4.3. Cara Kerja	25
4.3.1. Sintesis senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena.....	25
4.3.2. Uji antimikroba.....	28
4.3.3. Uji aktivitas penghambatan α -glukosidase	29

4.3.4. Uji aktivitas antioksidan	30
4.3.5. Uji <i>in silico</i> penghambatan PTP1B	31
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	39
5.1. Sintesis Senyawa Turunan 3,4-Dimetoksi- β -nitrostirena	39
5.1.1. Sintesis senyawa 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	40
5.1.2. Sintesis senyawa 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	46
5.1.3. Sintesis senyawa 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	51
5.1.4. Sintesis senyawa 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	56
5.1.5. Sintesis senyawa 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5).....	61
5.1.6. Sintesis senyawa 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	66
5.1.7. Sintesis senyawa 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	71
5.1.8. Sintesis senyawa 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8)	76
5.1.9. Sintesis senyawa 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	81
5.2. Studi antimikroba	88
5.3. Studi aktivitas penghambatan α -glukosidase	94
5.4. Studi aktivitas antioksidan	96
5.5. Uji <i>in silico</i> pada PTP1B.....	97
5.5.1. Docking molekuler	97
5.5.2. Simulasi dinamika molekuler	103
5.5.3. Korelasi hasil uji <i>in silico</i> dengan hasil uji antijamur	104
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	107
6.1. Kesimpulan	107
6.2. Saran.....	107
DAFTAR PUSTAKA.....	108
LAMPIRAN	

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT, hanya dengan rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan naskah Disertasi yang berjudul "Sintesis, Evaluasi Bioaktivitas dan Studi *In Silico* Senyawa Turunan 3,4-Dimetoksi- β -nitrostirena sebagai Kandidat Inhibitor Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B)".

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak MORA-Kementerian Agama RI yang telah memberikan beasiswa kepada penulis selama menempuh studi Doktoral Program Studi S3 MIPA Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Prof. Dr. Ni Nyoman Tri Puspaningsih, M.Si selaku promotor, Prof. Mardi Santoso, Ph.D dan Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA selaku ko-promotor yang telah berkenan memberikan bimbingan, arahan dan saran hingga naskah ini terselesaikan.

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada para penguji disertasi, staf pengajar program studi S3 MIPA, staf laboratorium kimia organik dan biokimia (mbak Yuli dan mas Rahmad), kru laboratorium proteomik ITD (mbak One dkk), staf laboratorium mikrobiologi (Nastiti), Staf Prodi S3 MIPA (mbak Novi) dan seluruh sivitas akademika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga, serta semua pihak yang memberikan bantuan dan dukungan.

Naskah disertasi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan studi di Prodi S3 MIPA Universitas Airlangga, dan diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan terutama untuk pengembangan senyawa-senyawa sintesis untuk alternatif obat terapi. Penulis menyadari bahwa naskah ini belum sempurna, oleh karena itu saran yang bersifat membangun sangat diharapkan.

Surabaya,

Penulis

PERSEMBAHAN

Disertasi ini saya persembahkan kepada :
Kedua orang tuaku, Abah Rosidi dan Ummi Suhadiyah
Istri tercinta dan anakku, Nurani Aulia dan ananda Rubin Baraja
Kakak-kakak dan adik-adikku
Serta keluarga besar Kementerian Agama RI

DAFTAR GAMBAR

	Hal.
Gambar 1.1. Struktur senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena yang disintesis pada penelitian ini	3
Gambar 2.1. Skema umum reaksi Henry.....	6
Gambar 2.2. Reaksi pembentukan β -nitrostirena dari benzaldehid dan nitrometana.....	7
Gambar 2.3. Struktur 2-nitro-4-(2-nitroetenil)fenol (10) dan 2-(4-metoksifenil)-1-nitroetana (11).	7
Gambar 2.4. Struktur senyawa 4-floro- β -metil- β -nitrostirena (12), 4-kloro- β -metil- β -nitrostirena (13), 4-bromo- β -metil- β -nitrostirena (14).	8
Gambar 2.5. Struktur 3-hidroksi-4-metoksi- β -metil- β -nitrostirena (15) dan 4-O-benzoil-3-metoksi- β -nitrostirena (16).....	9
Gambar 2.6. Struktur (<i>E</i>)-1-(3,4-diklorobenzil)-4-((4-(2-nitrovinil)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (17) dan (<i>E</i>)-1-(2,3-diklorobenzil)-4-((4-(2-nitrovinil)fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol (18).....	10
Gambar 2.7. Komponen dinding sel <i>Candida albicans</i>	12
Gambar 2.8. Mekanisme keterlibatan ectophosphatase dalam interaksi inang-patogen.....	12
Gambar 2.9. Struktur sebagian contoh senyawa azol; fluconazol (19) dan voriconazol (20)	13
Gambar 2.10. Struktur sebagian contoh senyawa poliena; <i>amphotericin B</i> (21) dan <i>nystatin</i> (22)	13
Gambar 2.11. Struktur sebagian contoh senyawa alil amina; terbinafin (23) dan amorolfin (24)	14
Gambar 2.12. Struktur sebagian contoh senyawa echinocandin; <i>caspofungin</i> (25) dan <i>micafungin</i> (26).....	14
Gambar 2.13. Sinyal transduksi dalam aksi insulin.....	16
Gambar 2.14. Struktur PTP1B dengan daerah katalitiknya	17
Gambar 2.15. Struktur senyawa rosiglitazone (27) dan pioglitazone (28).....	18
Gambar 2.16. Struktur umum asam sulfonil salisilat (29).....	19
Gambar 2.17. Struktur sebagian contoh kompleks vanadat dan pervanadat; senyawa (30) dan (31).....	19
Gambar 2.18. Struktur umum senyawa asam 3-asetamido-4-metil benzoat (32)	19
Gambar 2.19. Residu asam amino sisi aktif PTP1B di sekitar suatu senyawa penghambat	20
Gambar 3.1. Kerangka konsep penelitian.....	23
Gambar 4.1. Skema kerja sintesis serial β -nitrostirena (senyawa 1 , 4 dan 7)	32
Gambar 4.2. Skema kerja sintesis serial β -metil- β -nitrostirena (senyawa 2 , 5 dan 8)	33
Gambar 4.3. Skema kerja sintesis serial β -bromo- β -nitrostirena (senyawa 3 , 6 dan 9)	34
Gambar 4.4. Skema kerja uji aktivitas antimikroba	35
Gambar 4.5. Skema kerja uji aktivitas penghambatan α -glukosidase	36
Gambar 4.6. Skema kerja uji aktivitas antioksidan	37
Gambar 4.7. Skema kerja uji <i>in silico</i> penghambatan PTP1B.....	38

Gambar 5.1. Mekanisme reaksi Henry pembuatan senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena	39
Gambar 5.2. Reaksi oksidasi dan reduksi yang dapat menyertai sintesis senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena	40
Gambar 5.3. Hasil uji KLT dibawah sinar UV sintesis 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1) ..	40
Gambar 5.4. Kromatogram hasil sintesis 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	41
Gambar 5.5. Spektrum inframerah 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	42
Gambar 5.6. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	44
Gambar 5.7. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	44
Gambar 5.8. Spektrum massa senyawa 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	45
Gambar 5.9. Fragmentasi senyawa 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena (1)	45
Gambar 5.10. Hasil uji KLT sintesis 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	46
Gambar 5.11. Kromatogram hasil sintesis 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	47
Gambar 5.12. Spektrum inframerah 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	47
Gambar 5.13. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	49
Gambar 5.14. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	49
Gambar 5.15. Spektrum massa senyawa 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	50
Gambar 5.16. Fragmentasi senyawa 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2)	50
Gambar 5.17. Hasil uji KLT sintesis 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	51
Gambar 5.18. Kromatogram hasil sintesis 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	52
Gambar 5.19. Spektrum inframerah 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	52
Gambar 5.20. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	54
Gambar 5.21. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	54
Gambar 5.22. Spektrum massa senyawa 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	55
Gambar 5.23. Fragmentasi senyawa 3,4-dimetoksi- β -bromo- β -nitrostirena (3)	55
Gambar 5.24. Hasil uji KLT sintesis 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	56
Gambar 5.25. Kromatogram hasil sintesis 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	57
Gambar 5.26. Spektrum inframerah 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	57
Gambar 5.27. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	59
Gambar 5.28. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	59
Gambar 5.29. Spektrum massa senyawa 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	60
Gambar 5.30. Fragmentasi senyawa 3,4-etilendioksi- β -nitrostirena (4)	60
Gambar 5.31. Hasil uji KLT sintesis 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	61
Gambar 5.32. Kromatogram hasil sintesis 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	62
Gambar 5.33. Spektrum inframerah 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	62
Gambar 5.34. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	64
Gambar 5.35. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	64
Gambar 5.36. Spektrum massa senyawa 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	65
Gambar 5.37. Fragmentasi senyawa 3,4-etilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (5)	65
Gambar 5.38. Hasil uji KLT sintesis 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	66
Gambar 5.39. Kromatogram hasil sintesis 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	67
Gambar 5.40. Spektrum inframerah 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	67
Gambar 5.41. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	69
Gambar 5.42. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	69

Gambar 5.43. Spektrum massa senyawa 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	70
Gambar 5.44. Fragmentasi senyawa 3,4-etilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (6)	70
Gambar 5.45. Hasil uji KLT sintesis 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	71
Gambar 5.46. Kromatogram hasil sintesis 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	72
Gambar 5.47. Spektrum inframerah 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	72
Gambar 5.48. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	74
Gambar 5.49. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	74
Gambar 5.50. Spektrum massa senyawa 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	75
Gambar 5.51. Fragmentasi senyawa 3,4-metilendioksi- β -nitrostirena (7)	75
Gambar 5.52. Hasil uji KLT sintesis 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8)	76
Gambar 5.53. Kromatogram hasil sintesis 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8)	77
Gambar 5.54. Spektrum inframerah 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8)	77
Gambar 5.55. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8) ..	79
Gambar 5.56. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8) ..	79
Gambar 5.57. Spektrum massa senyawa 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8)	80
Gambar 5.58. Fragmentasi senyawa 3,4-metilendioksi- β -metil- β -nitrostirena (8)	80
Gambar 5.59. Hasil uji KLT sintesis 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	81
Gambar 5.60. Kromatogram hasil sintesis 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9) ..	82
Gambar 5.61. Spektrum inframerah 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	82
Gambar 5.62. Spektrum ^1H NMR senyawa 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	84
Gambar 5.63. Spektrum ^{13}C NMR senyawa 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	84
Gambar 5.64. Spektrum massa senyawa 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	85
Gambar 5.65. Fragmentasi senyawa 3,4-metilendioksi- β -bromo- β -nitrostirena (9)	85
Gambar 5.66. Produk isomer yang dapat terjadi pada sintesis 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena dan salah satu turunannya	87
Gambar 5.67. Reaksi oksidasi yang menyertai pembentukan senyawa seri 3,4-alkiloksi- β -bromo- β -nitrostirena	87
Gambar 5.68. Grafik profil daya hambat senyawa 3,4-dimetoksi- β -metil- β -nitrostirena (2) menggunakan pelarut DMSO 2% terhadap 3 jenis mikroba	90
Gambar 5.69. Grafik profil daya hambat senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena terhadap <i>Candida albicans</i>	92
Gambar 5.70. Plot Lineweaver-Burk kinetika penghambatan α -glukosidase dari senyawa 2	95
Gambar 5.71. Kurva standar aktivitas antioksidan vitamin C dan senyawa 2	96
Gambar 5.72. mekanisme defosforilasi tirosin terfosforilasi substrat reseptor insulin oleh PTP1B	98
Gambar 5.73. Tampilan sisi katalitik PTP1B dan dimensi grid box yang digunakan untuk proses docking	98
Gambar 5.74. Residu asam amino PTP1B (1XBO) disekitar ligan <i>native</i> dan struktur dari ligan <i>native</i>	99
Gambar 5.75. Interaksi senyawa uji (senyawa 6) dengan residu asam amino PTP1B	100

Gambar 5.76. Residu asam amino di sekitar senyawa 6 dan pose ikatan senyawa 6 di sisi katalitik	100
Gambar 5.77. Residu asam amino di sekitar tirosin yang terfosforilasi dan pose ikatan di sisi katalitik	101
Gambar 5.78. Perkiraan mekanisme inhibisi PTP1B oleh senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena	101
Gambar 5.79. Visualisasi Jarak antara atom C- α senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena dengan atom sulfur residu Cys215 dari 1XBO	102

DAFTAR TABEL

	Hal.
Tabel 2.1. Aktivitas antimikroba 2-nitro-4-(2-nitroetenil)fenol (10)	8
Tabel 2.2. Aktivitas antimikroba 2-(4-metoksifenil)-1-nitroetana (11)	8
Tabel 2.3. Aktivitas antimikroba senyawa 12 , 13 dan 14	9
Tabel 2.4. Aktivitas antimikroba senyawa 1 , 2 , 7 dan 8 dari penelitian terdahulu	9
Tabel 5.1. Ringkasan data senyawa-senyawa hasil sintesis (1-9).....	86
Tabel 5.2. Hasil pengukuran absorbansi uji antimikroba senyawa 2 dengan pelarut DMSO 2%	88
Tabel 5.3. Hasil uji antimikroba senyawa 2 terhadap <i>Aspergillus niger</i>	89
Tabel 5.4. Konsentrasi hambat minimal (MIC) senyawa 2 pada mikroba	91
Tabel 5.5. Hasil pengukuran absorbansi uji antimikroba senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena terhadap <i>Candida albicans</i>	91
Tabel 5.6. Konsentrasi hambat minimal senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena terhadap <i>Candida albicans</i>	93
Tabel 5.7. Hasil pengujian aktivitas penghambatan α -glukosidase senyawa 2	94
Tabel 5.8. Hasil pengujian aktivitas antioksidan senyawa 2 standar vitamin C.....	97
Tabel 5.9. Energi ikatan senyawa uji yang dianalisis menggunakan Autodock 4.2.	99
Tabel 5.10. Jarak antara antara α -carbon senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena dengan atom S residu sistein 215 dari 1XBO..	103
Tabel 5.11. Energi ikat senyawa uji setelah simulasi dinamika molekuler 100 ns	103
Tabel 5.12. Tabel De Vaus	104
Tabel 5.13. Data prediksi toksisitas senyawa turunan 3,4-dimetoksi- β -nitrostirena menggunakan perangkat pkCSM.....	105
Tabel 5.14. Data prediksi skor bioaktivitas menggunakan perangkat moliinspiration	106

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I	: Perhitungan rendemen
Lampiran II	: Spektrum HRMS
Lampiran III	: Data NMR dari ChemBioOffice
Lampiran IV	: Gambar uji bioaktivitas
Lampiran V	: Data uji bioaktivitas
Lampiran VI	: Gambar hasil docking (1-9)
Lampiran VII	: Perhitungan korelasi Spearman <i>Rank</i>
Lampiran VIII	: Biodata mahasiswa
Lampiran IX	: Publikasi