

SKRIPSI

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN PIRIMIDIN
SEBAGAI KANDIDAT SENYAWA ANTIINFLAMASI**



NIKI RAGIL PANGESTU

**PROGRAM STUDI S1 KIMIA
DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN PIRIMIDIN
SEBAGAI KANDIDAT SENYAWA ANTIINFLAMASI**

SKRIPSI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Sains Bidang Kimia
pada Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga**

Oleh

**Niki Ragil Pangestu
NIM. 081811533002**

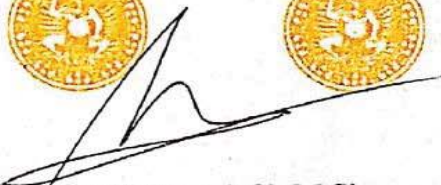
Disetujui oleh:

Pembimbing I,



**Dr. Hery Suwito, M.Si
NIP. 196303081987011001**

Pembimbing II,



**Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si
NIK. 199310132018083101**

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Pirimidin sebagai
Kandidat Senyawa Antiinflamasi

Penyusun : Niki Ragil Pangestu

NIM : 081811533002

Pembimbing I : Dr. Hery Suwito, M.Si

Pembimbing II : Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si

Tanggal Seminar : 26 Juli 2022

Disetujui oleh:

Pembimbing I,

Pembimbing II,


Dr. Hery Suwito, M.Si
NIP. 196303081987011001


Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si
NIK. 199310132018083101

Mengetahui,
Ketua Departemen Kimia
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga


Mochammad Zakki Fahmi, M.Si, Ph.D.
NIP. 198307022009121005

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, tetapi tersedia di perpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seizin penyusun, dan harus menyebutkan sumbernya sesuai dengan kebiasaan ilmiah. Dokumen skripsi ini merupakan hak milik Universitas Airlangga.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan limpahan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul **“Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Pirimidin sebagai Kandidat Senyawa Antiinflamasi”**. Naskah skripsi ini ditulis dalam rangka memenuhi persyaratan pengajuan skripsi yang merupakan salah satu kewajiban menjadi sarjana sains dalam bidang kimia di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan memberikan bimbingan serta motivasi, khususnya kepada:

1. Bapak Dr. Hery Suwito, M.Si selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, saran, dan nasehat dalam penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, saran, dan nasehat dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Mochammad Zakki Fahmi, M.Si., Ph.D sebagai Ketua Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga yang telah membantu kelancaran penyelesaian skripsi ini.
4. Kedua Orangtua, Bapak Priyo Atmojo dan Ibu Kartini serta kakak Derik Atmareta dan Riza Eka Karti Atmaja yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Teman-teman seperjuangan SSO 2018 yang telah kebersamai dan memberikan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Teman-teman kimia angkatan 2018 dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan yang telah memberikan dukungan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa naskah proposal skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran agar dapat membantu kesempurnaan naskah skripsi ini.

Surabaya, 26 Juli 2022

Penulis

(Niki Ragil Pangestu)

Pangestu, N.R., 2022, Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Pirimidin sebagai Kandidat Senyawa Antiinflamasi, Skripsi di bawah bimbingan Dr. Hery Suwito, M.Si. dan Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si., Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

ABSTRAK

Pada penelitian ini, pembentukan senyawa target gagal disintesis melalui tiga tahap reaksi. Sintesis tahap pertama berhasil dilakukan yakni pembentukan senyawa turunan tiourea dari turunan senyawa amina dan isotiosianat. Pembentukan senyawa target tahap kedua yakni turunan benzotiazol tidak berhasil disintesis, namun yang terbentuk adalah senyawa turunan *Hector's Base*. Turunan senyawa tersebut terbentuk karena adanya reaksi dimerisasi dari turunan senyawa tiourea yang diaktivasi oleh DMSO pada suasana asam. Gagalnya sintesis tahap kedua mengakibatkan pembentukan senyawa target tahap ketiga juga gagal terbentuk. Senyawa yang terbentuk dari sintesis tahap ketiga yaitu senyawa turunan 4,5-dihidro-1,2,4-tiadizol. Berdasarkan penelusuran yang dilakukan di SciFinder, struktur senyawa hasil sintesis tahap kedua dan tahap ketiga merupakan senyawa baru. Karakterisasi senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis, FTIR, dan NMR (^1H -NMR dan ^{13}C -NMR). Prediksi aktivitas antiinflamasi senyawa hasil sintesis tahap kedua berdasarkan hasil investigasi *in silico* menunjukkan adanya potensi yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa target sebagai inhibitor protein COX-2, namun lebih rendah dibandingkan dengan celecoxib. Prediksi aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan DPPH *assay*. Hasil uji antioksidan senyawa hasil sintesis tahap ketiga menunjukkan bahwa senyawa tidak dapat menginhibisi radikal DPPH.

Kata kunci: *Hector's Base*, tiadiazol, antiinflamasi

Pangestu, N.R., 2022, Design and Synthesis Pyrimidine Derivatives as Anti-inflammatory Agents, Skripsi di bawah bimbingan Dr. Hery Suwito, M.Si. dan Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si., Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

ABSTRACT

In this study, target molecules failed to synthesized through three step reaction. The first step of synthesis is the formation of thiourea derivates compound has been successfully synthesized using amine derivatives compound and isothiocyanate. The synthesis of target compound in the second step failed to synthesized, but Hector's base derivates compound has been succesfully synthesized. The derivatives compound are formed due to dimerization reaction of the thiourea which is activated by DMSO under acid conditions. The synthesis of target molecules in the third step failed to synthesized. The compound from the third step of synthesis is a 4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol derivatives compound. Base on a exploring references in SciFinder, the structure of the compound from synthesis in the second step and third step is new sompounds. Structure characterization of the molecules was carried out using spectrophotometer instruments, such as UV-Vis, FTIR, dan NMR (^1H -NMR dan ^{13}C -NMR). Prediction of antiinflammation activity on Hector's base was based on the in silico investigation and showed has better potential more than target of molecules, but has worse potential than celecoxib compound. Antioxidant activity was perfomed using DPPH and ABTS assay. The results showed that the molecules not has antioxidant activity.

Kata kunci: *Hector's Base*, thiadizole, anti-inflammatory

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Niki Ragil Pangestu

NIM : 081811533002

Program Studi: Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Jenjang : Sarjana

Menyatakan bahwa tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Pirimidin sebagai Kandidat Senyawa Antiinflamasi

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 01 Juli 2022

Penulis



Niki Ragil Pangestu
NIM. 081811533002

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Inflamasi.....	10
2.1.1 Mekanisme inflamasi	10
2.1.2 Enzim siklooksigenase atau <i>cyclooxygenase</i> (COX).....	11
2.1.3 Antiinflamasi.....	14
2.2 Senyawa Turunan pirimidin.....	16
2.3 Sintesis turunan senyawa pirimidin	18
2.3.1 Sintesis senyawa turunan pirimidin melalui reaksi kondensasi	18
2.3.2 Sintesis senyawa turunan pirimidin melalui reaksi Biginelli.....	19
2.4 Radikal Bebas dan Antioksidan	20
2.4.1 Mekanisme Kerja Antioksidan.....	21
2.4.2 Metode uji aktivitas antioksidan	22
2.5 Inventigasi in Silico dengan <i>Molecular Docking</i>	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	25
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	25
3.2 Alat dan Bahan.....	25
3.2.1 Alat.....	25

3.2.2	Bahan.....	26
3.3	Diagram Alir Penelitian	27
3.4	Prosedur Penelitian.....	27
3.4.1	Sintesis Senyawa Target	27
3.4.2	Karakterisasi senyawa hasil sintesis.....	29
3.4.3	Uji aktivitas antioksidan menggunakan radikal DPPH	30
3.4.4	Analisis <i>in silico</i>	32
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1	Senyawa Tahap Satu	34
4.2	Senyawa Tahap Dua.....	34
4.2.1	Sintesis senyawa tahap dua	34
4.2.2	Karakterisasi senyawa tahap dua	35
4.2.3	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 37	38
4.3	Senyawa Tahap Tiga	41
4.3.1	Sintesis senyawa tahap tiga	41
4.3.2	Karakterisasi senyawa tahap tiga	42
4.3.3	Mekanisme reaksi senyawa tahap tiga	46
4.4	Hasil Investigasi <i>In Silico</i>	49
4.4.1	Hasil validasi parameter <i>molecular docking</i>	49
4.4.2	Hasil <i>docking</i> ligan 12, 37, dan 38 pada protein target COX-2	52
4.4.3	Prediksi Kecenderungan Senyawa Target untuk Menginhibisi Siklooksigenasi-2	58
4.5	Hasil Uji Antioksidan menggunakan metode DPPH	59
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	60
5.1	Kesimpulan	60
5.2	Saran	60
	DAFTAR PUSTAKA	61
	LAMPIRAN	67

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
1.1	Contoh senyawa golongan NSAID (3, 4, 5) selektif dan (1, 2) nonselektif	3
1.3	Struktur turunan pirimidin yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan	5
1.4	(i) Struktur senyawa target, (ii) Struktur selekoksib	6
1.5	Analisis retrosintesis senyawa target.	6
1.6	(a) Reaksi tahap 1; (b) Reaksi tahap 2; (c) Reaksi tahap 3	7
2.1	Perbedaan vaskular dan selular pada keadaan normal dan inflamasi kronis. (Sumber : McGavin & Zachary, 2007)	11
2.2	(i) Struktur isoform COX-1 (Kode PDB: 1EQG); (ii) COX-2 (Kode PDB : 3LN1)	12
2.3	(a) Struktur COX (Sudewa, 2017); (b) Perbedaan COX-1 dan COX-2 (Laurel et al., 2002) (Keterangan: merah = tempat aktif peroksidase, hijau = tempat aktif siklooksigenase)	13
2.4	Struktur kristal celecoxib (Kode PDB: 3LN1)	14
3.2	Diagram alir penelitian	27
4.1	Penomoran struktur senyawa 37	37
4.2	Reaksi dan Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 37	40
4.3	Penomoran struktur senyawa 38	44
4.4	Reaksi pembentukan senyawa 12 dan 38	47
4.5	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 38	48
4.6	Muatan parsial pada benzilidinmalononitril	49
4.7	Kotak yang terbentuk dari target COX-2	50
4.8	Pose konformasi struktur celecoxib hasil kristalografi (coklat) dan hasil <i>redocking</i>	51
4.9	Visualisasi interaksi antara celecoxib dengan protein COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	52
4.10	Visualisasi interaksi antara ligand 12 dengan target protein COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	55
4.11	Visualisasi interaksi antara ligand 37 dengan target protein COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	56
4.12	Visualisasi interaksi antara ligand 38 dengan target protein COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	57

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
4.1	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa 18	34
4.2	Nilai faktor retardansi (R_f) produk hasil sintesis	35
4.3	Hasil analisis spektra FTIR senyawa tahap 2	36
4.4	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa tahap tiga	41
4.5	Hasil analisis spektra FTIR senyawa tahap tiga	43
4.6	Hasil docking ligan pada target protein COX-2	53

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul
1.1	Perhitungan stoikiometri senyawa 18
1.2	Hasil uji kemurnian senyawa 18
2.1	Perhitungan stoikiometri senyawa 37
2.2	Hasil uji kemurnian senyawa 37
2.3	Hasil analisis FTIR senyawa 37
2.4	Hasil analisis ¹ H-NMR senyawas 37
2.5	Hasil analisis ¹³ C-NMR senyawa 14
3.1	Perhitungan stoikiometri senyawa 38
3.2	Hasil uji kemurnian senyawa 38
3.3	Hassil uji UV-Vis senyawa 38
3.4	Hasil analisis FTIR senyawa 38
3.5	Hasil analisis ¹ H-NMR senyawa 38
3.6	Hasil analisis ¹³ C-NMR senyawa 38
4.0	Struktur dan Hasil Analisis Spektroskopi NMR Senyawa 37 dan 38