

SKRIPSI

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN
SEMIKARBAZON SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR
*HUMAN CARBONIC ANHYDRASE II***



NADIA SAID AL-KHATIB

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

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA SEMIKARBAZON
SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR *HUMAN CARBONIC
ANHYDRASE II***



NADIA SAID AL-KHATIB

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

i

SKRIPSI

DESAIN DAN SINTESIS... NADIA S.AL-KHATIB

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA SEMIKARBAZON
SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR HUMAN CARBONIC
ANHYDRASE II**

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh

**Gelar Sarjana Sains Bidang Kimia
pada Fakultas Sains dan Teknologi**

Universitas Airlangga

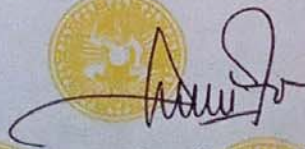
Oleh:

Nadia Said Al-Khatib

NIM 081811533063

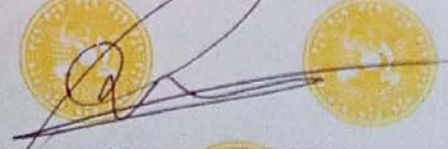
Disetujui oleh :

Pembimbing I



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

Pembimbing II



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

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : Desain Dan Sintesis Senyawa Turunan Semikarbazon
Sebagai Kandidat Inhibitor *Human Carbonic Anhydrase*
II

Penyusun : Nadia Said Al-Khatib

NIM : 081811533063

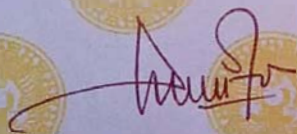
Pembimbing I : Dr. Hery Suwito, M. Si.

Pembimbing II : Kautsar Ul Haq, M. Si.

Tanggal Seminar : 26 Juli 2022

Disetujui oleh:

Pembimbing I



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

Pembimbing II



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

Mengetahui,

Ketua Departemen Kimia
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga



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

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, namun tersedia di perpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan untuk dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seizin penulis, dan harus menyebutkan sumbernya sesuai dengan kebiasaan ilmiah.

Dokumen skripsi ini merupakan hak milik Universitas Airlangga.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi yang berjudul “Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Semikarbazon Sebagai Kandidat Inhibitor *Human Carbonic Anhydrase II*”. Naskah skripsi ini disusun demi memenuhi persyaratan untuk mendapatkan gelar sarjana pada pendidikan sarjana sains dalam bidang kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Penyusunan dan penulisan naskah skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang telah membimbing, membantu, dan mendukung penulis khususnya kepada:

1. Dr. Hery Suwito, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I dan Dosen Wali atas ilmu, waktu, motivasi, arahan, nasehat serta dorongan selama penyusunan naskah skripsi ini.
2. Kautsar Ul Haq, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing II atas ilmu, waktu, motivasi, arahan, nasehat serta dorongan selama penyusunan naskah skripsi ini.
3. Mohamad Zakki Fahmi, M.Si., Ph.D., selaku Ketua Departemen Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga, atas kesempatan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian dan penyusunan naskah skripsi ini.
4. Staf dosen dan karyawan yang telah memberikan masukan, saran, dan nasihat dalam pelaksanaan dan penyusunan naskah skripsi ini.
5. Kedua orang tua dan seluruh keluarga yang telah mencurahkan doa, nasehat, dukungan, motivasi sekaligus semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini.
6. Teman-teman seperjuangan bidang SSO yang telah membersamai, membantu, dan memotivasi penulis selama proses pelaksanaan dan penyusunan naskah skripsi ini.
7. Rekan-rekan angkatan 2018 yang telah memberikan doa dan semangat untuk kelancaran penulisan naskah skripsi ini serta semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari dalam tulisan naskah skripsi ini masih belum sempurna. Sehingga kritik serta saran sangat diharapkan demi menyempurnakan naskah skripsi ini.

Surabaya, 11 Juli 2022

Penyusun

Nadia Said Al-khatib

Al-khatib S, Nadia, 2022, “Desain Dan Sintesis Senyawa Turunan Semikarbazon Sebagai Kandidat Inhibitor *Human Carbonic Anhydrase II*”, 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, Surabaya

ABSTRAK

Senyawa semikarbazon merupakan senyawa turunan imina yang terbentuk dari reaksi antara keton atau aldehida dengan gugus amina primer pada semikarbazida. Sintesis senyawa turunan semikarbazon melibatkan reaksi adisi nukleofilik, substitusi asil nukleofilik, dan iminasi. Senyawa MT-1 (2-(2-hidroksibenzilidin)-*N*-(4-sulfamoilfenil)hidrazinkarboksamida) dan MT-2 (2-(4-klorobenzilidin)-*N*-(4-sulfamoilfenil)hidrazinkarboksamida) berhasil disintesis dalam penelitian ini. Sintesis senyawa MT-1 membutuhkan waktu reaksi selama 6 jam dan menghasilkan rendemen sebanyak 56%. Sedangkan senyawa MT-2 membutuhkan waktu reaksi lebih sedikit dibanding MT-1 yaitu selama 4 jam dan menghasilkan rendemen sebanyak 73%. Struktur senyawa target ditentukan menggunakan metode spektroskopi UV-Vis, FTIR dan NMR. Prediksi aktivitas antiglaukoma pada MT-1 dan MT-2 berdasarkan hasil investigasi *in silico* menggunakan *docking* molekular menunjukkan adanya potensi sebagai inhibitor enzim *Human Carbonic Anhydrase II* (hCA II). Uji aktivitas antioksidan senyawa target menggunakan metode DPPH menunjukkan bahwa baik senyawa MT-1 maupun MT-2 tidak berpotensi sebagai antioksidan.

Kata Kunci : Semikarbazon, Sulfonamida, *Human Carbonic Anhydrase II*, DPPH, *Docking* molekular, UV-Vis, FTIR, dan NMR.

Al-khatib S, Nadia, 2022, “Design and Synthesis of Semicarbazone Derivative Compounds As Candidates for Human Carbonic Anhydrase II Inhibitors“, The script was under the guidance of Dr. Hery Suwito, M.Si. and Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si., Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Airlangga University

ABSTRACT

Semicarbazone are imine derivative formed from the reaction between ketones or aldehydes with primary amine groups in semicarbazides. The synthesis of semicarbazone derivatives involves nucleophilic addition, nucleophilic acyl substitution, and imine formation. MT-1 (2-(2-hydroxybenzylidene)-*N*-(4-sulfamoylphenyl)hydrazinecarboxamide) and MT-2 (2-(4-chlorobenzylidene)-*N*-(4-sulfamoylphenyl)hydrazinecarboxamide) were successfully synthesized. The synthesis of MT-1 requires a reaction time of 6 hours and produces a yield of 56%. While the MT-2 requires less reaction time than MT-1 which is 4 hours and produces a yield of 73%. The structure of the target compound was determined using UV-Vis, FTIR and NMR spectroscopy methods. Prediction of the antiglaucoma activity of the target molecules based on the results of in-silico investigations using molecular docking shows that it has potential as an inhibitor of the *Human Carbonic Anhydrase II* (hCA II) enzyme. The antioxidant activity test of the target molecule using the DPPH method showed that neither MT-1 nor MT-2 had potential as an antioxidant.

Kata Kunci : Semicarbazone, Sulfonamide, *Human Carbonic Anhydrase II*, DPPH, Molecular Docking, UV-Vis, FTIR, dan NMR.

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Nadia Said Al-khatib
NIM : 081811533063
Program Studi : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi
Jenjang : Sarjana (S1)

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

Desain Dan Sintesis Senyawa Turunan Semikarbazon Sebagai Kandidat Inhibitor *Human Carbonic Anhydrase II*

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

Surabaya, 11 Juli 2022


Nadia Said Al-khatib
NIM. 081811533063

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	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 TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Enzim <i>Human Carbonic Anhydrase II</i> (<i>hCA II</i>)	7
2.2 Inhibitor Karbonik Anhidrase	9
2.3 Senyawa Semikarbazon	10
2.3.1 Struktur dan Aktivitas Senyawa Semikarbazon	10
2.3.2 Sintesis Senyawa Semikarbazon	11
2.4 Radikal Bebas dan Antioksidan	12
2.4.1 Radikal Bebas	12
2.4.2 Antioksidan	13
2.4.3 Uji Aktivitas Antioksidan	14
2.5 <i>Docking</i> Molekular	14
BAB III METODE PENELITIAN	16
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	16
3.2 Alat dan Bahan	16
3.2.1 Alat	16
3.2.2 Bahan	17

3.3 Diagram Alir Penelitian.....	18
3.4 Prosedur Penelitian.....	19
3.4.1 Sintesis Senyawa Target	19
3.4.2 Penentuan Struktur Senyawa Reaktan dan Senyawa Target.....	20
3.4.3 Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa MT-1 dan MT-2	21
3.4.4 <i>Docking</i> Molekular.....	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Hasil Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Target.....	24
4.1.1 Hasil Sintesis dan Karakterisasi Senyawa 12.....	24
4.1.2 Hasil Sintesis dan Karakterisasi Senyawa 11.....	27
4.1.3 Hasil Sintesis dan Karakterisasi MT-1 dan MT--2	31
4.2 Hasil Investigasi <i>Docking</i> Molekular	37
4.2.1 Hasil Validasi Parameter <i>Docking</i> Molekular.....	37
4.2.2 Hasil <i>Docking</i> Senyawa MT-1 dan MT-2.....	39
4.3 Hasil uji Aktivitas Antioksidan Senyawa MT-1 dan MT-2	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1 Kesimpulan.....	43
5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	49

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
4.1	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa 12	24
4.2	Hasil analisis FTIR senyawa 12	25
4.3	Pergeseran kimia ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR senyawa 12	26
4.4	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa 11	28
4.5	Hasil analisis FTIR senyawa 11	29
4.6	Pergeseran kimia ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR senyawa 11	30
4.7	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa MT-1 dan MT-2	32
4.8	Hasil analisis spektra FTIR senyawa MT-1 dan MT-2	33
4.9	Pergeseran kimia ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR senyawa MT-1 dan MT-2	35
4.10	Pengaruh perbedaan substituen pada senyawa target terhadap waktu dan rendemen	40

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
1.1	Beberapa struktur inhibitor <i>hCA</i> yang mengandung gugus sulfonamida sebagai obat penyakit glaukoma	2
1.2	Beberapa senyawa semikarbazon yang memiliki aktivitas antioksidan (5 dan 6) dan yang telah dipasarkan sebagai obat (7, 8, dan 9)	3
1.3	Kerangka dasar senyawa target	4
1.4	Retrosintesis senyawa target	4
1.5	Rute sintesis senyawa target	5
2.1	Struktur permukaan enzim <i>hCA</i> II (a) dan sisi aktif enzim <i>hCA</i> II (b)	8
2.2	Skema representasi mekanisme katalisis enzim <i>hCA</i>	9
2.3	Interaksi inhibitor sulfonamida dan enzim <i>hCA</i>	10
2.4	Struktur umum senyawa semikarbazon	10
2.5	Beberapa senyawa semikarbazon yang memiliki aktivitas biologis	11
2.6	Beberapa sintesis semikarbazon yang telah dilaporkan	12
2.7	Reaksi radikal DPPH dengan senyawa Antioksidan	14
3.1	Diagram alir penelitian	18
4.1	Penomoran atom pada struktur senyawa 12	26
4.2	Mekanisme reaksi pembentukan asam isosianat	26
4.3	Mekanisme reaksi nukleofilik dari sulfanilamida dengan asam isosianat	27
4.4	Penomoran atom pada struktur senyawa 11	30
4.5	Mekanisme reaksi nukleofilik dari amina primer dengan hidrazin monohidrat	31
4.6	Penomoran atom pada struktur senyawa MT-1 (a) dan pada struktur senyawa MT-2 (b)	34
4.7	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa target	36
4.8	Kotak yang terbentuk dari target (a) Pose konformasi struktur hasil kristalografi (coklat) dan hasil <i>re-docking</i> (biru) (b)	37
4.9	Visualisasi interaksi antara ligan asli dengan enzim <i>hCA</i> II secara dua dimensi (a) dan tiga dimensi (b)	38
4.10	Visualisasi interaksi MT-1 dengan enzim <i>hCA</i> II dua dimensi (a) dan tiga dimensi (b)	40
4.11	Visualisasi interaksi MT-2 dengan enzim <i>hCA</i> II dua dimensi (a) dan tiga dimensi (b)	41
4.12	Kurva baku trolaks	42

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul
1	Perhitungan Rendemen, Hasil Uji Kemurnian, dan Spektrum Hasil Analisis senyawa 12
2	Perhitungan Rendemen, Hasil Uji Kemurnian, dan Spektrum Hasil Analisis senyawa 11
3	Perhitungan Rendemen, Hasil Uji Kemurnian, dan Spektrum Hasil Analisis senyawa MT-1
4	Perhitungan Rendemen, Hasil Uji Kemurnian, dan Spektrum Hasil Analisis senyawa MT-2
5	Struktur dan Hasil Analisis Spektroskopi NMR senyawa 10 , 11 , MT-1, dan MT-2.