

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN
SEMIKARBAZON SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR
TIROSINASE**

SKRIPSI



RD PRADITYA FADLY CHANDRA SAMIADJI

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

2022

i

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN SEMIKARBAZON
SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR TIROSINASE**

SKRIPSI

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

Rd Praditya Fadly Chandra Samiadji
NIM 081811533076

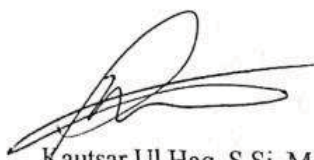
Disetujui oleh

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 Tirosinase
Penyusun : Rd Praditya Fadly Chandra Samiadji
NIM : 081811533076
Pembimbing I : Dr. Hery Suwito, M.Si.
Pembimbing II : Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si.
Tanggal Sidang : 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



Mochammad Zakki Fahmi, M.Si., Ph.D.
NIP. 19830702200912100

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

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

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, berkah dan hidayah-Nya, sehingga naskah skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Skripsi yang berjudul **“Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Semikarbazon Sebagai Kandidat Inhibitor Tirosinase”** disusun untuk memenuhi salah satu syarat menjadi Sarjana Sains dalam Bidang Ilmu Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga Surabaya.

Dalam penyusunan dan penulisan naskah skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, membimbing dan mendukung, khususnya kepada:

1. Bapak Dr. Hery Suwito, M.Si. dan Kautsar Ul Haq, S.Si., M.Si yang bersedia meluangkan waktunya untuk berdiskusi, memberikan bimbingan dan masukan dalam proses penyusunan proposal skripsi ini.
2. Ibu Siti Wafiroh, S.Si., M.Si. yang selalu memberikan motivasi kepada anak walinya untuk melanjutkan studi dengan baik.
3. Bapak Mohamad Zakki Fahmi, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Ketua Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.
4. Bapak dan Ibu dosen Departemen Kimia yang telah memberikan ilmu, nasihat dan pengalaman selama proses perkuliahan di Universitas Airlangga.
5. Bapak, Ibu, dan Kakak-kakak tercinta sekaligus keluarga besar penulis yang selalu memberikan dukungan dan doa selama menempuh perkuliahan.
6. Teman-teman seperjuangan Kimia Bahan Alam dan Sintesis Senyawa Organik yang senantiasa memberi motivasi dalam penyusunan skripsi.
7. Saudara-saudara kimia angkatan 2018 yang telah memberikan banyak bantuan dan doa untuk kelancaran penulisan naskah skripsi ini serta semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penyusunan naskah skripsi ini, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk proses penyempurnaannya.

Surabaya, 26 Juli 2022

Penulis

Rd Praditya Fadly Chandra Samiadji

2022, Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Semikarbazon Sebagai Kandidat Inhibitor Tirosinase, 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

Tirosinase merupakan enzim yang mengkatalisis reaksi pembentukan melanin. Melanin berfungsi sebagai penghalang radikal bebas dan pemberi warna coklat pada kulit. Namun, ekspresi melanin yang berlebih dapat menyebabkan penyakit seperti fleks dan melanoma. Penelitian ini bertujuan untuk menyintesis inhibitor tirosinase dari senyawa turunan semikarbazon, mempelajari mekanisme inhibisi antara molekul target dengan tirosinase secara *in silico*, dan uji aktivitas antioksidan menggunakan DPPH *assay*. Pada penelitian ini telah berhasil disintesis molekul target (MT-01) dengan reaksi adisi eliminasi menggunakan reaktan (4-sulfamoilfenil)hidrazin karboksamida dan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida dihasilkan rendemen 78%. Uji kemurnian molekul target menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dalam tiga sistem eluen yang berbeda. Karakterisasi molekul target dilakukan menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis, FTIR, spektrometer ^1H -NMR dan ^{13}C -NMR. Berdasarkan hasil uji *in silico* diketahui bahwa molekul target menginhibisi tirosinase dengan menutupi sisi aktif enzim. Hasil uji antioksidan menunjukkan bahwa molekul target memiliki aktivitas antioksidan sebesar 23,955 μM .

Kata kunci : Semikarbazon, inhibitor tirosinase, antioksidan

2022, Design and Synthesis of Semicarbazone Derivative Compounds as Candidates for Tyrosine Inhibitors, The script was under 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

Tyrosinase is an enzyme that catalyzes the reaction of melanin formation. Melanin functions as a free radical barrier and gives the skin its brown color. However, overexpression of melanin can lead to diseases such as flexion and melanoma. This study aims to synthesize tyrosinase inhibitors from semicarbazone derivatives, study the mechanism of inhibition between the target molecule and tyrosinase in silico, and test antioxidant activity using DPPH assay. In this research, the target molecule (MT-01) has been successfully synthesized by addition-elimination reaction using reactants (4-sulfamoylphenyl)hydrazine carboxamide and 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde with 77.94% yield. Test the purity of the target molecules using Thin Layer Chromatography (TLC) in three different eluent systems. Characterization of target molecules was carried out using UV-Vis spectrophotometer, FTIR, ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectrometers. Based on the results of the in silico test, it is known that the target molecule inhibits tyrosinase by covering the active site of the enzyme. The antioxidant test results showed that the target molecule had an antioxidant activity of 23,955 μM

Keywords : Semicarbazone, tyrosinase inhibitor, antioxidant

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Rd Praditya Fadly Chandra Samiadji

NIM : 081811533076

Program Studi : Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Jenjang : Sarjana

Menyatakan bahwa tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi yang berjudul:

“Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Semiakarbon Sebagai Kandidat Inhibitor Tirosinase”

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

Surabaya, 26 Juli 2022



Rd Praditya Fadly Chandra Samiadji

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	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	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.4 Manfaat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tirosinase dan Melanogenesis	6
2.1.1 Struktur dan sisi aktif tirosinase	6
2.1.2 Peran tirosinase dalam melanogenesis	6
2.1.3 Siklus katalitik dan bentuk sisi aktif tirosinase	7
2.2 Inhibitor Tirosinase.....	8
2.3 Sintesis, Struktur, Aktivitas Sulfonamida dan Turunannya.....	10
2.4 Sintesis, struktur, aktivitas semikarbazon dan turunannya	11
2.5 Ikatan Koordinasi dan Fenomena Khelating.....	12
2.6 Radikal Bebas dan Antioksidan	12
2.6.1 Mekanisme kerja antioksidan	13
2.6.2 Uji aktivitas Antioksidan	14
2.7 Investigasi <i>In Silico</i> Dengan <i>Molecular Docking</i>	15

BAB III METODE PENELITIAN	17
3.1 Waktu dan Tempat penelitian	17
3.2 Alat dan Bahan.....	17
3.2.1 Alat	17
3.2.2 Bahan.....	18
3.3 Diagram Alir Penelitian	18
3.4 Prosedur Penelitian	19
3.4.1 Studi <i>molecular docking</i> pada senyawa target	19
3.4.2 Sintesis molekul target.....	20
3.4.3 Penentuan struktur molekul Target	21
3.4.4 Uji aktivitas antioksidan dengan radikal DPPH	22
BAB IV PEMBAHASAN.....	24
4.1 Hasil Investigasi <i>In Silico</i>	24
4.1.1 Hasil validasi parameter <i>docking</i>	24
4.1.2 Hasil <i>docking</i> ligan kandidat.....	25
4.2 Sintesis dan karakterisasi reaktan	27
4.2.1 Sintesis dan uji kemurnian senyawa tahap I	27
4.2.2 Karakterisasi dan mekanisme reaksi senyawa tahap I	28
4.2.3 Sintesis dan uji kemurnian senyawa Tahap II	30
4.2.4 Karakterisasi dan mekanisme reaksi senyawa tahap II.....	31
4.3 Sintesis dan uji kemurnian molekul target.....	34
4.4 Uji aktivitas antioksidan	38
BAB V KESIMPULAN.....	41
5.1 Kesimpulan	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR TABEL

No	Judul Tabel	Halaman
4.1	Hasil <i>docking</i> ligan bawaan dan kandidat terhadap protein tirosinase (PDB ID : 2Y9X)	24
4.2	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa 7	28
4.3	Hasil analisis spektra FTIR senyawa 7	29
4.4	Hasil analisis spektra NMR senyawa 7	30
4.5	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa 8	32
4.6	Hasil analisis spektra FTIR senyawa 8	32
4.7	Hasil analisis spektra NMR senyawa 8	33
4.8	Nilai faktor retardansi (R_f) senyawa target	35
4.9	Hasil analisis spektra UV-Vis molekul target	35
4.10	Hasil analisis spektra FTIR senyawa target	36
4.11	Data perbandingan NMR antara hasil sintesis dengan literatur	38
4.12	Hasil perhitungan nilai IC_{50} dan kategori antioksidan	40

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
1.1	Struktur dari asam kojat, hidrokuinon dan resveratrol	2
1.2	Inhibitor tirosinase dengan konsep molekul hibrid	2
1.3	Desain senyawa target dari 2 kerangka dasar	3
1.4	Alur retrosintesis senyawa target	3
1.5	Reaksi sintesis hingga mencapai senyawa target	4
2.1	Struktur enzim tirosinase (a) sisi aktif tirosinase (b)	6
2.2	Reaksi biosintesis melanin dalam melanogenesis	6
2.3	Siklus katalisis tirosinase (Merah), siklus difenol (Biru) siklus monofenol	8
2.4	(a) Gambar ikatan koordinasi asam kojat dengan ion tembaga (Bochot <i>et al.</i> , 2014) (b) Gambar feniltiourea menutupi sisi aktif enzim (Lai <i>et al.</i> , 2020).	9
2.5	Senyawa inhibitor tirosinase alami dan sintetik	9
2.6	Senyawa turunan sulfonamida dengan beragam aktivitas biologis	10
2.7	Reaksi 2-tiourasil hingga menjadi tiourasil sulfonamida	10
2.8	Senyawa turunan semikarbazon dengan beragam aktivitas biologis	11
2.9	Sintesis senyawa turunan semikarbazon	11
2.10	Contoh khelat	12
2.11	Mekanisme reaksi dari antioksidan	13
2.12	Reaksi DPPH dengan antioksidan (AOH)	14
3.1	Diagram alir penelitian	17
4.1	(a) Kotak simulasi yang terbentuk dari protein target (b) Pose konformasi ligand tropolon hasil kristalografi (coklat) hasil <i>re-docking</i> (biru)	23
4.2	(a) Visualisasi Interaksi 3D antara tropolon dengan tirosinase (PDB ID : 2Y9X) (b) Visualisasi 2D Interaksi antara tropolon dengan tirosinase (PDB ID : 2Y9X)	24
4.3	Visualisasi interaksi antara ligan substituen 4-hidroksi-3-metoksi dengan target tirosinase (PDB ID:2Y9X) secara (a) tiga dimensi dan (b) dua dimensi	27

4.4	Penomoran molekul senyawa 7	29
4.5	Mekanisme reaksi pembentukan produk senyawa 7	30
4.6	Penomoran molekul senyawa 8	32
4.7	Mekanisme reaksi pembentukan produk senyawa 8	33
4.8	Penomoran molekul senyawa target	36
4.9	Mekanisme reaksi pembentukan senyawa target	39
4.10	Kurva linier antioksidan terhadap radikal DPPH (a) Troloks (b) senyawa target	39

DAFTAR LAMPIRAN

No	Judul
1	Perhitungan rendemen, hasil uji kemurnian dan spektrum hasil analisis senyawa 4-ureidobenzenesulfonamida
2	Perhitungan rendemen, hasil uji kemurnian dan spektrum hasil analisis senyawa N-(4-sulfamoilfenil) hidrazin karboksamida
3	Perhitungan rendemen, hasil uji kemurnian dan spektrum hasil analisis senyawa MT-01
4	Struktur dan hasil analisis spektroskopi senyawa 4-ureidobenzenesulfonamida
5	Struktur dan hasil analisis spektroskopi senyawa (4-sulfamoilfenil)hidrazin karboksamida
6	Struktur dan hasil analisis spektroskopi senyawa MT-01
7	Data absorbansi dan %peredaman uji aktivitas antioksidan