

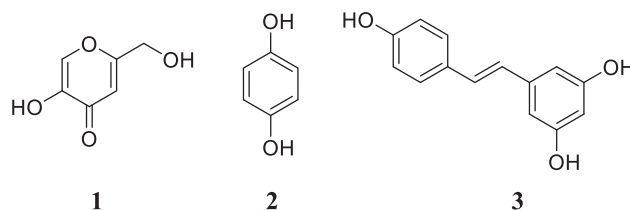
BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

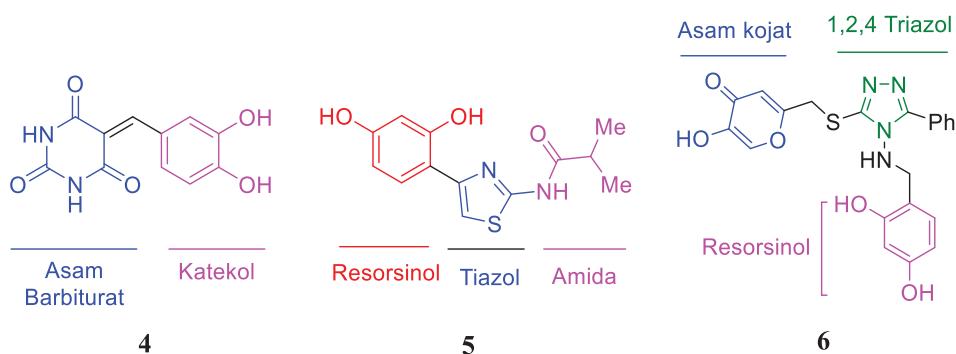
Melanogenesis adalah proses biosintesis pada sel melanosit untuk produksi melanin (Chang, 2009). Melanin ialah senyawa yang memberikan warna coklat pada kulit manusia dan buah-buahan. Fungsi dari melanin pada kulit manusia memberikan proteksi dari sinar UV dan meredam senyawa radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Zolghadri *et al.*, 2019). Peran dari enzim tirosinase dalam melanogenesis ialah mengkonversi tirosin atau DOPA (3,4-dihidroksifenilalanin) menjadi dopakuinon untuk direaksikan lebih lanjut menjadi melanin (Ebanks *et al.*, 2009). Ekspresi melanin yang berlebihan dapat menyebabkan penyakit hiperpigmentasi. Contoh penyakitnya ialah: melanoma, penuaan dini, dan fleks (Li *et al.*, 2021). Oleh sebab itu industri kosmetik membuat produk untuk mengurangi melanin yang berlebih seperti krim pemutih kulit.

Agent pemutih kulit yang ada saat ini sebagian besar merupakan inhibitor tirosinase (Gillbro and Olsson, 2011). Inhibitor tirosinase yang sudah dipasarkan pada umumnya mengandung gugus fungsi fenolik. Contohnya ialah senyawa asam kojat (**1**) dimana gugus fungsi α -hidroksi keton pada asam kojat menghambat tirosinase dengan mengadakan ikatan koordinasi dengan ion Cu^{2+} pada sisi aktif enzim (Bochet *et al.*, 2014) dan juga sebagai peredam radikal bebas (Pourfarzam *et al.*, 2016). Senyawa lain yang terkenal cukup baik sebagai inhibitor tirosinase ialah hidrokuinon (**2**) dan resveratrol (**3**). Namun terdapat beberapa kekurangan dari ketiga senyawa tersebut, yaitu asam kojat yang bisa menyebabkan penyakit eritema (Ebanks *et al.*, 2009), kemudian hidrokuinon yang beracun dan bisa menyebabkan iritasi kulit (Kooyers dan Westerhof, 2006), dan resveratrol yang senyawanya cenderung tidak stabil serta kelarutannya rendah (Li *et al.*, 2021).



Gambar 1.1 Struktur dari asam kojat, hidrokuinon, dan resveratrol

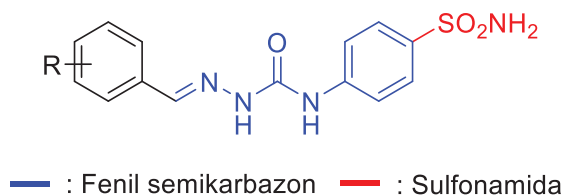
Seiring perkembangan zaman dan teknologi banyak peneliti yang mengembangkan inhibitor tirosinase melalui hibridisasi molekular. Hibridisasi molekular ialah konsep baru dalam desain dan pengembangan obat berdasarkan kombinasi gugus farmakoforik dengan tujuan meningkatkan aktivitas senyawa baru dibandingkan senyawa induknya (Junior *et al.*, 2007). Contohnya gabungan asam barbiturat dengan katekol (Chen *et al.*, 2014) (**4**); selanjutnya gabungan resorsinol, tiazol, dengan amida (Hornyak, 2018) (**5**) ; kemudian gabungan asam kojat, 1,2,4-triazol, dengan resorsinol (Xie *et al.*, 2015) (**6**).



Gambar 1.2 Inhibitor tirosinase dengan konsep molekul hibrida

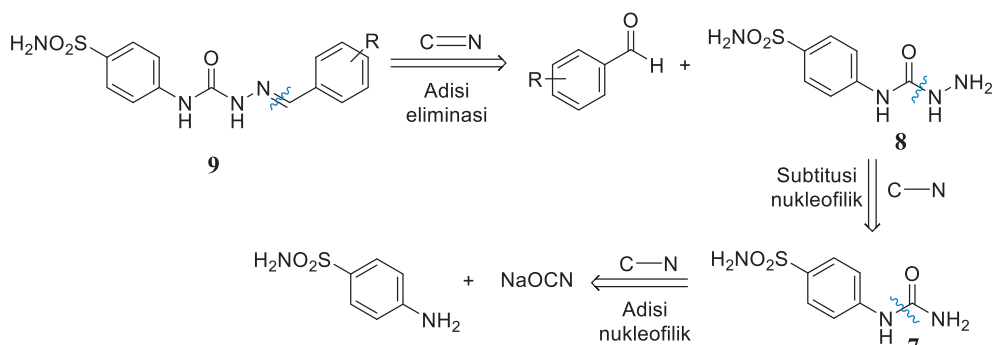
Berdasarkan urgensi yang telah dijelaskan sebelumnya, maka desain senyawa sebagai inhibitor tirosinase ialah mengandung gugus fungsi yang mampu mengadakan ikatan koordinasi dengan ion Cu^{2+} pada sisi aktif enzim dan juga sebagai antioksidan. Penulis bermaksud mendesain senyawa yang berasal dari kerangka dasar yaitu fenil semikarbazon dan sulfonamida seperti pada gambar 1.3. Menurut (Dhanwe *et al.*, 2018), kerangka dasar semikarbazon mampu mengadakan ikatan koordinasi dengan Cu^{2+} , sejauh ini belum ditemukan penelitian mengenai

kerangka sulfonamida sebagai inhibitor tirosinase sehingga bisa menjadi kebaharuan dalam penelitian kali ini.



Gambar 1.3 Desain senyawa target dari 2 kerangka dasar

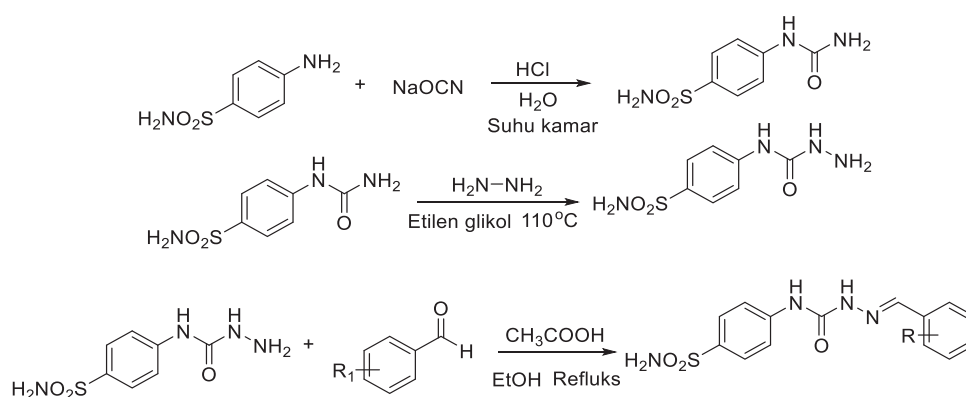
Berdasarkan desain senyawa di atas, molekul target yang akan disintesis akan dilakukan retrosintesis seperti pada gambar 1.4. Tahap pertama senyawa target N-[4-(Aminosulfonil)fenil]-2-(fenilmetilen)hidrazinkarboksamida (**9**) akan dilakukan diskoneksi pada ikatan C=N melalui reaksi adisi dan eliminasi membentuk prekursor senyawa turunan benzaldehida, dan senyawa N-(4-sulfamoilfenil)hidrazinkarboksamida (**8**), selanjutnya dilakukan diskoneksi pada ikatan C–N membentuk prekursor senyawa 4-ureidobenzensulfonamida (**7**) melalui reaksi substitusi nukleofilik, dan terakhir dilakukan diskoneksi pada ikatan C–N menjadi sulfanilamida dan natrium sianat melalui reaksi adisi nukleofilik.



Gambar 1.4 Alur retrosintesis senyawa target

Berdasarkan analisis retrosintesis. Digambarkan skema reaksi yang akan dilakukan untuk menyintesis senyawa target seperti pada gambar 1.5. Reaksi terdiri dari 3 tahap yakni : (1) Sintesis senyawa **7** dari sulfanilamida dan natrium sianat dengan katalis HCl dalam pelarut air pada suhu ruang (Hargunani *et al.*, 2020) , (2)

sintesis senyawa **8** dari senyawa **7** menggunakan reaktan hidrazin dalam pelarut etilen glikol pada suhu 110°C (Singasane *et al.*, 2015), (3) Sintesis senyawa **9** dengan turunan benzaldehida dengan pelarut etanol pada suhu refluks (78°C) dengan katalis asam asetat (Pandeyaa dan Yogeewaria, 2000).



Gambar 1.5 Reaksi sintesis hingga mencapai senyawa target

Variasi substituen (**-R**) pada komponen benzaldehida dilakukan pada penelitian ini. Untuk mengetahui senyawa target dengan substituent apa saja yang akan disintesis. Dilakukan pemodelan dengan *molecular docking* antara kandidat senyawa target dengan enzim tirosinase. Satu kandidat senyawa target yang memiliki nilai *grid score* lebih negatif dari ligan bawaan akan dilakukan disintesis. Berikutnya senyawa target dan intermediet hasil sintesis akan ditentukan strukturnya dengan metode spektrofotometri UV-Vis, FTIR, spektrometri ^1H dan ^{13}C NMR.

Umumnya inhibitor tirosinase juga mempunyai sifat sebagai antioksidan, maka senyawa target juga dilakukan uji aktivitas antioksidannya secara *in vitro* dengan uji dekolorisasi radikal bebas *2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH). Maka dari itu, penelitian ini tidak hanya mendapatkan informasi mengenai struktur senyawa target sebagai kandidat inhibitor tirosinase saja namun juga kemampuan senyawa dalam meredam radikal bebas seperti DPPH.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah mekanisme inhibisi tirosinase oleh senyawa turunan semikarbazon ialah mengadakan ikatan koordinasi dengan ion Cu^{2+} berdasarkan uji *in silico*?
2. Apakah senyawa turunan semikarbazon dapat sintesis berdasarkan tahap reaksi yang diusulkan?
3. Bagaimana aktivitas antioksidan senyawa turunan semikarbazon berdasarkan uji DPPH?

1.3 Tujuan

1. Untuk mengetahui apakah mekanisme inhibisi tirosinase oleh senyawa turunan semikarbazon ialah mengadakan ikatan koordinasi dengan ion Cu^{2+} berdasarkan uji *in silico*
2. Untuk mengetahui apakah senyawa turunan semikarbazon dapat disintesis dari tahap reaksi yang diusulkan
3. Untuk mengukur apakah senyawa turunan semikarbazon memiliki potensi sebagai antioksidan berdasarkan uji *in vitro* DPPH

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi sumber informasi mengenai sintesis senyawa turunan semikarbazon. Selain itu diharapkan juga dalam penelitian ini dapat mengetahui mekanisme inhibisi tirosinase oleh senyawa turunan semikarbazon secara *in silico*, dan sebagai antioksidan berdasarkan uji *in vitro* DPPH.