

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN BENZOTIAZOL
SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR ENZIM SIKLOOKSIGENASE**

SKRIPSI



MUHAMMAD AKBAR RIZKY

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

2022

**DESAIN DAN SINTESIS SENYAWA TURUNAN
BENZOTIAZOL SEBAGAI KANDIDAT INHIBITOR ENZIM
SIKLOOKSIGENASE**

SKRIPSI

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

Oleh

Muhammad Akbar Rizky
NIM. 081811533056

Disetujui oleh:

Pembimbing I,



Dr. Hery Suwito, M.Si
NIP. 196303081987011001

Pembimbing II,



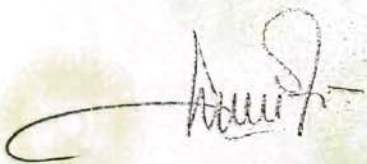
Kantsar Ul Haq, S.Si, M.Si
NIP. 199310132018083101

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Benzotiazol
sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Siklooksigenase
Penyusun : Muhammad Akbar Rizky
NIM : 081811533056
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



Mochamad Zakki Fahmi, S.Si, 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 penyusun dan harus menyebutkan sumbernya sesuai 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 Benzotiazol sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Siklooksigenase”**. 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 sekaligus dosen wali 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 saya, Bapak Mochamad Subaktiyono dan Ibu Siti Halima serta kakak – kakak saya, Marchelina Anggraeni dan Nur Octaviani Azizah 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. Sahabat seperjuangan, Muhamad Faqih, Ilham Puji Dewanto, Murtadha Muthahhari, dan Dhimas Nurwijaya, yang senantiasa memberikan dukungan serta doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. 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 skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran agar dapat membantu kesempurnaan naskah skripsi ini.

Surabaya, 1 Juli 2022

Penulis

(Muhammad Akbar Rizky)

Rizky, Muhammad Akbar, 2022, Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Benzotiazol Sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Siklooksigenase, 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 turunan benzotiazol merupakan senyawa polisiklik dengan satu cincin heterosiklik dengan atom sulfur dan nitrogen pada posisi 1,3. Senyawa turunan benzotiazol diprediksi dapat disintesis dengan tiga tahap reaksi, meliputi reaksi multi komponen Biginelli pada tahap ketiga. Reaktan yang diperlukan dalam sintesis senyawa target adalah sulfanilamida, amonium tiosianat, HBr, DMSO, Benzaldehida, dan malonitril, serta HCl, amonium asetat, dan NaOH sebagai katalis. Namun, pada penelitian ini senyawa yang ditargetkan tidak dapat disintesis dengan tiga tahapan reaksi yang dilakukan. Pada sintesis tahap dua terjadi dimerisasi dari produk tahap satu membentuk turunan basa Hector, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol. Pada sintesis tahap tiga, basa Hector yang terbentuk direaksikan secara multikomponen dalam satu wadah. Struktur senyawa yang telah disintesis pada tahap dua dan tiga, ditentukan dengan karakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR dan NMR serta UV-Vis pada tahap tiga. Prediksi aktivitas antiinflamasi dilakukan secara *in silico* terhadap senyawa target, dan dua senyawa baru yang terbentuk pada proses sintesis, menggunakan *molecular docking*. Hasil investigasi *in silico* menunjukkan adanya potensi dari senyawa turunan benzotiazol dan turunan basa Hector sebagai inhibitor enzim COX-2. Pada penelitian ini juga dilakukan pengujian antioksidan terhadap produk sintesis tahap tiga, menggunakan metode peredaman radikal DPPH. Namun, pada penelitian ini menunjukkan bahwa produk sintesis tahap tiga tidak memiliki aktivitas antioksidan.

Kata kunci: *antiinflamasi, COX-2, benzotiazol, 4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol, in silico*

Rizky, Muhammad Akbar, 2022, Design and Synthesis of Benzothiazole Derivatives as Candidates for Cyclooxygenase Inhibitors, this final project is under guidance of Dr. Hery Suwito, M.Si and Kautsar Ul Haq, S.Si, M.Si. Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Universitas Airlangga, Surabaya.

ABSTRACT

Benzothiazole derivatives are polycyclic compounds with heterocyclic ring including sulfur and nitrogen at position 1,3. Benzothiazole derivatives are predicted to be synthesized by three steps reaction, including Biginelli reaction in the third step. In the formation of target compound are sulfanilamide, ammonium thiocyanate, HBr, DMSO, Benzaldehyde, and malonitrile, while HCl, ammonium acetate, and NaOH as catalysts. However, in this study, the targeted compound could not be synthesized with three steps reaction. In second step of synthesis, dimerization of the first step product occurs to form Hector's base derivative, 4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazole. In the third step of synthesis, the Hector's base formed is reacted with multicomponents method. The structure of compounds that were synthesized in stages two and three was determined using FTIR and NMR spectroscopy, and UV-Vis in stage three. Prediction of antiinflammatory activity was based on the *in silico* against the target compound, and two new compounds formed by synthesis process, using *molecular docking*. The results are showed the potential of benzothiazole and Hector's base derivatives as COX-2 enzyme inhibitors. In this study, antioxidant investigation on the third stage synthesis product, using the DPPH attenuat method. However, this study showed that the third stage synthesis product did not have antioxidant activity.

Keywords: *anti-inflammatory, COX-2, benzothiazole, 4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazole, in silico*

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Muhammad Akbar Rizky

NIM : 081811533056

Program Studi : S1 Kimia

Fakultas : Sains dan Teknologi

Jenjang : Sarjana (S1)

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

Desain dan Sintesis Senyawa Turunan Benzotiazol sebagai Kandidat Inhibitor Enzim Siklooksigenase

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 01 Juli 2022

A 10,000 Rupiah Indonesian banknote is shown with a black ink signature written over it. The signature is stylized and appears to be 'BA'. The banknote features the Garuda Pancasila emblem and the serial number 5A545AJXC17204510.

Muhammad Akbar Rizky

NIM. 081811533056

DAFTAR ISI

HALAMAN 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.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB II.....	9
2.1 Inflamasi.....	9
2.1.1 Pengertian inflamasi.....	9
2.1.2 Mekanisme antiinflamasi	9
2.1.3 Enzim siklooksigenase atau <i>cyclooxygenase</i> (COX)	10
2.2 Senyawa Turunan Tiazol.....	13
2.2.1 Struktur dan aktivitas biologis senyawa turunan tiazol	13
2.2.2 Sintesis turunan tiazol	15
2.3 Turunan Benzotiazol Sebagai Agen Inhibitor Enzim Siklooksigenase ..	16
2.3.1 Mekanisme inhibisi terhadap enzim siklooksigenase	16
2.3.2 Senyawa turunan benzotiazol sebagai inhibitor antiinflamasi	17
2.4 Radikal Bebas dan Antioksidan	17
2.4.1 Mekanisme kerja antioksidan.....	18

2.4.2	Metode uji aktivitas antioksidan	18
2.5	Investigasi In Silico dengan Molecular Docking	19
BAB III		20
3.1	Tempat dan Waktu penelitian	20
3.2	Bahan dan Alat Penelitian	20
3.2.1	Alat	20
3.2.2	Bahan	21
3.3	Diagram Alir Penelitian	22
3.4	Prosedur Penelitian	23
3.4.1	Analisis <i>in silico</i>	23
3.4.1.1	Validasi parameter <i>molecular docking</i>	23
3.4.1.2	<i>Docking</i> ligan kandidat	23
3.4.2	Sintesis molekul target	23
3.5	Penentuan Struktur Molekul Target	25
3.6	Uji Aktivitas Antioksidan	26
BAB IV		28
4.1	Sintesis, Uji Kemurnian, dan Karakterisasi Senyawa Target	28
4.1.1	Sintesis dan uji kemurnian senyawa tahap satu	28
4.1.2	Sintesis, uji kemurnian, dan karakterisasi senyawa tahap dua	29
4.1.3	Sintesis, uji kemurnian, dan karakterisasi senyawa tahap tiga	31
4.2	Hasil Uji Antioksidan Menggunakan Metode DPPH	41
4.3	Hasil Investigasi <i>In Silico</i>	42
4.3.1	Hasil validasi parameter <i>molecular docking</i>	42
4.3.2	Hasil <i>docking</i> ligan kandidat pada enzim siklooksigenase	45
4.3.3	Prediksi kecenderungan senyawa target untuk menghambat enzim siklooksigenase-2	51
BAB V		52
5.1	Kesimpulan	52
5.2	Saran	52
DAFTAR PUSTAKA		53
LAMPIRAN		59

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
4.1	Hasil analisis spektra FTIR tahap 2	30
4.2	Nilai faktor retardansi sintesis senyawa tahap 1, 2, dan 3	32
4.3	Hasil analisis spektra FTIR tahap 3	33
4.4	Perbandingan interaksi ligan kandidat dan selekoksib terhadap COX-2	46

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
1.1	Senyawa difenil dengan konfigurasi z	2
1.2	Contoh senyawa turunan sulfanilamida (2 dan 3) dan senyawa turunan tiazolopirimidin dengan aktivitas biologis	3
1.3	Struktur senyawa dengan 1,2 difenil berkonfigurasi z	4
1.4	Senyawa turunan benzotiazol dengan gugus sulfanilamida sebagai molekul target	5
1.5	Analisis retrosintesis dari molekul target	6
1.6	(a) Reaksi tahap 1; (b) Reaksi tahap 2; (c) Reaksi tahap 3	7
2.1	Enzim siklooksigenase I (a) dan Enzim Siklooksigenase 2 (b) (Sumber: Wikipedia)	10
2.2	(i) Struktur isoform COX-1 (Kode PDB: 1EQG); (ii) COX-2 (Kode PDB: 3LN1)	11
2.3	Beberapa contoh struktur obat antiinflamasi	12
2.4	Selektifitas COX-1 dan COX-2 berdasarkan struktur obat. (Sumber: https://dokumen.tips/documents/siklooksigenase-inhibitor.html).	13
2.5	Contoh turunan tiazol yang memiliki aktivitas biologis	14
2.6	Contoh senyawa turunan benzotiazol yang memiliki aktivitas biologis	14
2.7	Contoh turunan tiazolopirimidin yang memiliki aktivitas biologis	15
2.8	Rute sintesis dari feniltiourea (a) dan rute sintesis melalui pembentukan cincin tiazol dengan X merupakan halogen (b)	16
2.9	Senyawa benzotiazol dengan aktivitas antiinflamasi	17
2.10	Reaksi radikal DPPH dengan antiooksidan (AO-H)	18
3.1	Diagram alir penelitian	22
4.1	Kontrol reaksi tahap 1 dengan eluen DCM 1 : 3 EA	28
4.2	Kontrol reaksi tahap 2 dengan eluen DCM 1 : 1 aseton	29
4.3	Struktur senyawa 31 dan penomoran spektra NMR	31
4.4	Kontrol reaksi tahap 3 dengan eluen kloroform 4,5 : 1,5 etanol	32
4.5	Struktur senyawa 32 dan penomoran spektra NMR	34
4.6	Reaksi tahap 2 yang terjadi	36

4.7	Reaksi tahap 3 yang terjadi	36
4.8	Mekanisme reaksi tahap 1	37
4.9	Mekanisme reaksi tahap 2	39
4.10	Mekanisme reaksi tahap 3	41
4.11	Kotak yang terbentuk dari target COX-2	43
4.12	Perbandingan konformasi struktur selekoksib hasil kristalografi (coklat) dan hasil <i>redocking</i>	44
4.13	Visualisasi interaksi antara selekoksib dengan protein target COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	45
4.14	Visualisasi interaksi antara molekul target dengan protein target COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	47
4.15	Visualisasi interaksi antara senyawa 31 dengan protein target COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	49
4.16	Visualisasi interaksi antara senyawa 32 dengan protein target COX-2 secara (a) dua dimensi dan (b) tiga dimensi	50

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul Tabel	Halaman
1	Perhitungan rendemen dan hasil uji kemurnian sintesis tahap 1	59
2	Perhitungan rendemen, hasil uji kemurnian, dan hasil analisis spektra sintesis tahap 2	60
3	Perhitungan rendemen, hasil uji kemurnian, dan hasil analisis spektra sintesis tahap 3	64