

ISSN: 2302-8270

Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

VOL 3 NO. 2, November 2014

PENERBIT
DEPARTEMEN KIMIA FARMASI
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

Journal Unair

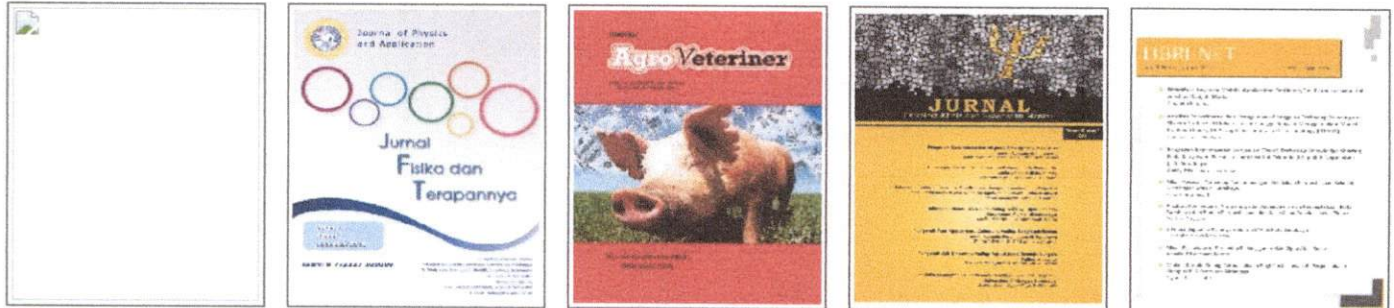
MEDICINE
journal category
LAW
journal category

SCIENCES
journal category
ECONOMY
journal category

ANIMAL-AGRICULTURE
journal category
PHARMACY
journal category
HEALTH
journal category

PSYCHOLOGY
journal category

SOCIAL HUMANISM
journal category



Information Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

Susunan Dewan Redaksi Berkala Ilmiah Kimia Farmasi

Pengelola Jurnal

Pelindung	: Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., PhD., Apt. (Ketua Departemen Kimia Farmasi)
Editor in Chief	: Dr. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si., Apt.
Manuscript Editor	: Dr. Achmad Toto Poernomo, M.Si., Apt. M. Faris Adrianto, S.Farm, M.Si., Apt.
Editor in Board (Reviewer)	: Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. : Prof. Dr. Noor Erma SN, M.S., Apt. Prof. Dr. Sudjarwo, M.S., Apt. Dr. Isnaeni, M.S., Apt. Dr. Asri Darmawati, M.S., Apt. Dr. Bambang Tri Purwanto, M.S., Apt. Drs. Marcellino Rudyanto, M.Si., PhD., Apt. Dr. Juni Ekowati, M.Si., Apt.
Sekretaris	: Febri Annuryanti, S.Farm, M.Sc., Apt. Kholis Amalia N., S.Farm., M.Sc., Apt.
Distributor dan Marketing	: Dr. Tri Widiandani, Sp.FRS, Apt.
Uploader	: Kustiawan

Alamat Redaksi : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286
Telp. 031-5033710, Fax. 031-5020514
e-mail: bikfar@ff.unair.ac.id

2019-11-07, Source : -

About Journal

Vision & Mission, Goals

Table of Contents

No.	Title	Page
1	Pembuatan Pereaksi Cepat untuk Deteksi Dini Cemaran Logam Berat Cadmium	1 - 6
2	DOCKING MOLEKUL DAN SINTESIS TURUNAN ASAM BENZOIL SALISILAT TERSUBSTITUSI KLOOR SEBAGAI PENGHAMBAT SIKLOOKSIGENASE-2	7 - 15
3	AKTIVITAS ANTIBAKTERI KOMBINASI PROBIOTIK (<i>Bifidobacterium bifidum</i> dan <i>Lactobacillus acidophilus</i>) DENGAN INFUS DAUN JAMBU BIJI (<i>Psidium guajava</i>)	16 - 22
4	PURIFIKASI PARSIAL ENZIM FIBRINOLITIK TEMPE KACANG KORO (<i>Canavalia ensiformis</i>) PRODUK FERMENTASI <i>Rhizopus oryzae</i> FNCC 6078	23 - 30
5	VALIDASI METODE SPEKTROFOTOMETRI-VIS PADA PENETAPAN KADAR BORAKS DI DALAM BAKSO	31 - 38
6	UPAYA UNTUK MENGHASILKAN 1-(4-BROMOBENZOYLOXY)UREA SEBAGAI CALON OBAT ANTIKANKER	39 - 43
7	SINTESIS DAN UJI IN SILICO TURUNAN ASAM FENILPROPANOAT SEBAGAI ANTI PLATELET	44 - 50

SINTESIS DAN UJI IN SILICO TURUNAN ASAM FENILPROPANOAT SEBAGAI ANTI PLATELET

SINTESIS DAN UJI IN SILICO TURUNAN ASAM FENILPROPANOAT SEBAGAI ANTI PLATELET

1. Juni Ekowati --> Dosen Fakultas Farmasi / j_ekowati@yahoo.com
2. Nur Chaulah --> Mahasiswa Fakultas Farmasi / j_ekowati@yahoo.com
3. Tutuk Budiati --> Dosen Fakultas Farmasi / j_ekowati@yahoo.com

Abstract

The objectives of this research were to obtain phenylpropanoic acid derivatives and to approve their activity as antiplatelet. Phenylpropanoic acid and the methoxy substituted of phenylpropanoic acids (ortho and para positions) were synthesized through catalytic hydrogenation of the vnylic double bond of phenylpropenoic acid derivatives. The reaction was carried out at room temperature using Raney-Ni in NaOH condition. The structure of synthesis products were identified by FTIR and ¹H-NMR spectroscopy. The yield of phenylpropanoic acid, 3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid, 3-(2-methoxyphenyl) propanoic acid were 74%, 61%, 44% respectively. Their activity as antiplatelet was confirmed through in silico study into active site of cyclooxygenase-1 (pdb. 1CQE). The all compounds showed no significantly differences ligand-enzyme interaction energy than acetylsalicylic acid. So, our research concluded that compounds can be used as antiplatelet like acetylsalicylic acid through inhibition of cyclooxygenase-1.

Keyword : catalytic, hydrogenation, phenylpropanoic, , acid, , Raney-Ni, cyclooxygenase-1, , , ,

Daftar Pustaka :

1. Clayden, Greeves, (2001). Organic Chemistry. Oxford : Warren & Wothers

SINTESIS DAN UJI *IN SILICO* TURUNAN ASAM FENILPROPANOAT SEBAGAI ANTI PLATELET

JUNI EKOWATI*, NUR CHAULAH, TUTUK BUDIATI

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Jl. Dharmawangsa Dalam Surabaya 60286

*e-mail: j_ekowati@yahoo.com

ABSTRACT

The objectives of this research were to obtain phenylpropanoic acid derivatives and to approve their activity as antiplatelet. Phenylpropanoic acid and the methoxy substituted of phenylpropanoic acids (ortho and para positions) were synthesized through catalytic hydrogenation of the vinylic double bond of phenylpropanoic acid derivatives. The reaction was carried out at room temperature using Raney-Ni in NaOH condition. The structure of synthesis products were identified by FTIR and ¹H-NMR spectroscopy. The yield of phenylpropanoic acid, 3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid, 3-(2-methoxyphenyl) propanoic acid were 74%, 61%, 44% respectively. Their activity as antiplatelet was confirmed through in silico study into active site of cyclooxygenase-1 (pdb. 1CQE). The phenylpropanoic acids showed no significantly differences ligand-enzyme interaction energy than acetylsalicylic acid. But ligand-enzyme interaction energy of 3-(4-methoxyphenyl)propanoic acid and 3-(2-methoxyphenyl) propanoic acid were stronger than acetylsalicylic acid. So, our research concluded that all compounds can be used as antiplatelet like acetyl salicylic acid through inhibition of cyclooxygenase-1.

Keywords : catalytic hydrogenation, phenylpropanoic acid, Raney-Ni, cyclooxygenase-1, antiplatelet

PENDAHULUAN

Pada penelitian-penelitian kami sebelumnya, telah dilaporkan bahwa beberapa senyawa turunan asam arilpropenoat tersubstitusi memiliki aktivitas analgesik antiinflamasi seperti pada NSAID (Ekowati *et al.*, 2010, Ekowati & Diyah 2013). Mekanisme kerja beberapa asam arilpropenoat tersubstitusi tersebut adalah menghambat siklooksigenase (COX 1/2) non selektif yang mengakibatkan penurunan produksi prostaglandin (Ekowati & Diyah, 2013).

Hambatan pada COX-1 selain memberikan efek samping pada saluran cerna, apabila digunakan dengan cara yang tepat akan memberikan efek anti platelet yang sangat berguna untuk mencegah terjadinya infark miocard (Wu *et al.*, 2007). Aspirin merupakan prototipe penghambat COX-1 yang ireversibel dan dimanfaatkan sebagai antiplatelet (Patrono *et al.*, 2008), tetapi saat ini sudah dilaporkan adanya resistensi aspirin sebagai antiplatelet (Hankey & Eikelboom, 2006). De la Cruz *et al.* (2010) melaporkan bahwa golongan arilpropenoat seperti ibuprofen dan ketoprofen memiliki aktivitas anti platelet yang sebanding dengan dengan aspirin.

Oleh karena itu mengingat tingginya prevalensi

kematian akibat penyakit jantung, maka pada penelitian ini kami bertujuan untuk melakukan sintesis beberapa asam aril propenoat tersubstitusi metoksi melalui reaksi hidrogenasi katalitik pada ikatan rangkap vinilik asam aril propenoat. Asam fenilpropenoat yang akan disintesis adalah asam 3-fenilpropenoat (**1b**), asam 3-(2-metoksifenil)propenoat (**2b**) dan asam 3-(4-metoksifenil) propenoat (**3b**). Tujuan penelitian ini mendapatkan beberapa turunan asam fenilpropenoat, mempelajari pengaruh posisi gugus metoksi (*orto* dan *para*) pada reaksi hidrogenasi dan mengetahui potensinya sebagai anti platelet melalui uji *in silico* terhadap COX-1.

Reaksi hidrogenasi ikatan rangkap vinilik pada asam aril propenoat pada penelitian ini dilakukan dengan katalis Raney Nikel (dalam larutan NaOH). Katalis Raney Nikel merupakan katalis heterogen yang tidak larut dalam media reaksi. Keunggulan katalis ini adalah kemudahan dalam pelaksanaan karena efektif bekerja pada suhu kamar dan tekanan atmosfer serta mudah dipisahkan dari hasil reaksinya (Tungler *et al.*, 2004).

Prediksi aktivitas sebagai antiplatelet dilakukan melalui skrening hasil uji *in silico* terhadap COX-1 (PDB 1CQE) yang mengikat reference ligand FLP,

yaitu struktur tiga dimensi flurbiprofen (Wu *et al.*, 2007). Senyawa yang diprediksi memiliki potensi sebagai antiplatelet adalah yang menunjukkan skor doking hambatan COX-1 lebih tinggi dibandingkan dengan ligan FLP dan asam asetilsalisilat.

METODE PENELITIAN

Alat Penelitian

Seperangkat alat gelas, *MEL-TEMP Electrothermal*, lampu UV₂₅₄ (Topcon), spektrofotometer UV-Vis Lambda EZ-201, spektrofotometer JASCO FT/IR-5300, dan spektrometer NMR Hitachi FT-NMR R-1900.

Bahan Penelitian

Asam sinamat (**1a**), piridin, piperidin, etanol, aseton, *n*-heksana semuanya p.a buatan E.Merck. Lempeng kromatografi lapisan tipis (KLT) silika gel 60F₂₅₄ dari E Merck. Asam *orto*-metoksisinamat (**2a**), asam *para*-metoksisinamat (**3a**) p.a. (Sigma-Aldrich).

Software dan Program

Komputer dengan prosesor AMD vision A8 berbasis operasi windows 7.0 dengan *Software* dan program ChemBioDraw Ultra 11.0 digunakan untuk menggambar struktur 3 dimensi molekul senyawa (ligan). Geometri molekul ligan dioptimasi menggunakan metode MMFF94 untuk mencapai tingkat energi minimal, kemudian struktur molekul disimpan dalam format sybyl mol2. Molegro Virtual Docker 5.5 digunakan untuk *docking* dan pemodelan molekul.

1. Uji *in silico*

Uji *in silico* dilakukan dengan target struktur kristal enzim siklooksigenase-1 (COX-1) (PDB 1CQE), resolusi 2,90 Å yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org), berupa struktur kristal COX-1 yang mengikat ligan FLP₁₆₅₀[A]. Struktur kristal 1CQE diunduh ke dalam *workspace* dan ditentukan tempat ikatannya (*cavity-3*). Struktur 3D molekul asam fenilpropanoat dan turunannya diimpor ke dalam *workspace* dan diletakkan ke dalam *cavity-3* dengan cara *align* pada FLP₁₆₅₀[A]. Uji *in silico* dilakukan dengan doking molekul ligan pada *cavity-3* menggunakan algoritma SE MolDock dengan iterasi maksimum 1500. Afinitas ligan-enzim ditentukan berdasarkan

skor doking yang dinyatakan sebagai *Rerank Score* (RS). Kompleks ligan-enzim yang memiliki pose dengan skor tertinggi, menunjukkan adanya interaksi yang paling baik. Hasil doking terbaik harus memenuhi syarat, yaitu energi paling rendah dan molekul tersebut berada dalam tempat ikatan yang sama dengan FLP₁₆₅₀[A] yang teramati secara visual dalam *cavity-3*. Pengamatan interaksi ligan-enzim meliputi : ikatan hidrogen, interaksi sterik (Van der Waals), maupun elektrostatik dilakukan untuk pose dengan skor RS tertinggi.

2. Prosedur umum sintesis turunan asam fenilpropanoat (**1b**, **2b**, **3b**)

2 mmol asam sinamat (**1a**) atau turunannya (**2a**, **3a**) ditambah dengan 25 ml (30 mmol) larutan NaOH 5%, kemudian dipanaskan sampai larut dan didinginkan pada suhu kamar. Ke dalam campuran tersebut ditambahkan 565 mg (5 mmol) Ni-Al alloy sedikit-sedikit sambil terus diaduk pada suhu ruang selama rentang waktu satu jam. Apabila kecepatan pengeluaran gas berkurang, campuran dipanaskan sampai seluruh gas hidrogen habis (bila selama pemanasan volume campuran berkurang, ditambahkan lagi air sampai volume asal). Campuran disaring setelah semua gas hidrogen habis. Endapan hitam dari Ni yang tertinggal pada kertas saring dicuci dengan 2x5ml larutan panas NaOH 5%, dilanjutkan dengan 2x5 ml air panas. Filtrat hasil saringan dan pencucian dikumpulkan dan didinginkan pada suhu ruang. Ke dalam campuran tersebut, selanjutnya ditetesi perlahan-lahan dengan 5 ml HCl pekat, dengan menjaga suhu antara 80-85°C. Endapan yang terbentuk diekstraksi dengan 3x10 ml eter. Fase eter diuapkan, kristal yang terbentuk dilarutkan dalam aseton untuk memisahkan dari sisa Al yang bercampur dengan kristal. Fase aseton diuapkan, diperoleh endapan putih yang selanjutnya direkristalisasi dengan pelarut *n*-heksana. Hasil reaksi ditimbang, ditentukan prosentase hasil reaksinya, diuji kemurniannya dengan kromatografi lapisan tipis (KLT) menggunakan fase diam Lempeng kromatografi lapisan tipis (KLT) silika gel 60F₂₅₄ dari E Merck, fase gerak : *n*-heksana-kloroform (2-1), kloroform-metanol (2-1), metanol-etil asetat (3-1) dan penampak noda lampu UV 254 nm. Identifikasi struktur dilakukan secara spektroskopis menggunakan spektrofotometer UV-Vis Lambda

EZ-201, spektrofotometer JASCO FT/IR-5300, dan spektrometer NMR Hitachi FT-NMR R-1900.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis

Semua hasil sintesis memberikan noda tunggal pada tiga kombinasi eluen yang mengindikasikan senyawa-senyawa tersebut relatif murni. Tabel 1 menampilkan hasil pengamatan titik leburnya, yang mendukung indikasi kemurnian hasil sintesis.

Tabel 1. Titik lebur hasil sintesis dan senyawa awal

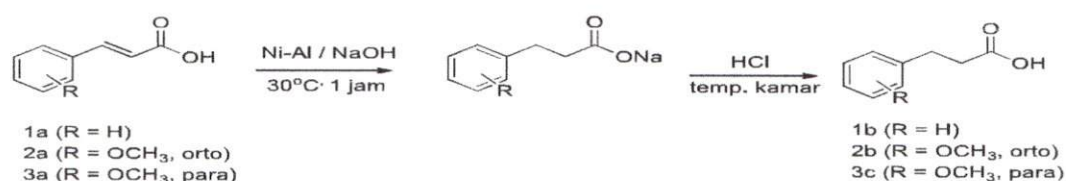
Nama Senyawa	Titik lebur (°C)
Asam sinamat (1a)	131-132
Asam 3-fenilpropanoat (1b)	41-42
Asam <i>orto</i> -metoksisinamat (2a)	181-182
Asam 3-(2-metoksifenil)propanoat (2b)	80-81
Asam <i>para</i> -metoksisinamat (3a)	169-170
Asam 3-(4-metoksifenil)propanoat (3b)	95-96

Titik lebur senyawa hasil sintesis memberikan hasil lebih rendah daripada senyawa awalnya. Hal ini disebabkan perubahan ikatan rangkap dua (hibridisasi sp_2) menjadi ikatan tunggal (hibridisasi sp_3) yang dapat berotasi bebas, menyebabkan daya tarik Van der Waals senyawa-senyawa turunan asam fenilpropanoat semakin lemah sehingga energi yang dibutuhkan untuk merubah dari fase padat menjadi fase cair lebih rendah, titik lebur yang terbaca juga lebih rendah.

Hidrogenasi pada gugus alkena senyawa 1a, 2a dan 3a menggunakan katalis Raney-Nikel dalam NaOH merupakan adisi H_2 pada ikatan rangkap dua senyawa-senyawa tersebut. Gas H_2 yang diadiskan, berasal dari reaksi di bawah ini :



Reaksi umum hidrogenasi senyawa 1a, 2a dan 3a adalah :



Gambar 1. Reaksi sintesis turunan asam fenilpropanoat

Berikut ini data spektra senyawa hasil sintesis :

Asam 3-fenilpropanoat (1b):

UV (λ_{maks} , etanol): 258 nm; IR (KBr), ν_{maks} (cm^{-1}): 3028-2829 (O-H asam), 1699 (C=O asam), 1585 (C=C arom.); NMR- 1H ($CDCl_3$, 90 MHz), δ (ppm): 2,57-3,07 (m, 4H), 7,04-7,35 (s, 5H).

Asam 3-(2-metoksifenil)propanoat (2b):

UV (λ_{maks} , etanol): 269 nm; IR (KBr), ν_{maks} (cm^{-1}): 3009-2642 (O-H asam), 1703 (C=O asam), 1494 (C=C arom.), 1244 (C-O eter), 760

(=C- OCH_3 , *orto*); NMR- 1H ($CDCl_3$, 90 MHz), δ (ppm): 2,63-2,99 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,87 (t, 2H, $J_a=6,2$, $J_b=6,2$); 7,71(d, 2H, $J=7,7$).

Asam 3-(4-metoksifenil)propanoat (3b):

UV (λ_{maks} , etanol): 275 nm; IR (KBr), ν_{maks} (cm^{-1}): 3003-2600 (O-H asam), 1703 (C=O asam), 1512 (C=C arom.), 1246 (C-O eter), 821 (=C- OCH_3 , *para*); NMR- 1H ($CDCl_3$, 90 MHz), δ (ppm): 2,60-2,91 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,78 (d, 2H, $J=8,3$); 7,71(d, 2H, $J=7,7$).

Berdasarkan data spektra tersebut di atas, senyawa hasil sintesis terkonfirmasi strukturnya benar sesuai target yang diinginkan. Perbedaan antara senyawa awal turunan asam fenilpropanoat dengan hasil hidrogenasinya adalah tidak adanya ikatan rangkap dua vinilik, terutama puncak pada spektra NMR- ^1H δ (ppm) : 6,72 (d, 1H, $J=16$) dan 8,10 (d, 1H, $J=16$) pada senyawa **2a** dan 6,72 (d, 1H, $J=16$) (Ekowati *et al.*, 2010) dan 8,10 (d, 1H, $J=16$) pada senyawa **3a** (Ekowati *et al.*, 2005). Ikatan rangkap dua tersebut berupa isomer *trans* (Pavia *et al.*, 2009). Selain itu tampak adanya puncak doublet triplet (multiplet) pada 2,57-3,07 (4H) pada senyawa **1b**, 2,63-2,99 (4H) pada senyawa **2b** dan 2,60-2,91 (4H) pada senyawa **3b** yang adanya dua gugus $-\text{CH}_2$.

Keseluruhan data spektroskopi tersebut menunjukkan bahwa reaksi hidrogenasi katalitik senyawa **1a**, **2a** dan **3a** menggunakan katalis logam Raney-Ni telah menghasilkan senyawa **1b**, **2b** dan **3b**.

Mekanisme kerja katalis logam Raney-Ni mereduksi ikatan rangkap dua dari asam fenilpropanoat dan turunannya, sesuai dengan usulan dari Horiuti dan Polanyi tahun 1934 tentang mekanisme dasar katalis fase heterogen mereduksi ikatan rangkap dua menjadi alkana (Mattson *et al.*, 2013), yaitu adsorpsi hidrogen pada permukaan katalis yang berupa logam, adsorpsi alkena pada permukaan katalis logam yang terhidrogenasi,

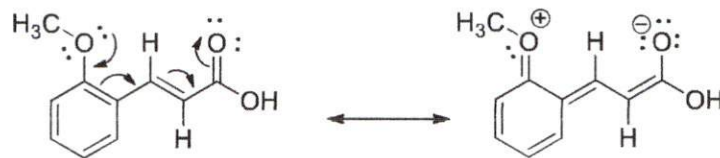
migrasi hidrogen dari karbon $-\text{C}=\text{C}$ alkena melalui pembentukan ikatan $-\text{C}-\text{C}$ antara logam dan karbon- $-\text{C}=\text{C}$ eliminasi reduktif dan dihasilkan asam fenilpropanoat dan turunannya.

Adanya gugus metoksi yang terikat pada turunan asam fenilpropanoat, yaitu asam *o*-metoksisinamat dan asam *p*-metoksisinamat menurunkan prosentase hasil reaksi reduksi ikatan rangkap dua pada senyawa-senyawa turunan asam fenilpropanoat tersebut. Prosentase hasil sintesis dan organoleptisnya ditampilkan pada Tabel 3.

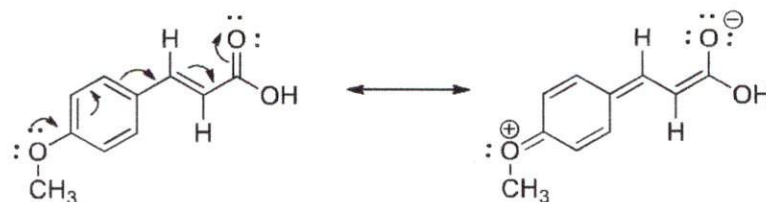
Tabel 3. Organoleptis dan Prosentase hasil sintesis

Senyawa	Organoleptis	% Hasil
1b	Kristal jarum, putih, berbau tengik	74
2b	Kristal jarum, putih, tidak berbau	44
3b	Kristal jarum, putih, tidak berbau	61

Penurunan prosentase hasil pada Tabel 3 tersebut disebabkan karena adanya gugus metoksi posisi *orto* atau *para* yang memungkinkan terjadinya mesomeri pada asam *o*-metoksisinamat maupun asam *p*-metoksisinamat, sehingga senyawa lebih stabil. Keadaan tersebut menyebabkan reaksi hidrogenasi lebih sulit untuk terjadi. Resonansi pada asam *o*-metoksisinamat dan asam *p*-metoksisinamat ditampilkan pada Gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Resonansi pada asam *o*-metoksisinamat



Gambar 3. Resonansi pada asam *p*-metoksisinamat

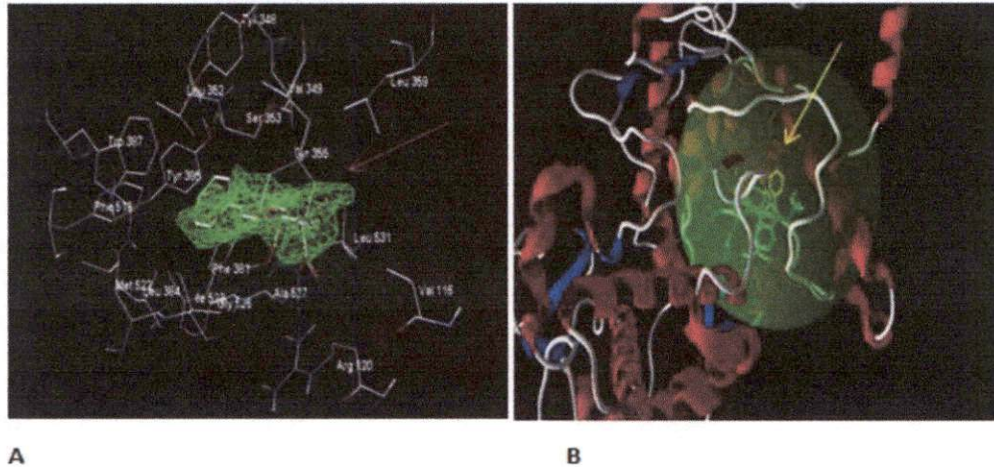
Prosentase hasil hidrogenasi asam *o*-metoksisinamat lebih kecil daripada asam *p*-metoksisinamat. Hal ini disebabkan adanya

halangan sterik posisi *orto* lebih besar daripada posisi *para*, sehingga mempersulit adisi hidrogen pada ikatan rangkap vinilik.

Docking molekul secara *in silico*

Hasil uji *in silico* doking senyawa turunan asam fenilpropenoat dan hasil hidrogenasinya terhadap

enzim COX-1 (PDB. 1CQE) berupa posisi senyawa uji pada *active site* enzim COX-1 dalam *cavity-3* ditampilkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Ligan FLP_1650[A] dalam tempat ikatan *cavity-3*, kotak grid warna hijau (A) dan doking senyawa **1b,2b,3b** pada *active site* struktur sekunder enzim COX-1 (pdb. 1CQE) (B).

Pada Gambar 5 tampak bahwa semua molekul senyawa berada dalam tempat ikatan yang sama dengan FLP_1650[A], yaitu *cavity-3*. Skor doking, berupa *rerank score* (RS) menurut program MVD 5.5 ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Skor Doking Turunan Asam Fenilpropenoat dan Hasil hidrogenasinya terhadap COX-1 dengan program MVD

Senyawa Uji	Struktur dan Nama Senyawa	<i>Rerank Score</i> (kkal/mol)	
		COX-1 (pdb 1CQE)	
FLP_1650[A]		-80,06	
1a	R = H		-63,05
2a	R = OCH ₃ , orto		-69,88
3a	R = OCH ₃ , para		-72,33
1b	R = H		-66,10
2b	R = OCH ₃ , orto		-71,00
3b	R = OCH ₃ , para		-69,89
<u>Asam asetilsalisilat</u>			-65,15

Data skor doking berupa RS pada Tabel 4, yang merupakan energi bebas interaksi ligan-enzim (ΔG , kkal/mol), menunjukkan bahwa hasil hidrogenasi turunan asam fenilpropenoat yaitu asam sinamat

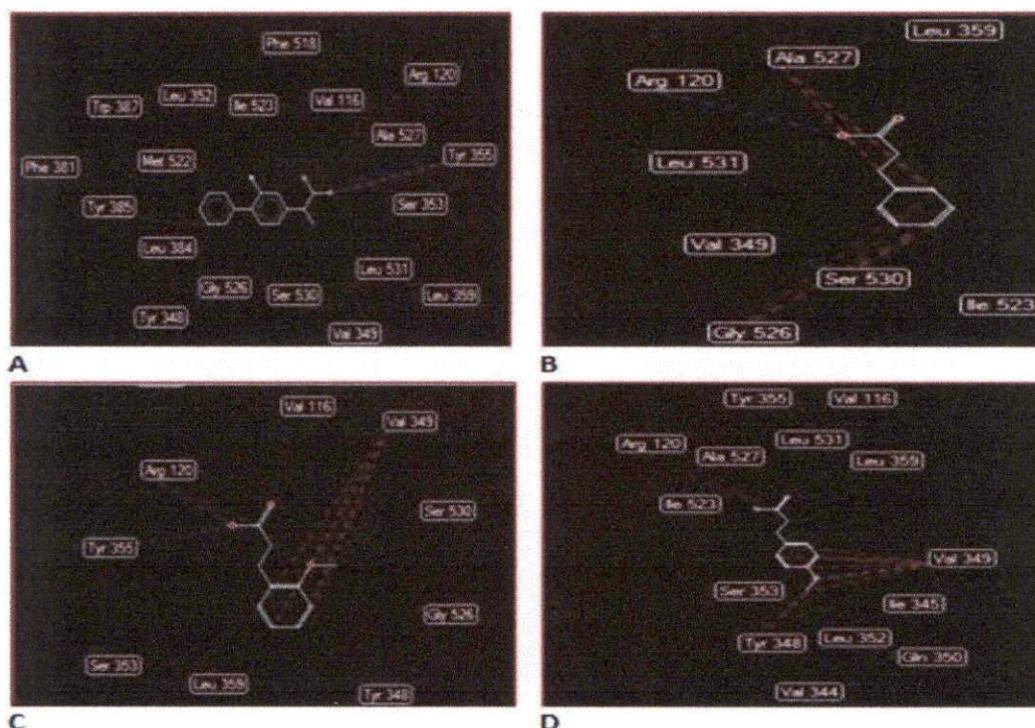
dan turunannya (**1b, 2b, 3b**) memiliki interaksi yang lebih besar daripada asam asetilsalisilat. Skor doking merupakan jumlah energi interaksi Van der Waals, elektrostatik dan ikatan hidrogen (Pierce &

Weng, 2007). Berdasarkan rumus Atkins and de Paula (2006), ΔG dapat digunakan untuk memprediksi makin kuatnya ikatan ligan-enzim. Adanya gugus metoksi meningkatkan kekuatan interaksi dengan ligan enzim. Perubahan ikatan rangkap dua menjadi tunggal pada senyawa **1a** menjadi **1b** dan **2a** menjadi **2b** meningkatkan interaksinya dengan asam amino pada enzim COX-1. Interaksi molekul dengan asam-asam amino dalam tempat ikatan tersebut ditampilkan pada gambar 6.

Pada Gambar 6, semua hasil sintesis membentuk ikatan hidrogen pada gugus $-\text{COOH}$ dengan residu asam amino enzim COX-1. Ligan *reference* yaitu flubiprofen (FLP_1650[A]) membentuk ikatan hidrogen dengan Arg120 dan Try355, seperti yang pernah dilaporkan oleh El-wahab *et al.* (2011).

Senyawa **2b** memiliki ikatan hidrogen dengan jumlah dan pada gugus yang sama seperti pada ligan *reference*. Interaksi sterik senyawa **1b** terjadi dengan Ala527, Ser530 dan Gly526. Hal ini berbeda dengan senyawa **2b** dan **3b**, interaksi sterik gugus aromatik dan $-\text{CH}_3$ dari metoksi terjadi dengan Val349. Adanya tambahan interaksi pada gugus metoksi berupa ikatan hidrogen maupun sterik tersebut mengakibatkan kekuatan interaksi **2b** dan **3b** lebih besar daripada **1b**.

Berdasarkan data bahwa interaksi senyawa **1b**, **2b** dan **3b** terhadap enzim COX-1 lebih besar daripada asam asetilsalisilat yang memiliki aktifitas sebagai anti platelet, maka diprediksi ketiga senyawa tersebut juga dapat mereduksi aktivasi platelet melalui hambatan pembentukan tromboksan-A2 (Saxena *et al.*, 2013).



Gambar 6. Interaksi molekul senyawa FLP_1650[A] (A), **1b** (B), **2b** (C) dan **3b** (D) dengan asam-asam amino dalam tempat ikatan *cavity-3* enzim COX-1 (1CQE) dalam 2 dimensi. Garis putus warna biru menunjukkan ikatan hidrogen, garis putus warna merah adalah interaksi van der Waals.

Berdasarkan data *in silico*, maka penelitian ini akan dilanjutkan dengan pengujian aktivitas secara *in vitro* untuk memperkuat pembuktian sebagai anti platelet.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa 3 turunan asam fenilpropanoat yaitu asam 3-fenilpropanoat (**1b**), asam 3-(2-metoksifenil)

propanoat (**2b**) dan asam 3-(4-metoksifenil) propanoat (**3b**) dapat disintesis melalui reaksi hidrogenasi katalitik dengan katalis Raney-Nikel dalam NaOH, dengan prosentase hasil berturut-turut adalah 74%, 44% dan 61%. Senyawa hasil sintesis tersebut berinteraksi dengan enzim COX-1 dengan mekanisme yang sama dengan flurbiprofen sebagai ligan *reference* secara *in silico*. Afinitasnya

yang lebih tinggi dibanding asam asetilsalisilat sehingga senyawa turunan fenilpropanoat tersebut berpotensi sebagai penghambat COX-1 dan dimanfaatkan sebagai anti platelet.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd El-wahab, H.A.A., Abdel-Rahman, H.M., Alkaramany, G.S., El-Gendy, M.A. 2011. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Study of Substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. **Der Pharma Chemica** 3(6) : 540-552.
- Atkins, P. dan de Paula, J. 2006. **Physical Chemistry for the Life Sciences**. Oxford: W.H. Freeman Publishers, pp. 151-157.
- Ekowati, J., Suzana, Budiati, T. 2005. Pengaruh Gugus Metoksi para dan meta terhadap Hasil Sintesis Asam *p*-metoksisinamat dan Asam *m*-metoksisinamat dari material awal *o*-metoksibenzaldehida dan Uji Aktivitas Analgesiknya. **Airlangga J of Pharmacy** 5 (3) : 79-83.
- Ekowati, J., Sukardiman, Sasaki, S., Higashiyama, K., Siswandono, Budiati, T. 2010. Sintesis Asam *o*-metoksisinamat dari material awal *o*-metoksibenzaldehida dan Uji Aktivitas sebagai Analgesiknya. **Majalah Farmasi Airlangga** 8 (2) : 12-17.
- Ekowati, J. dan Diyah, N.W., 2013. Aktivitas Antinociceptiv dan Uji In Silico terhadap Cyclooxygenase dari Asam *p*-Metoksisinamat dan Asam *m*-Metoksisinamat. **Berkala Ilmiah Kimia Farmasi**, Vol.2 (1) : 33-40.
- De La Cruz, J.P., Reyes, J.J., Ruiz-Moreno, M.I., Lopez-Villodres, J.A., Jebrouni, N., Gonzalez-Correa, J.A. 2010. Differences in The In Vitro Antiplatelet Effect of Dexibuprofen, Ibuprofen, and Flurbiprofen in Human Blood. **Anesthesia & Analgesia** 111 (6) :
- Hankey, G.M. and Eikelboom, J.W. 2006. Aspirin Resistance. **Lancet** 367 : 606-617.
- Mattson, B., Foster, W., Greimann, J., Hoette, T., Le, N., Mirich, A., Wankum, S., Cabri, A., Reichenbacher, C., Schwanke, E. 2013. **J. Chem. Educ.** 90 (5) : 613-619.
- Pavia, DL., Lampman, GM., Kriz, GS., Vyvyan, JR. 2009. **Introduction to Spectroscopy**, 4th Ed, Washington: Brooks/Cole, pp. 15-63, 142-160.
- Patrono, C., Balgent, C., Hirsh, J., Roth, G. 2008. Antiplatelet Drugs. **Chest** 133 : 199-233.
- Pierce, B. dan Weng, Z. 2007. ZRank : Reranking Protein Predictions with an Optimized Energy Function. **PROTEINS : Structure, Function, and Bioinformatics** 67: 1078-1086.
- Saxena, A., Balaramnavar, V.M., Hohlfeld, T., Saxena, A.K. 2013. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. **Eur J Pharmacol**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.032>.
- Tungler, A., Sipos, E., Hada, V. 2004. Asymmetric heterogeneous catalytic hydrogenation : is it useful tool for the synthetic organic chemist? **ARKIVOC** (vii) : 223-242.
- Wu, C., Wu, S., Chung, W., Lin, H., Chen, K., Chen, Y., Hsu, M., Yang, J., Wang, J., Lin, C. 2007. Antiplatelet Effect and Selective Binding to Cyclooxygenase (COX) by Molecular Docking Analysis of Flavonoids and Lignans. **International of Molecular Sciences** 8 : 830-841.