

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nigella sativa L. (Jintan Hitam) merupakan tanaman herbal yang berasal dari Asia tenggara dan juga dibudidayakan di Eropa dan Afrika Utara. *N. sativa* telah banyak digunakan sebagai rempah-rempah dan bumbu masakan. Banyak penelitian melaporkan bahwa *N. sativa* berpotensi sebagai obat berbagai penyakit seperti penyakit kulit, penyakit kuning, masalah gastrointestinal, anoreksia, konjungtivitis, dispepsia, rematik, dan diabetes. Minyak atsiri dari jintan hitam (0,4-0,45%) mengandung asam lemak jenuh yang meliputi timokuinon (TQ), timohidrokuinon (THQ), nigellone (politimokuinon), dithimokuinon, timol, carvacrol, α dan β - Pinene, d-limonene, dan d-citronellol [1].

Timokuinon (2-isopropil-5-metil-1,4-benzokuinon) merupakan komponen bioaktif utama (28–57%) dari minyak atsiri tumbuhan *Nigella sativa* yang telah menunjukkan aktivitas antikanker [2], antioksidan [3] dan anti-inflamasi [4]. Selain timokuinon, komponen bioaktif dari minyak atsiri *N. Sativa* yang teridentifikasi dengan HPLC yaitu ditimokuinon, timohidrokuinon dan timol [5]. Timokuinon menunjukkan aktivitas anti-neoplastik yang signifikan terhadap adenokarsinoma pankreas, sel sarkoma uterus dan leukemia, namun memberikan efek toksik yang minimalis pada sel normal [5].

Disamping banyaknya potensi dari timokuinon, terutama sebagai antikanker, aplikasi dari timokuinon sebagai obat belum tercapai secara maksimal disebabkan beberapa faktor. Faktor pertama yaitu hidrofobisitas tinggi timokuinon menyebabkan masalah bioavailabilitas senyawa. Faktor kedua yaitu lipofilisitas yang sangat tinggi menyebabkan aktivitas timokuinon sebagai obat rendah. Faktor ketiga yaitu sensitivitas terhadap suhu dan cahaya menjadi masalah dalam peningkatan bioavailabilitas senyawa ini [6]. Lipofilisitas yang tinggi dari timokuinon menyebabkan masalah kelarutan yang dapat berdampak pada bioavailabilitas dan menjadi batasan dalam pembuatan obat [7].

Uji aktivitas secara *in silico* menggunakan *Molecular Docking* merupakan pemodelan interaksi antara 2 molekul atau lebih dalam keadaan yang paling stabil. Pemodelan ini bertujuan untuk

mengetahui efektifitas suatu obat berdasarkan interaksi ligan sebagai obat dengan makromolekul yang menjadi target obat [8]. Hasil dari *docking* yaitu Konstanta Inhibisi (Ki) yang berhubungan dengan IC₅₀ yang menunjukkan kuantitas obat yang dibutuhkan untuk menghambat proses biologis pada tubuh. Nilai Ki dibutuhkan sebagai acuan dalam menentukan efektifitas suatu senyawa sebagai obat [9].

Modifikasi struktur dari timokuinon pada sisi karbonil atau sisi benzenoid dapat meningkatkan lipofilisitas suatu ligan [10]. Berdasarkan penelitian Antonenko et al (2008) modifikasi struktur kimia senyawa turunan timokuinon dengan substitusi gugus bromoalkil (C₅ dan C₁₀) dan fosfonium, menunjukkan aktivitas anti-oksidan yang baik pada mitokondria [11]. Penambahan gugus dengan ukuran besar seperti fosfonium yang mendelokalisi muatan atomnya dapat membuat permeabilitas ion pada membran [12].

Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian kali ini dilakukan modifikasi struktur senyawa turunan timokuinon yaitu 2,6-dimetil benzokuinon dengan substitusi gugus bromoheptil (C₇) dan fosfin pada salah satu atom C dari cincin benzokuinon serta dilakukan uji aktivitas secara *in silico* dengan makromolekul sesuai dengan sasaran potensi obat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik senyawa 2-(4-trifenil fosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon?
2. Bagaimana aktivitas senyawa 2-(4-trifenil fosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon yang diuji secara *in silico* menggunakan makromolekul *Glycogen phosphorylase* (GPA)?

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. *Starting material* yang digunakan adalah 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon.
2. Modifikasi struktur senyawa yang dilakukan yaitu alkilasi menggunakan asam 8-bromooktanoat (C₇) dan penambahan gugus trifenil fosfonium bromida
3. Karakterisasi senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer

FT-IR, spektrometer ^1H NMR, sepektrometer ^{13}C NMR, dan LCMS

4. Makromolekul yang digunakan adalah *Glycogen phosphorylase* (GPA) sebagai agen antidiabetes yang diunduh melalui Protein Data Bank (www.rcsb.org)

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik senyawa 2-(4-trifenil fosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon.
2. Mengetahui aktivitas senyawa 2-(4-trifenil fosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon dengan makromolekul *Glycogen phosphorylase* (GPA) pada tubuh berdasarkan uji *in silico*

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat memberikan alternatif bahan dasar obat yang dapat dikembangkan untuk agen antidiabetes dimasa yang akan datang.