

Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dan Uji Aktivitas secara *In Silico*

SKRIPSI

Oleh:
ANDRIANI FUROIDA
145090200111019



JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018

Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dan Uji Aktivitas secara *In Silico*

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di bidang kimia

Oleh:

ANDRIANI FUROIDA

145090200111019



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dan Uji Aktivitas secara *In Silico*

oleh :

ANDRIANI FUROIDA

145090200111019

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 03 JAN 2018
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Kimia

Pembimbing I



Siti Mariyah Ulfa, S.Si, M.Sc, Dr.Sc
NIP.198104062005022009

Pembimbing II



Dr. Edi Priyo Utomo, MS
NIP.195712271986031003


Mengetahui Ketua Jurusan Kimia
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP.197310202002121001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Andriani Furoida
NIM : 145090200111019
Jurusan : Kimia
Penulis skripsi berjudul :

Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dan Uji Aktivitas secara *In Silico*

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama termaktub di isi dan tertulis di daftar pustakan dalam skripsi ini.
2. Apabila di kemudian hari ternyata tugas akhir yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, ... Januari 2018
Yang menyatakan,



(Andriani Furoida)
NIM. 145090200111019

Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dan Uji Aktivitas secara *In Silico*

ABSTRAK

Timokuinon merupakan komponen bioaktif utama yang ditemukan pada minyak atsiri tumbuhan *Nigela sativa*. Modifikasi senyawa turunan timokuinon dilakukan untuk menghasilkan senyawa dengan lipofilisitas dan aktivitas yang lebih baik dalam sistem biologis. Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa turunan timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dengan penambahan rantai alkil C7 melalui reaksi bromoalkilasi dilanjutkan dengan substitusi bromin dengan gugus trifenilfosfonium. Produk hasil sintesis yang dihasilkan sebanyak 40,35%. Karakterisasi produk dilakukan dengan KLT, UV-Vis, FT-IR, dan H¹-NMR. Selanjutnya dilakukan uji *in silico* menggunakan *molecular docking* dengan makromolekul GPA sebagai target obat antidiabetes. Dari hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa senyawa turunan timokuinon memiliki efektivitas lebih baik sebagai obat antidiabetes dibandingkan dengan senyawa timokuinon standar dilihat dari nilai IC₅₀ dari senyawa timokuinon, C7 dan TFH berturut-turut yaitu 49,15 ppm; 72,21 ppm; dan 1,28 ppm.

Kata kunci: timokuinon, bromoalkilasi, trifenilfosfonium, in silico,

Synthesis and Acitivity Test of Thymoquinone Derivative (2-(4-triphenylphosphoniumheptyl)-2,6-dimethyl-1,4- benzoquinone): *In silico* Approach

ABSTRACT

Thymoquinone is the major bioactive component found in *Nigella sativa* volatile oil. Modification of thymoquinone derivative was developed to increase its lipophilicity and activity in biological system. In this study, synthesis of thymoquinone derivative (2-(4-triphenylphosphoniumheptyl)-2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone) was carried out by bromoalkylation using bromooctanoic acid followed by substitution of bromin with triphenylphosphonium at terminal alkane. The synthesized product obtained in 40.35%. Characterization is conducted by TLC, UV-Vis, FT-IR, and ¹H-NMR. Furthermore, *in silico* test was carried out using molecular docking with GPA macromolecule as antidiabetic drug target. The result showed that (2-(4-triphenylphosphoniumheptyl)-2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone) has better activity as antidiabetic drug compared with thymoquinone, estimated from IC₅₀ value of thymoquinone, C7 and TFH that is, 49.15 ppm, 72.21 ppm, and 1.28 ppm, respectively.

Keywords: *thymoquinone, bromoalkylation, in silico, triphenylphosphoinium*

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena atas limpahan rahmatnya penulis dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul “Sintesis Senyawa Turunan Timokuinon (2-(4-trifenilfosfoniumheptil)-2,6-dimetil-1,4-benzokuinon) dan Uji Aktivitas secara *In Silico*” dengan tepat waktu. Sholawat serta salam tetap dicurahkan kepada Nabi Muhammad SAW sebagai panutan yang membawa kita ke jalan yang di rahmati Allah SWT. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains dalam bidang Kimia di Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih dan apresiasi yang tulus kepada pihak-pihak yang telah membimbing, membantu dan mendampingi penulis selama pengerjaan skripsi ini yaitu:

1. Siti Mariyah Ulfa, S.Si., M.Sc., Dr.Sc selaku dosen pembimbing satu dan ibu kedua bagi penulis, serta Dr. Edi Priyo Utomo, MS selaku dosen pembimbing dua atas bimbingan, motivasi, ilmu, dan do'a yang diberikan selama penyusunan dan pelaksanaan penelitian penulis.
2. Masruri, S.Si.,M.Si.,Ph.D selaku Ketua Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Brawijaya, serta seluruh dosen dan karyawan atas ilmu, fasilitas, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama masa studi.
3. Dr. Arie Srihardyastutie, S.Si.,M.Kes selaku Penasehat Akademik atas bimbingan, saran, motivasi dan do'a yang diberikan kepada penulis selama masa studi.
4. Bapak Pasiamat dan Ibu Sri Niniek Jayati selaku orang tua penulis, Rizky Fitri Lestari dan Muhammad Tadjus Syarofi selaku saudara penulis, terima kasih atas dukungan, do'a, dan kasih sayang yang diberikan selama ini.
5. Sahabat-sahabat kimia organik seperjuangan Nadiyah Zuhroh , Lina Fitriyana, Ahmad Rivani, dan Kastajaka Adi Putra atas segala bantuan dan pengalaman yang diberikan kepada penulis selama masa penelitian
6. Teman-teman seperjuangan kuliah Sri Wahyuni, Rizqia Khoirin, Rihma Fathin, Dwi Vivi Kartini, dan Devi Ika Wulandari serta teman-teman Kimia angkatan 2014 yang telah menjadi keluarga selama masa studi penulis.

Disamping kekurangan dari skripsi ini, penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi. Penulis menerima kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dan perkembangan penelitian untuk dilakukan kedepannya.

Malang, 18 Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Batasan Masalah.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Timokuinon dan Turunannya	4
2.2 Alkilasi dan Dekarboksilasi.....	5
2.3 Substitusi Aromatis.....	7
2.4 Kromatografi Lapis Tipis	8
2.5 Kromatografi Kolom	8
2.6 Spektroskopi <i>Nucleic Magnetic Resonance</i> (NMR).....	9
2.7 Spektrofotometer UV-Vis.....	11
2.8 Spektrofotometri FT-IR.....	12
2.9 <i>Molecular Docking</i>	13
2.10 Makromolekul Target Senyawa Timokuinon.....	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	15
3.2 Alat dan Bahan	15
3.2.1 Alat	15

3.2.2 Bahan.....	15
3.3 Tahapan Penelitian	16
3.3.1 Tahapan Penelitian Sintesis.....	16
3.3.2 Uji <i>in silico</i>	16
3.4 Prosedur Penelitian.....	16
3.4.1 Reaksi Bromoalkilasi 2,6-dimetil-1,4-benzokuinon.....	16
3.4.2 Reaksi pembentukan Trifenilfosfonium Bromida	17
3.4.3 Karakterisasi Produk Sintesis.....	17
3.4.4 Uji <i>in silico</i>	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	21
4.1 Sintesis Senyawa Bromoalkilkuinon.....	21
4.2 Sintesis senyawa Trifenilfosfonium Bromida	27
4.3 Uji <i>In silico</i>	30
BAB V PENUTUP.....	37
1.1 Kesimpulan.....	37
1.2 Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Karakteristik <i>Chemical shift</i> berdasarkan tipe proton pada $^1\text{H-NMR}$	9
Tabel 2.2 Karakteristik <i>Chemical shift</i> berdasarkan tipe karbon pada $^{13}\text{C-NMR}$	10
Tabel 2.3 Daerah serapan Infra merah berdasarkan vibrasi ikatan gugus fungsi	12
Tabel 4.1 Karakterisasi produk bromoalkilasi C7	21
Tabel 4.2 Hasil interpretasi gugus fungsi spektrum FTIR DBQ dan produk bromoalkilasi C7	23
Tabel 4.3 Hasil interpretasi gugus fungsi spektra $^1\text{H-NMR}$ C7	25
Tabel 4.4 Karakterisasi produk TFH dengan KLT	28
Tabel 4.5 Hasil interpretasi gugus fungsi spektrum FTIR C7 dan TFH	31
Tabel 4.6 Nilai Log P hasil optimasi dengan Hyperchem	31
Tabel 4.7 Prediksi nilai toksisitas (LD_{50} dan LC_{50}) ligan dengan TEST	32
Tabel 4.8 Data hasil <i>docking</i> ligan dengan makromolekul GPA	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Struktur senyawa Timokuinon	4
Gambar 2.2	: Reaksi alkilasi pada alkena	5
Gambar 2.3	: Mekanisme reaksi alkilasi Friedel Crafts	Error!
Bookmark not defined.		
Gambar 2.4	: Mekanisme reaksi dekarboksilasi	6
Gambar 2.5	: Mekanisme substitusi nukleofilik (adisi-eliminasi)	6
Gambar 2.6	: Mekanisme substitusi nukleofilik (eliminasi-adisi)	7
Gambar 4.1	: Reaksi dekarboksilasi asam bromoooktanoat	20
Gambar 4.2	: Reaksi alkilasi DBQ menjadi C7	23
Gambar 4.3	: Perbandingan spektrum UV-Vis DBQ dan produk alkilasi C7	22
Gambar 4.4	: Perbandingan spektrum FTIR DBQ dan produk alkilasi C7	24
Gambar 4.5	: Struktur senyawa dan lingkungan proton C7	26
Gambar 4.6	: Spektra ¹ H-NMR produk bromoalkilasi C7	27
Gambar 4.7	: Perbandingan spektrum UV-Vis C7 dan TFH	28
Gambar 4.8	: Perbandingan spektrum FT-IR C7 dan TFH	29
Gambar 4.9	: Interaksi makromolekul GPA dengan TQ	34
Gambar 4.10	: Interaksi makromolekul GPA dengan C7	31
Gambar 4.10	: Interaksi makromolekul GPA dengan TFH	31
Gambar 4.11	: Kurva QSAR hubungan IC ₅₀ dengan jumlah C	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A Skema Kerja	26
Lampiran B Perhitungan	30
Lampiran C Mekanisme reaksi	35
Lampiran D Dokumentasi Penelitian	36

DAFTAR SINGKATAN

C7	:	2-(7-bromoheptil)-3,5-dimetil-1,4-benzokuinon
DBQ	:	2,6-dimetil-1,4-benzokuinon
FTIR	:	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
LCMS	:	<i>Liquid Chromatography Mass Spectroscopy</i>
Log P	:	Koefisien Partisi
NMR	:	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
Rf	:	<i>Retardation factor</i>
TQ	:	Timokuinon
TFH	:	Trifenilfosfoniumheptil
UV-Vis	:	<i>Ultraviolet-Visible</i>
ALA	:	Alanin
ARG	:	Arginin
ASN	:	Asparagin
ASP	:	Asam aspartat
CYS	:	Sistein
GLN	:	Glutamin
GLU	:	Asam glutamat
GLY	:	Glisin
HIS	:	Histamin
ILE	:	Isoleusin
LEU	:	Leusin
LYS	:	Lisin
PHE	:	Fenilalanin
PRO	:	Prolin
SER	:	Serin
THR	:	Treonin
TRP	:	Triptofan
VAL	:	Valin