DESAIN, SINTESIS, DAN UJI IN VITRO SENYAWA TURUNAN IMIDAZOL BASA MANNICH SEBAGAI INHIBITOR
PfDHFR-TS 3D7 UNTUK AGEN ANTIPLASMODIAL
Gavriel Hagai Paulus Sumlang, Prof. Drs. Bambang Purwono, M.Sc., Ph.D.; Dr. Muhammad Idham Darussalam Marc
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DESAIN, SINTESIS, DAN UJI *IN VITRO* SENYAWA TURUNAN IMIDAZOL BASA MANNICH SEBAGAI INHIBITOR *Pf*DHFR-TS 3D7 UNTUK AGEN ANTIPLASMODIAL

Gavriel Hagai Paulus Sumlang
24/548614/PPA/06932

INTISARI

Meningkatnya resistensi *P. falciparum* terhadap agen antimalaria jalur antifolat yang sudah ada menuntut pengembangan terapi dengan kerangka kimia baru. Modifikasi pada turunan imidazol melalui reaksi Mannich dapat menghasilkan senyawa baru dengan aktivitas yang lebih kuat dibandingkan dengan turunan imidazol. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi profil dan interaksi senyawa usulan secara *in silico*, mensintesis senyawa turunan imidazol yang dilanjutkan dengan aminasi melalui reaksi Mannich, serta mengevaluasi aktivitas senyawa usulan tersebut terhadap sel *Pf*3D7 secara *in vitro*.

Desain senyawa usulan dilakukan dengan pendekatan *in silico*, lalu dilanjutkan pada tahapan sintesis dan evaluasi aktivitas antimalaria senyawa secara *in vitro*. Pendekatan *in silico* yang dilakukan meliputi studi DFT, penambatan molekuler, prediksi *drug-likeness* dan ADMET. Desain senyawa yang baik dilakukan sintesis melalui 2 tahapan sintesis, yaitu pembentukan imidazol dan dilanjutkan dengan reaksi Mannich. Hasil senyawa turunan imidazol basa Mannich **1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2b**, dan **2c** dibuktikan dengan FT-IR, LC-MS/MS, ^{1}H-, dan ^{13}C-NMR. Keenam senyawa dievaluasi aktivitasnya secara *in vitro* menggunakan metode Trager dan Jensen.

Prediksi secara *in silico* menunjukkan bahwa senyawa **1a**-**2c** memiliki potensi untuk menginhibisi *Pf*DHFR-TS sebagai protein target dan didukung oleh prediksi sifat obat dan ADMET yang baik. Sintesis senyawa **1a**-**2c** telah berhasil dilakukan dengan persentase hasil sebesar 60,0–95,1%. Uji *in vitro* untuk senyawa **1a**-**1c** menunjukkan aktivitas penghambatan yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa **2a**-**2c.** Senyawa **1c** memiliki kemampuan terbaik dengan nilai IC_{50} sebesar 0.002 ± 0.00004 µM. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gugus basa Mannich dapat meningkatkan aktivitas antimalaria, sehingga senyawa yang telah disintesis berpotensi untuk dikembangkan sebagai antimalaria ke depannya.

Kata kunci: antimalaria, basa Mannich, imidazol, *Pf*DHFR-TS.

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
DESAIN, SINTESIS, DAN UJI IN VITRO SENYAWA TURUNAN IMIDAZOL BASA MANNICH SEBAGAI INHIBITOR
PfDHFR-TS 3D7 UNTUK AGEN ANTIPLASMODIAL
Gavriel Hagai Paulus Sumlang, Prof. Drs. Bambang Purwono, M.Sc., Ph.D.; Dr. Muhammad Idham Darussalam Marc
Universitas Gadjah Mada, 2026 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

DESIGN, SYNTHESIS, AND IN VITRO EVALUATION OF IMIDAZOLE MANNICH BASE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF *Pf*DHFR-TS 3D7 FOR ANTIPLASMODIAL AGENT

Gavriel Hagai Paulus Sumlang
24/548614/PPA/06932

ABSTRACT

The increasing resistance of *P. falciparum* to existing antifolate-pathway antimalarial agents demands the development of therapies with novel chemical scaffolds. Modification of imidazole derivatives via the Mannich reaction can yield novel compounds with enhanced activity compared to their parent imidazole counterparts. This study aimed to predict the profiles and interactions of the proposed compounds in silico, synthesize imidazole derivatives followed by amination through the Mannich reaction, and evaluate their in vitro activity against *Pf*3D7 cells.

The design of the proposed compounds was conducted using an *in silico* approach, followed by synthesis and in vitro antimalarial activity evaluation. The *in silico* approach included DFT studies, molecular docking, and drug-likeness, as well as ADMET predictions. Well-designed compounds were synthesized through a two-step sequence, involving the formation of the imidazole ring, followed by the Mannich reaction. The chemical structures of the resulting imidazole Mannich base derivatives **1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2b**, and **2c** were confirmed using analytical instruments such as FT-IR, LC-MS/MS, ^{1}H-, and ^{13}C-NMR. The antimalarial activities of the six compounds were then evaluated *in vitro* using the Trager and Jensen method.

In silico predictions indicated that compounds **1a**-**2c** possess the potential to inhibit *Pf*DHFR-TS as the target protein, supported by favorable drug-likeness and ADMET profiles. The synthesis of compounds **1a**-**2c** was successfully achieved with yields ranging from 60.0 to 95.1%. *In vitro* assays demonstrated that compounds **1a**-**1c** exhibited superior inhibitory potency compared to the **2a**-**2c** series. Compound **1c** emerged as the most potent candidate, with an IC_{50} value of 0,002 ± 0,00004 µM. These findings indicate that the incorporation of Mannich base moiety effectively enhances antimalarial activity, establishing these synthesized compounds as promising candidates for future antimalarial development.

Keywords: antimalarial, imidazole, Mannich base, *Pf*DHFR-TS.