

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR PUBLIKASI	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
 BAB I. PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Permasalahan	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.4 Manfaat Penelitian	7
I.5 Keaslian dan Kebaruan Penelitian	7
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Aktivitas Biologis Kurkumin sebagai Anti-inflamasi	11
II.2 Inflamasi dan Protein Reseptor pada Inflamasi	12
II.2.1 Inflamasi	12
II.2.2 Protein reseptor pada inflamasi	13
II.3 Pemodelan Molekul	14
II.3.1 Penambatan molekul	17
II.3.2 Penambatan molekul dengan AutoDock-Vina	20
II.4 Kurkumin dan Analog Kurkumin	22
II.4.1 Kurkumin	22
II.4.2 Analog kurkumin	23
II.5 Sintesis Analog Kurkumin	25
 BAB III. LANDASAN PENELITIAN, HIPOTESIS DAN RANCANGAN PENELITIAN	
III.1 Landasan Teori	30
III.1.1 Penambatan molekul (<i>molecular docking</i>)	30

III.1.2 Sintesis analog kurkumin	33
III.1.3 Uji <i>In Vitro</i> analog kurkumin sebagai anti-inflamasi	36
III.2 Hipotesis	36
III.3 Rancangan Penelitian	38
 BAB IV. METODE PENELITIAN	
IV.1 Penambatan Molekul	41
IV.1.1 Perangkat keras	41
IV.1.2 Perangkat lunak	41
IV.2 Sintesis Kimia	41
IV.2.1 Alat	41
IV.2.2 Bahan	41
IV.3 Prosedur Kerja	42
IV.3.1 Penambatan Molekul	42
IV.3.1.1 Preparasi protein	42
IV.3.1.2 Preparasi senyawa analog kurkumin	42
IV.3.1.3 Validasi metode penambatan molekul	42
IV.3.1.4 Penambatan senyawa analog kurkumin pada protein target	42
IV.3.1.5 Evaluasi penilaian (<i>Scoring</i>) hasil penambatan	42
IV.3.2 Sintesis turunan benzalaseton	43
IV.3.3 Sintesis senyawa analog kurkumin	43
IV.3.4 Uji <i>in vitro</i> anti-inflamasi	43
 BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
V.1 Penambatan Molekular Senyawa Analog Kurkumin dengan Menggunakan Autodock-Vina	45
V.1.1 Preparasi protein	45
V.1.2 Preparasi senyawa analog kurkumin	45
V.1.3 Validasi metode penambatan molekul	47
V.1.4 Penambatan senyawa analog kurkumin pada protein target	48
V.1.5 Interaksi analog kurkumin dengan asam amino dari protein	51
V.2 Sintesis Analog Kurkumin	56
V.2.1 Sintesis turunan benzalaseton	56
V.2.1.1 Sintesis senyawa vanilinaseton	57
V.2.1.2 Sintesis senyawa verateralaseton	61
V.2.1.3 Sintesis senyawa piperonilaseton	65

V.2.1.4 Sintesis senyawa anisalaseton	70
V.2.2 Sintesis analog kurkumin asimetris	74
V.2.2.1 Sintesis senyawa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on	75
V.2.2.2 Sintesis senyawa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4-dimetoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	79
V.2.2.3 Sintesis senyawa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on	85
V.2.2.4 Sintesis senyawa 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	90
V.2.2.5 Sintesis senyawa 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	95
V.2.2.6 Sintesis senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	99
V.3 Uji <i>In Vitro</i> Anti-Inflamasi	105
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
VI.1 Kesimpulan	110
VI.2 Saran	111
DAFTAR PUSTAKA	112
LAMPIRAN	119

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.1 Senyawa target analog kurkumin	5
Tabel 2.1 Senyawa analog kurkumin (Yamakoshi <i>et al.</i> , 2010)	26
Tabel 2.2 Sintesis beberapa senyawa analog kurkumin (Rostami dan Jangi, 2011)	28
Tabel 5.1 Nama, struktur dan energi ikatan 15 seri senyawa analog kurkumin	46
Tabel 5.2 Afinitas ikatan dan RMSD dari 15 ligan analog kurkumin dengan protein target	49
Tabel 5.3 Jarak dan jenis ikatan dari interaksi 15 ligan analog kurkumin dengan asam amino	52
Tabel 5.4 Struktur dan nama IUPAC 6 senyawa analog kurkumin	55
Tabel 5.5 Karakteristik senyawa 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on Hasil sintesis	57
Tabel 5.6 Interpretasi spektrum ^1H -NMR 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3- en-2-on	60
Tabel 5.7 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3- en-2-on	61
Tabel 5.8 Karakteristik senyawa 4-(3,4-dimetoksifenil)but-3-en-2-on hasil sintesis	61
Tabel 5.9 Interpretasi spektrum ^1H -NMR 4-(3,4-dimetoksifenil)but-3-en-2-on	64
Tabel 5.10 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3- en-2-on	64
Tabel 5.11 Karakteristik senyawa 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3-en-2-on hasil sintesis	66
Tabel 5.12 Interpretasi spektrum ^1H -NMR 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3- en-2-on	68
Tabel 5.13 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3- en-2-on	70
Tabel 5.14 Karakteristik senyawa 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on hasil sintesis	69
Tabel 5.15 Interpretasi spektrum ^1H -NMR 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on	73
Tabel 5.16 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on	74
Tabel 5.17 Karakteristik senyawa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-hidroksi-3- metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on hasil sintesis	74
Tabel 5.18 Interpretasi spektrum 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5- (4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	78
Tabel 5.19 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5- (4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	79
Tabel 5.20 Karakteristik senyawa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4- dimetoksifenil)penta-1,4-dien-3-on hasil sintesis	80
Tabel 5.21 Interpretasi spektrum 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4- dimetoksifenil)penta-1,4-dien-3-on	83

Tabel 5.22 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4-dimetoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	84
Tabel 5.23 Karakteristik senyawa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on hasil sintesis	85
Tabel 5.24 Interpretasi spektrum 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on	88
Tabel 5.25 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	89
Tabel 5.26 Karakteristik senyawa 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on hasil sintesis	90
Tabel 5.27 Interpretasi spektrum 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	93
Tabel 5.28 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	94
Tabel 5.29 Karakteristik senyawa 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-on hasil sintesis	93
Tabel 5.30 Interpretasi spektrum 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	97
Tabel 5.31 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	99
Tabel 5.32 Karakteristik senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on hasil sintesis	100
Tabel 5.33 Interpretasi spektrum 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil) penta-1,4-dien-3-on	103
Tabel 5.34 Interpretasi spektrum ^{13}C -NMR 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	104
Tabel 5.35 Persentase penghambatan senyawa analaog kurkumin serta diklofenak	105

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1 Struktur kurkumin	1
Gambar 1.2 Struktur senyawa analog kurkumin	2
Gambar 1.3 Tahap reaksi sintesis analog kurkumin	9
Gambar 2.1 Penggunaan AutoDock dalam penambatan molekul	20
Gambar 2.2 Perbandingan akurasi RMSD AutoDock dan AutoDock-Vina	22
Gambar 2.3 Struktur kurkumin dan analog kurkumin	23
Gambar 2.4 Skema sintesis reaksi kondensasi aldol (Yamakoshi <i>et al.</i> , 2010)	25
Gambar 2.5 Skema sintesis beberapa senyawa analog kurkumin (Liang <i>et al.</i> 2009)	27
Gambar 3.1 Struktur C ₇ -kurkuminoid dan C ₅ -kurkumin	34
Gambar 3.2 Struktur analog kurkumin target	34
Gambar 3.3 Skema sintesis senyawa analog C ₅ -kurkumin	35
Gambar 3.4 Skema rancangan penelitian	40
Gambar 5.1 (a) Protein 6COX, (b) Protein 6COX <i>pocket</i>	45
Gambar 5.2 Struktur 3D ligan referensi hasil optimasi	47
Gambar 5.3 Validasi penambatan ligan asli dan ligan referensi	48
Gambar 5.4 Pose 6 analog kurkumin yang memiliki afinitas ikatan terbaik	50
Gambar 5.5 Pose senyawa analog kurkumin yang memiliki afinitas ikatan yang tidak baik	50
Gambar 5.6 Interaksi 6 ligan analog kurkumin terbaik dengan makromolekul siklooksigenase-2	54
Gambar 5.7 Skema umum tahapan sintesis analog kurkumin	57
Gambar 5.8 Kromatogram 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on	58
Gambar 5.9 Spektrum massa 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on	58
Gambar 5.10 Spektrum ¹ H-NMR 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on	59
Gambar 5.11 Spektrum ¹³ C-NMR 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on	60
Gambar 5.12 Kromatogram 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on	62
Gambar 5.13 Spektrum massa 4-(3,4-dimetoksifenil)but-3-en-2-on	63
Gambar 5.14 Spektrum ¹ H-NMR 4-(3,4-dimetoksifenil)but-3-en-2-on	63
Gambar 5.15 Spektrum ¹³ C-NMR 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)but-3-en-2-on	64
Gambar 5.16 Kromatogram 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3-en-2-on	66
Gambar 5.17 Spektrum massa 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3-en-2-on	67
Gambar 5.18 Spektrum ¹ H-NMR 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3-en-2-on	67
Gambar 5.19 Spektrum ¹³ C-NMR 4-(1,3-benzodioksol-5-il)but-3-en-2-on	69
Gambar 5.20 Kromatogram 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on	71
Gambar 5.21 Spektrum massa 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on	71
Gambar 5.22 Spektrum ¹ H-NMR 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on	72
Gambar 5.23 Spektrum ¹³ C-NMR 4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on	73
Gambar 5.24 Kromatogram 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5- (4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	76
Gambar 5.25 Spektrum massa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5- (4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	76

Gambar 5.26 Spektrum ^1H -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	77
Gambar 5.27 Spektrum ^{13}C -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	78
Gambar 5.28 Kromatogram 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4-dimetoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	80
Gambar 5.29 Spektrum massa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4-dimetoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	81
Gambar 5.30 Spektrum ^1H -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4-dimetoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	82
Gambar 5.31 Spektrum ^{13}C -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(3,4-dimetoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	83
Gambar 5.32 Kromatogram 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	85
Gambar 5.33 Spektrum massa 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	86
Gambar 5.34 Spektrum ^1H -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	87
Gambar 5.35 Spektrum ^{13}C -NMR 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-5-(4-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	88
Gambar 5.36 Kromatogram 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	90
Gambar 5.37 Spektrum massa 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	91
Gambar 5.38 Spektrum ^1H -NMR 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	92
Gambar 5.39 Spektrum ^{13}C -NMR 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-hidroksi-3-metoksifenil) penta-1,4-dien-3-on	93
Gambar 5.40 Kromatogram 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	95
Gambar 5.41 Spektrum massa 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	96
Gambar 5.42 Spektrum ^1H -NMR 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	97
Gambar 5.43 Spektrum ^{13}C -NMR 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(4-nitrofenil) penta-1,4-dien-3-on	98
Gambar 5.44 Kromatogram 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	100
Gambar 5.45 Spektrum massa 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	101
Gambar 5.46 Spektrum ^1H -NMR 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	102
Gambar 5.47 Spektrum ^{13}C -NMR 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-5-(4-metoksi-fenil)-penta-1,4-dien-3-on	103

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Ikatan ligan 01 dengan protein 6COX	119
Lampiran 2 Ikatan ligan 02 dengan protein 6COX	119
Lampiran 3 Ikatan ligan 03 dengan protein 6COX	120
Lampiran 4 Ikatan ligan 04 dengan protein 6COX	120
Lampiran 5 Ikatan ligan 05 dengan protein 6COX	121
Lampiran 6 Ikatan ligan 06 dengan protein 6COX	121
Lampiran 7 Ikatan ligan 07 dengan protein 6COX	122
Lampiran 8 Ikatan ligan 08 dengan protein 6COX	122
Lampiran 9 Ikatan ligan 09 dengan protein 6COX	123
Lampiran 10 Ikatan ligan 10 dengan protein 6COX	123
Lampiran 11 Ikatan ligan 11 dengan protein 6COX	124
Lampiran 12 Ikatan ligan 12 dengan protein 6COX	124
Lampiran 13 Ikatan ligan 13 dengan protein 6COX	125
Lampiran 14 Ikatan ligan 14 dengan protein 6COX	125
Lampiran 15 Ikatan ligan 15 dengan protein 6COX	126
Lampiran 16 Persen Penghambatan Denaturasi Albumin	127
Lampiran 17 Publikasi di Bioinformation	128
Lampiran 18 Publikasi di Asian Journal of Chemistry	132

DAFTAR PUBLIKASI

Jurnal Internasional

1. Sohilait, M.R., Pranowo, H.D., Haryadi, W., 2017, Molecular docking analysis of curcumin analogues with COX-2, *Bioinformation*, **13**(11), 356-359.
2. Sohilait, M.R., Pranowo, H.D., Haryadi, W., 2018, Synthesis, *in vitro* and molecular docking studies of 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-penta-1,4-dien-3-one as new potential anti-inflammatory, *Asian. J. Chem.*, **30**(8), 1765-1770.

Seminar

1. Sohilait, M.R., Pranowo, H.D., Haryadi, W., 2015, Penambatan Molekul dan Sintesis Senyawa Analog Kurkumin Sebagai Anti-inflamasi, *Seminar Hasil Penelitian MIPA*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 9-10 Oktober 2015.
2. Sohilait, M.R., Pranowo, H.D., Haryadi, W., 2016, Penambatan Molekul dan Sintesis Senyawa Analog Kurkumin Sebagai Anti-inflamasi, *Seminar Hasil Penelitian MIPA*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 7-8 Oktober 2016
3. Sohilait, M.R., Pranowo, H.D., Haryadi, W., 2017, Penambatan Molekul, Sintesis dan Uji *In Vitro* Senyawa Analog Kurkumin Sebagai Anti-inflamasi, *Seminar Diseminasi Hasil-Hasil Penelitian MIPA*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 29-30 September 2017