

## ABSTRAK

Beberapa senyawa analog kurkumin monoketon yang telah berhasil disintesis seperti HGV, PGV dan GVT ternyata memiliki aktivitas biologis diantaranya antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi. Tujuan penelitian ini adalah mendesain dan membuat analog kurkumin baru dari HGV, PGV dan GVT sebagai alternatif obat baru sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi.

Analog baru A103, A113, A116, A153, B146, C114, dan C143 didesain melalui studi QSAR. Studi QSAR dilakukan dengan menyiapkan molekul-molekul senyawa penuntun (*lead compound*) yang kemudian dioptimasi struktur geometrinya menggunakan metode semi-empirik *Austin Model-1* (AM-1). Senyawa-senyawa yang sudah teroptimasi dihitung nilai deskriptornya terutama semua deskriptor molekular 3D dan beberapa deskriptor molekular 2D. Pemilihan model dilakukan dengan menggunakan teknik *genetic algorithm-multiple linear regression analysis* (GA-MLRA) dari program BuildQSAR untuk mengetahui hubungan struktur dan aktivitasnya guna memperoleh persamaan terbaik dalam merancang senyawa baru HGV, PGV, dan GVT. Validasi dilakukan menggunakan *One-leave-out-cross-validation*. Molekul senyawa usulan hasil studi QSAR disintesis dengan metode kondensasi aldol. Elusidasi struktur seluruh senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrofotometer IR, spektrofotometer DI-MS, HPLC,  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$ . Skrining aktivitas analog baru dilakukan pada uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi agar dan mikrodilusi. Uji aktivitas antioksidan dilakukan secara *in vitro* dengan metode penghambatan peroksidasi lipid. Uji aktivitas antiinflamasi dilakukan secara *in vitro* dengan metode penghambatan enzim siklooksigenase.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa studi QSAR memberikan model/desain yang berkorelasi baik antara struktur dengan aktivitasnya. Model yang diperoleh dari studi QSAR cukup baik dilihat dari nilai parameter statistik dan dibuktikan secara *in vitro* dimana residu antara  $p\text{IC}_{50}$  kalkulasi dengan  $p\text{IC}_{50}$  observasi kecil. Nilai  $\text{IC}_{50}$  dari A113 dan C114 terhadap *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* ATCC 6633, *S.mutans* ATCC 25175, dan *P.aeruginosa* ATCC 27853 secara berurutan adalah 37,1; 56,8; 66,6; 29,6  $\mu\text{M}$  dan 79,0; 98,8; 49,2; 33,0  $\mu\text{M}$ . Diameter hambat dari senyawa A113 dan C114 pada konsentrasi 1000 ppm terhadap *S.aureus*, *B.subtilis*, *E.faecialis*, *S.mutans*, dan *P.aeruginosa* secara berurutan adalah 9; 13; 12; 17; 18 mm dan 8; 8; 16; 10; 7 mm. Hasil uji aktivitas antioksidan secara *in vitro* diperoleh nilai  $\text{IC}_{50}$  dari senyawa A103, A116 dan A153 secara berturut-turut adalah 2,95  $\mu\text{M}$ , 0,95  $\mu\text{M}$  dan 2,45  $\mu\text{M}$ . Hasil uji aktivitas antiinflamasi secara *in vitro* diperoleh nilai  $\text{IC}_{50}$  dari senyawa A103, A116 dan A153 secara berturut-turut adalah 13,53  $\mu\text{M}$ , 11,56  $\mu\text{M}$  dan 20,52  $\mu\text{M}$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa studi QSAR memberikan rancangan senyawa analog baru dari HGV, PGV dan GVT dengan aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan.

**Keywords:** *In silico*, *in vitro*, studi QSAR, sintesis, HGV, PGV, GVT, antibakteri, antiinflamasi, antioksidan

## ABSTRACT

Some mono-ketone analog curcumin compounds that have successfully synthesized, such as HGV, PGV, and GVT have biological activities including antifungal, antibacterial, antioxidant, and anti-inflammatory. The objective of this research was to design a new analog compound from HGV, PGV, and GVT as alternative drugs that are better as antibacterial, antifungal, antioxidant, and anti-inflammatory.

A103, A113, A116, A153, B146, C114, and C143 performed by QSAR study. The QSAR study is carried out by preparing lead compound molecules, which then optimized for their geometric structure using the Austin Model-1 (AM-1) semi-empirical method. The optimized compounds calculated for the descriptors, especially all i-3D molecular descriptors and some 2D molecular descriptors. Model selection was performed using genetic algorithm-multiple linear regression analysis (GA-MLRA) techniques from the BuildQSAR program to determine the relationship of structure and activities to obtain the best equation in designing new compounds of HGV, PGV, and GVT. Validation is done using One-leave-out-cross-validation. The proposed compound molecule resulting from the QSAR study synthesized by the aldol condensation method. Elucidation of the structure of all synthesized compounds analyzed by IR spectrophotometer, DI-MS spectrophotometer, HPLC,  $^1\text{H}$ -NMR and  $^{13}\text{C}$ -NMR. Analog screening of new activities is carried out on antibacterial activity assay using agar diffusion and microdilution methods. The antioxidant activity assay was carried out by the lipid peroxidation inhibition method. An anti-inflammatory activity assay was carried out by the cyclooxygenase enzyme inhibition method.

The results showed that the QSAR study provides a model/design that correlates well between structure and activity. The model obtained from the QSAR study is good enough to be seen from the value of statistical parameters and is proved *in vitro* where the residue between the calculation  $\text{pIC}_{50}$  with the observation  $\text{pIC}_{50}$  is small.  $\text{IC}_{50}$  values of A113 and C114 against *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *S. mutans* ATCC 25175, and *P. aeruginosa* ATCC 27853 respectively were 37.1; 56.8; 66.6; 29.6  $\mu\text{M}$  and 79.0; 98.8; 49.2; 33.0  $\mu\text{M}$ . The inhibitory diameter of compounds A113 and C114 at concentrations of 1000 ppm against *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecialis*, *S. mutans*, and *P. aeruginosa* respectively were 9; 13; 12; 17; 18 mm and 8; 8; 16; 10; 7 mm. *In vitro* antioxidant assay results obtained  $\text{IC}_{50}$  values of compounds A103, A116 and A153 were 2.95  $\mu\text{M}$ , 0.95  $\mu\text{M}$ , and 2.45  $\mu\text{M}$ , respectively. *In vitro* anti-inflammatory activity assay results obtained  $\text{IC}_{50}$  values of compounds A103, A116 and A153 were 13.53  $\mu\text{M}$ , 11.56  $\mu\text{M}$ , and 20.52  $\mu\text{M}$ , respectively. The results showed that the QSAR study provided a new analog compound design from HGV, PGV, and GVT with antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant activity.

**Keywords:** *In silico*, *in vitro*, QSAR study, synthesis, antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant