

ABSTRAK DAN SUMMARY
PENELITIAN KERJASAMA ANTAR PERGURUAN TINGGI
(PEKERTI)



**SINTESIS, *DOCKING*, UJI AKTIVITAS ANALGETIK-
ANTIINFLAMASI DAN UJI HAMBATAN EKSPRESI COX-2 SEL
KANKER PAYUDARA (MCF-7) DARI TURUNAN
DIKLOFENAK**

Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun

Oleh:

AYIK ROSITA PUSPANINGTYAS, S.Farm., M.Farm., Apt. (0001028102)

IKA OKTAVIANAWATI , S.Si., M.Sc. (0001108005)

Prof. Drs. JUMINA PhD (0006056505)

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

DESEMBER, 2013

SINTESIS DAN *DOCKING* PADA RESEPTOR COX-2 DARI TURUNAN DIKLOFENAK

Peneliti : Ayik Rosita P¹⁾, Ika Oktavianawati²⁾Jumina³⁾

Sumber Dana : Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Melalui DIPA Universitas Jember Nomor : DIPA-023.04.2.414995/2013, Tanggal 05 Desember 2013 revisi ke-2 tanggal 1 Mei 2013, berdasarkan SK Rektor Universitas Jember Nomor :7369/UN25/KP/2013 tanggal 28 Juni 2013 dan Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Penelitian Hibah Pekerti tahun Anggaran 2013 No 355/UN25.3.1/LT.6/2013

Kontak Email : aixrose_pee@yahoo.co.id, Tel/Fax : 08123473390/0331-324736

Diseminasi : di ICICS 2014, dan Jurnal Kimia Terapan Indonesia LIPI (terakreditasi)

¹⁾Dosen Jurusan Kimia, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember

²⁾Dosen Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Jember, Jember

³⁾Dosen Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Senyawa Diklofenak merupakan obat di pasaran sebagai NSAID (*Non Steroid AntiInflammatory Drugs*) yang telah lama digunakan sebagai analgetik-antiinflamasi penghambat COX-2 dan banyak dimanfaatkan di dunia untuk pengobatan penyakit-penyakit untuk menghilangkan rasa sakit/nyeri, radang dan kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang lebih besar aktivitasnya daripada senyawa induknya diikuti uji docking. Pada reaksi sintesis turunan diklofenak diubah menjadi derivat benzoil-diklofenak melalui reaksi adisi nukleofilik.

Dari hasil docking eksperimental didapatkan bahwa turunan 4-bromobenzoildiklofenak memiliki afinitas ikatan terhadap COX-2 paling baik dibandingkan turunan yang lain dilihat dari *MolDockScore* yaitu $-146,7736 \pm 5,2477$. Namun untuk mengetahui aktivitas sebenarnya perlu dilakukan uji in vitro yang akan dilakukan di tahun ke 2. Sederetan struktur molekul turunan diklofenak disarankan dalam penelitian ini melalui reaksi benzoilasi pada atom N. Substituen benzoil klorida yang disubstitusikan pada penelitian ini sebagai turunan diklofenak, diantaranya adalah benzoildiklofenak (**4a**); 4-klorobenzoildiklofenak (**4b**); 4-fluorobenzoildiklofenak (**4c**);

4-bromobenzoildiklofenak (**4d**). Sampai pada penelitian ini telah didapatkan hasil identifikasi struktur FTIR untuk **4a** dan titik lebur dari **4a** 148°C, **4b** 151°C, **4c** 161°C, dan **4d** 163°C. Kondisi reaksi yang dilakukan pada kondisi *Icebath* dan lama waktu reaksi sintesis **4a**, **4b**, **4c**, **4d** yaitu 7 jam. Proses pemurnian semua produk sintesis, senyawa **4**, diekstraksi menggunakan eluen toluen : etilasetat : metanol (5:5:1). Berdasarkan data FTIR **4a**, **4b**, **4c**, dan **4d** diperoleh hasil reaksi yang menunjukkan terbentuknya gugus amida di 1689-1693 cm⁻¹ dan berbeda dengan hasil FTIR bahan awal (diklofenak). Berdasarkan analisis H NMR juga menunjukkan bahwa senyawa yang disintesis adalah turunan diklofenak yaitu benzoildiklofenak dan turunannya dimana ada pita serapan pada 4 ppm untuk (CH₂) dan 7 ppm (untuk H aromatis).

Dengan demikian, diperoleh kesimpulan bahwa turunan diklofenak yaitu benzoildiklofenak bisa disintesis menggunakan metode benzoilasi.

Kata Kunci : Kanker, Diklofenak, Analgetik-antiinflamasi, COX-2, Docking

SYNTHESIS AND DOCKING IN COX-2 RECEPTOR OF DICLOFENAC

DERIVATIVES

ABSTRACT

Diclofenac compounds are marketed drugs as NSAIDs (Non Steroid Drugs AntiInflammatory) that has long been used as an analgesic - anti-inflammatory COX - 2 inhibitors and widely used in the world for the treatment of diseases for pain relief, inflammation and cancer. This study aims to obtain new compounds that greater activity than the parent compound followed docking test. In the synthesis reaction diclofenac derivative converted to benzoyl-diclofenac derivatives via nucleophilic addition reactions. From the experimental results showed that the docking derivative 4-bromobenzoyldiclofenac have binding affinity for COX-2 better than the other derivatives was seen from MolDockScore -146.7736 ± 5.2477 . Series of molecular structure of diclofenac derivative suggested in this study through benzylation reaction on atomic N. Benzoyl chloride substituents were substituted in this study as a derivative of diclofenac, which were benzyldiclofenac (**4a**), 4-chlorobenzoyldiclofenac (**4b**); 4-fluorobenzoyldiclofenac (**4c**); 4-bromobenzoyldiclofenac (**4d**). Until this research has identified the structure of FTIR results obtained for **4a**, **4b**, **4c**, and **4d** and melting point of 148°C, 151°C, 161°C,

and 163°C respectively. Reaction conditions were conducted under conditions and long reaction time Icebath synthesis of **4a** , **4b** , **4c** , **4d** was 7 hours . The process of refining all products synthesis, was eluated using toluene : ethylacetate : methanol (5:5:1). Based on data from FTIR **4a**, **4b**, **4c**, and **4d** was obtained the formation amide groups in the 1689-1693 cm⁻¹ where were different from FTIR of starting material (diclofenac). Based H NMR analysis showed that diclofenac derivatives was synthesized successfully. Thus, it is concluded that the derivative of diclofenac which can be synthesized using the method benzoylation method.

Keywords : Cancer, Diclofenac, Analgesics-anti-inflammatory, COX-2, Docking

EXECUTIVE SUMMARY

SINTESIS DAN *DOCKING* PADA RESEPTOR COX-2 DARI TURUNAN DIKLOFENAK

Peneliti : Ayik Rosita P¹⁾, Ika Oktavianawati²⁾Jumina³⁾

Sumber Dana : Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Melalui DIPA Universitas Jember Nomor : DIPA-023.04.2.414995/2013, Tanggal 05 Desember 2013 revisi ke-2 tanggal 1 Mei 2013, berdasarkan SK Rektor Universitas Jember Nomor :7369/UN25/KP/2013 tanggal 28 Juni 2013 dan Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Penelitian Hibah Pekerti tahun Anggaran 2013 No 355/UN25.3.1/LT.6/2013

Kontak Email : aixrose_pee@yahoo.co.id, Tel/Fax : 08123473390/0331-324736

Diseminasi : di ICICS 2014, dan Jurnal Kimia Terapan Indonesia LIPI (terakreditasi)

¹⁾Dosen Jurusan Kimia, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember

²⁾Dosen Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Jember, Jember

³⁾Dosen Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta

Senyawa Diklofenak merupakan obat di pasaran sebagai NSAID (*Non Steroid AntiInflammatory Drugs*) yang telah lama digunakan sebagai analgetik-antiinflamasi penghambat COX-2 dan banyak dimanfaatkan di dunia untuk pengobatan penyakit-penyakit untuk menghilangkan rasa sakit/nyeri, radang dan kanker. Dalam upaya merancang dan mengembangkan obat baru, langkah awal yang dapat dilakukan antara lain dengan mengembangkan obat yang telah ada dimana telah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya, untuk dijadikan senyawa penuntun atas dasar penalaran yang sistematis dan rasional dengan mengurangi faktor coba-coba seminimal mungkin. Selanjutnya dari senyawa penuntun tersebut dikembangkan modifikasi struktur molekulnya kemudian senyawa baru atau turunan tersebut diuji aktivitas biologisnya (Siswandono, 2000). Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang lebih besar aktivitasnya daripada senyawa induknya diikuti uji docking. Pada reaksi sintesis turunan diklofenak diubah menjadi derivat benzoil-diklofenak melalui reaksi adisi nukleofilik.

Penelitian ini dimulai dengan pemodelan molekuler, dan sintesis turunan diklofenak kemudian dilanjutkan dengan pemurnian dan identifikasi struktur turunan diklofenak hasil sintesis dengan FTIR dan H NMR. Sintesis turunan diklofenak dilakukan dengan reaksi benzoilasi.

Hasil pemodelan molekuler menunjukkan bahwa turunan diklofenak yaitu 4-bromobenzoildiklofenak memiliki afinitas ikatan lebih baik dibandingkan diklofenak, ligan asli (*native ligand*) maupun turunan diklofenak lainnya yang didukung dengan hasil *MolDockScore* yaitu $-146,7736 \pm 5,2477$ dan *pose organized* yaitu visualisasi 3 dimensi yang sesuai dengan *active site/cavity* dari reseptor COX-2. Selain *MolDockScore* nilai kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor juga didukung dengan data *RerankScore*, *H.Bond*, dan *RMSD* dimana semakin kecil nilainya maka ikatannya semakin stabil. Namun untuk mengetahui aktivitas sebenarnya perlu dilakukan uji in vitro yang akan dilakukan di tahun ke 2. Sederetan struktur molekul turunan diklofenak yang disarankan dalam penelitian ini melalui reaksi benzoilasi pada atom N. Substituen benzoil klorida yang disubstitusikan pada penelitian ini sebagai turunan diklofenak, diantaranya adalah benzoildiklofenak (**4a**); 4-klorobenzoildiklofenak (**4b**); 4-fluorobenzoildiklofenak (**4c**); 4-bromobenzoildiklofenak (**4d**). Sampai pada penelitian ini telah didapatkan hasil identifikasi struktur FTIR untuk **4a** dan titik lebur dari **4a** 148°C, **4b** 151°C, **4c** 161°C, dan **4d** 163°C. Kondisi reaksi yang dilakukan pada kondisi *Icebath* dan lama waktu reaksi sintesis **4a**, **4b**, **4c**, **4d** yaitu 7 jam. Proses pemurnian semua produk sintesis, senyawa **4**, dieluasi menggunakan eluen toluen : etilasetat : metanol (5:5:1). Berdasarkan data FTIR **4a**, **4b**, **4c**, dan **4d** diperoleh hasil reaksi yang menunjukkan terbentuknya gugus amida di $1689-1693 \text{ cm}^{-1}$ dan berbeda dengan hasil FTIR bahan awal (diklofenak). Berdasarkan analisis H NMR juga menunjukkan bahwa senyawa yang disintesis adalah turunan diklofenak yaitu benzoildiklofenak dan turunannya dimana ada pita serapan pada 4 ppm untuk (CH₂) dan 7 ppm (untuk H aromatis). Pada serapan pita H NMR H pada 6,5-8 ppm adalah multiplet dari H aromatis, dan pada 3,5-4 ppm adalah doublet dari CH₂. Sedangkan H pada COOH tidak muncul di sekitar 11 ppm karena terlalu lemah. Untuk pita serapan 1-3 ppm adalah pengaruh dari beberapa pelarut dan eluen yang digunakan selama sintesis yaitu aseton, tetrahidrofuran, methanol, etil asetat dan air yang belum diuapkan secara sempurna pada hasil sintesis. Serapan pada sekitar 2,8 ppm adalah

aseton d₆ dari pelarut H NMR yang digunakan (Pavia D.L, Lampman G.M, Kriz G.S., 2001).

Dengan demikian, diperoleh kesimpulan bahwa turunan diklofenak yaitu benzoildiklofenak bisa disintesis menggunakan metode benzoilasi.

Kata Kunci : Kanker, Diklofenak, Analgetik-antiinflamasi, COX-2, Docking

Reference :

1. Soekarjo, B., Hardjono, S., Sondakh R., 2000. Hubungan Struktur-Aktivitas Obat Antikanker. *In* : Siswandono dan Bambang Soekardjo (Eds). *Kimia Medisinal*, Jilid 2, Surabaya: Airlangga University Press., pp. 163-183
2. Pavia D.L, Lampman G.M, Kriz G.S., 2001. *Introduction of Spectroscopy*, 3rd Ed, USA : Thomson Learning Inc