

LAPORAN PENELITIAN DOSEN MUDA



Judul:

Sintesis dan elusidasi struktur senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4h-kromen-4-on sebagai agen antiinflamasi

oleh :

Andy Eko Wibowo., M.Sc., Apt	(0502068801)
Puguh Novi arsito., M.Sc., Apt	(0507118601)
Sabtanti Harimurti., Ph.D., Apt	(0523027304)

Diajukan untuk memperoleh dana penelitian
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
Tahun Anggaran 2016/2017

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA

Agustus , 2016

Halaman pengesahan
Laporan Penelitian Dosen Muda

Judul Penelitian : Sintesis dan elusidasi struktur senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4-kromen-4-on sebagai agent antiinflamasi

Nama Rumpun Ilmu : Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal

Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Andy Eko Wibowo., M.Sc., Apt

b. NIDN : 0502068801

c. Jabatan Fungsional : -

d. Program studi : Farmasi

e. Nomor HP : 085729420847

f. email : No.access.aa@gmail.com; andyew@umy.ac.id

Anggota Peneliti (1) :

a. Nama Lengkap : Puguh Novi Arsito., M.Sc., Apt

b. NIDN : 0507118601

c. Jabatan fungsional : -

Anggota Peneliti (2)

a. Nama Lengkap : Sabtanti Harimurti., Ph.D., M.Sc., Apt

b. NIDN : 0523027304

c. Jabatan Fungsional : Lektor

Biaya Penelitian

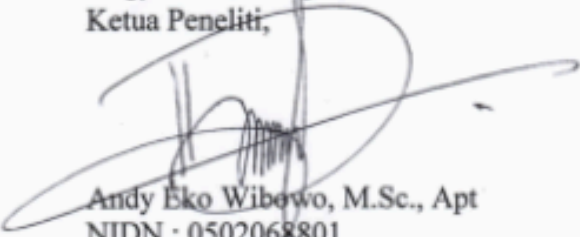
Diusulkan UMY : Rp. 10.000.000

Kaprodi Farmasi FKIK UMY



Sabtanti Harimurti., Ph.D., M.Sc., Apt
NIDN : 0623027304

Yogyakarta, 28 Agustus 2017
Ketua Peneliti,



Andy Eko Wibowo, M.Sc., Apt
NIDN : 0502068801

JUDUL PENELITIAN

Sintesis dan elusidasi struktur senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4h-kromen-4-on sebagai agen antiinflamasi

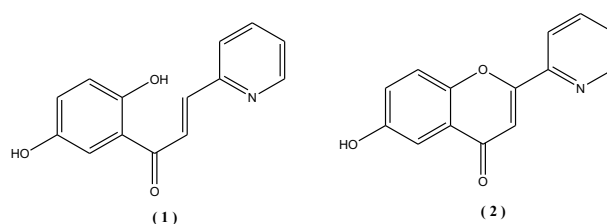
1. PENDAHULUAN

a. Latar Belakang

Flavon merupakan golongan senyawa flavonoid yang memiliki beragam aktifitas seperti antikanker, antiinflamasi, antiosteoporosis, antidiabetes, dan antioksidan. Senyawa kaemferol (sebagai antioksidan), nobiletin (sebagai antiinflamasi), Artonin-A (sebagai antimalaria), dan semiglabin (sebagai antijamur) adalah contoh - contoh senyawa golongan flavon yang telah berhasil disolasi/disintesis dan terbukti memiliki aktifitas farmakologi yang baik (Sashidhara *et al.*, 2012). Senyawa flavon dan turunannya dapat disintesis melalui oksidasi turunan 2'-hidroksikalkon dengan katalis I₂ pelarut DMSO baik secara konvensional (Cabrera *et al.*, 2007) maupun radiasi microwave (Menezes *et al.*, 2009).

Penemuan obat baru melalui komputarisasi *docking* adalah salah satu teknik yang banyak dipilih saat ini terkait dengan efisiensinya. Hanya secara *in silico*, metode docking mampu memprediksi banyak senyawa yang aktif secara farmakologis tanpa harus melakukan percobaan di laboratorium. Salah satu turunan 2'-hidroksikalkon yang telah berhasil disintesis melalui pendekatan komputasi docking adalah senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) (Gambar 1). Senyawa ini memiliki aktifitas antiinflamasi sebanding dengan ibuprofen sesuai dengan hasil docking yang dilakukan oleh Wibowo,(2013). Selain memiliki aktifitas antiinflamasi yang baik, Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) juga telah diuji sebagai antioksidan yang poten (Susidarti *et al.*, 2014), tidak toksik saat uji toksisitas akut dengan nilai LD₅₀ *cutt off* masuk kategori 5 (Susidarti and Puspitasari, *unpublished report*), dan sedang dalam proses pengujian toksisitas subkronis serta penetapan metode uji kadar dalam darah serta profil farmakokinetika. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) saat ini sedang dalam tahap pendaftaran paten dengan judul invensi AEW-1 sebagai antiinflamasi dan antioksidan oleh LPPM UGM bidang III ke Direktorat

Jenderal Hak Kekayaan Intelektual. Pada proses pengujian toksisitas akut didapatkan hasil bahwa senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) menyebabkan kerusakan (*nekrosis*) pada preparat organ ginjal dan hepar meskipun tidak menimbulkan kematian pada tikus ((Susidarti *and* Puspitasari, *unpublished report*). Temuan tersebut mengarahkan pada hipotesis bahwa senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) tidak menimbulkan efek toksik bila digunakan dalam jangka pendek namun menimbulkan efek samping pada organ ginjal dan hepar.



Gambar 1. Salah satu turunan senyawa kalkon (1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon) pada nomor 1 dan turunan flavon (6-Hidroksi-2-(Piridin-2-il)-4H-Kroman-4-On) pada nomor 2.

Senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) (Gambar 1), termasuk turunan flavon, merupakan modifikasi dari struktur senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**). Perbedaan dari kedua senyawa ini hanyalah pada gugus 2'-hidroksi, dimana pada 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**), gugus tersebut diubah menjadi siklik. Melalui pendekatan yang sama ketika menguji aktifitas senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) yakni *docking molekular*, telah dilakukan *docking* senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**), 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**), ibuprofen, dan asam mefenamat terhadap protein target COX-2 (4RRX). *Score docking* 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**), 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**), ibuprofen, dan asam mefenamat secara berturut – turut adalah -7,04 ; -6,38 ; -6,12 ; dan -6,99. Hasil score tersebut menunjukkan bahwa senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) diprediksi memiliki interaksi yang lebih kuat dengan COX-2 (memiliki energi ikatan paling rendah) dan diharapkan aktifitas antiinflamasi lebih baik

dibandingkan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) maupun senyawa yang telah ada dipasaran (ibuprofen dan asam mefenamat). Melalui software PROTOX didapatkan prediksi LD₅₀ dari senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) sebesar 2500 mg/kg lebih besar daripada senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) yakni 1000 mg/kg. Semakin besar nilai LD₅₀ semakin tidak toksik (Lorke, 2003). Meskipun akurasinya dibawah 60%, prediksi LD₅₀ menggunakan software PROTOX dapat digunakan sebagai prediksi bahwa toksisitas senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) lebih rendah dibandingkan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**). Oleh karena senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai antiinflamasi yang lebih baik, maka senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) harus disintesis dan dibuktikan aktifitasnya melalui uji laboratorium.

Penelitian yang akan dilakukan pada proposal ini adalah mensintesis sekaligus mengelusidasi struktur senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) dan melakukan uji aktifitas antiinflamasinya secara *invivo*. Senyawa tersebut diprediksi dapat disintesis dari oksidasi senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) dengan katalis I₂ dalam DMSO melalui radiasi microwave sesuai metode yang digunakan Menezes *et al.*, (2009). Metode microwave dipilih karena cepat, efisien, dan ramah lingkungan (Caddick, 1995). Hasil sintesis diisolasi melalui ekstraksi dan dimurnikan dengan kromatografi kolom. Senyawa hasil pemurnian diuji kemurniannya dengan titik lebur dan kromatografi lapis tipis. Senyawa dikonfirmasi kebenaran stukturanya menggunakan spektrofotometri IR, spektrofotometri UV-VIS, Liquid Chromatografi-Mass Spektra, H-NMR, C-NMR, DEPT, dan NMR 2 Dimensi. Senyawa yang telah berhasil dielusidasi selanjutnya di uji aktifitas antiinflamasinya secara *invivo* menggunakan metode pembentukan edema terinduksi karagenin dengan pembanding ibuprofen dan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**).

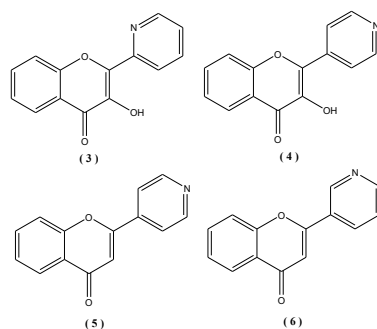
b. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) dapat disintesis dari oksidasi senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) menggunakan katalis I₂ dalam pelarut DMSO dengan radiasi microwave ?
2. Apakah senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) memiliki aktifitas antiinflamasi secara *in vivo* yang lebih baik dibandingkan dengan ibuprofen dan senyawa senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) ?

c. Keaslian Penelitian

Beberapa turunan senyawa flavon yang mirip strukturnya dengan senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) telah berhasil disintesis seperti 3-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**3**), 3-hidroksi-2-(piridin-4-il)-4H-kromen-4-on (**4**), 2-piridin-4-il-kromen-4-on (**5**), dan 2-piridin-3-il-kromen-4-on (**6**) (gambar 2) (Chen *et al.*, 2008).



Gambar 2. Beberapa struktur mirip senyawa target

Dalam website <http://www.molbase.com/> terdapat 168 struktur yang mirip dengan senyawa target, namun keberadaan senyawa target melalui situs tersebut tidak ditemukan. Melalui penelusuran pustaka sepanjang peneliti telah lakukan baik melalui google cendekia dan chemical abstrak maupun jurnal - jurnal, senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) juga belum pernah disintesis. Novelty dari penelitian sintesis senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) ini dapat terlihat dengan kenyataan bahwa untuk sintesis harus menggunakan starting material senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) yang merupakan senyawa hasil sintesis peneliti dan saat ini sedang dalam proses

pengajuan paten dengan nama invensi ‘AEW 1 sebagai agent antiinflamasi dan antioksidan’.

d. Faedah Penelitian

Hasil akhir penelitian ini adalah diperolehnya senyawa baru yang poten dari sintesis. Hasil penelitian ini akan memberikan informasi yang berharga bagi dunia sains penemuan obat karena memberikan pendekatan sistematis dalam pengembangan agen antiinflamasi di Indonesia.

e. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (**2**) dan menguji aktivitas antiinflamasi secara *invivo*. Dengan adanya penelitian ini dapat dijadikan suatu naskah ilmiah terpublikasi dan juga sebagai bahan presentasi oral.

f. Tinjauan Pustaka

i. Antiinflamasi

Obat antiinflamasi dapat digolongkan menjadi *Steroid Antiinflammatory Drug* (SAID) dan *Non-Steroid Antiinflammatory Drug* (NSAID). Kedua obat tersebut memiliki mekanisme yang berbeda dalam menjalankan aksinya sebagai pereda nyeri. SAID bekerja melalui penghambatan enzim fosfolipase, sedangkan NSAID menghambat enzim siklooksigenase dimana mekanisme aksinya dibagi menjadi tiga, yakni beraksi sebagai antiinflamasi, pereda nyeri, dan penurun panas. Berbagai golongan NSAID yang telah berada dipasaran antara lain golongan salisilat (aspirin), golongan asam paraklorobenzoat (indometasin dan sulindak), golongan pirazolon (fenilbutazon), golongan asam propionat (flurbiprofen, ibuprofen, dan ketoprofen), golongan fenamat (asam mefenamat), golongan oksikam (piroksikam), dan golongan asam fenilasetat (diklofenak sodium). Mekanisme kerja utama dari NSAID adalah melalui penghambatan aktifitas enzim siklooksigenase-2 (COX-2), sehingga mengurangi produksi prostaglandin E₂ (PGE₂), yang merupakan salah satu senyawa mediator inflamasi (Carin *and* Priya, 2006).

ii. Docking molekuler senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on terhadap enzim siklooksigenase -2 (COX-2) sebagai agen antiinflamasi

Docking molekuler atau biasa disebut *docking* merupakan proses pemodelan

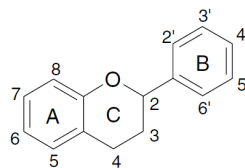
interaksi antara protein dan ligan atau antar protein berbasis komputer. Docking berguna dalam memprediksi interaksi yang terjadi baik dari segi kekuatan afinitas antara dua molekul maupun orientasi, posisi, dan konformasi pada molekul. Orientasi, posisi, dan konformasi ligan biasa disebut dengan pose.

Dari *docking* molekuler nantinya akan diperoleh skor *docking* dan nilai RMSD. Nilai RMSD digunakan sebagai parameter validitas, jika nilainya kurang dari dua, menunjukkan bahwa reseptor yang digunakan valid dan dapat digunakan untuk proses *docking*. Skor *docking* digunakan sebagai parameter potensi ligan terhadap reseptor. Apabila skor *docking* senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) mirip, mendekati atau lebih besar dari skor *docking* senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) dan senyawa – senyawa obat antiinflamasi maka senyawa tersebut memiliki aktivitas yang mirip atau lebih baik.

Docking menggunakan software autodoc senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**), 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**), ibuprofen, dan asam mefenamat terhadap protein target COX-2 (4RRX) menunjukkan *score docking* secara berturut – turut adalah -7,04 ; -6,38 ; -6,12 ; dan -6,99. Hasil *score* tersebut menunjukkan bahwa senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) diprediksi memiliki interaksi yang lebih kuat dengan COX-2 (memiliki energi ikatan paling rendah) dan diharapkan aktifitas antiinflamasinya lebih baik dibandingkan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) maupun senyawa yang telah ada dipasaran (ibuprofen dan asam mefenamat). RMSD *docking* tersebut menunjukkan nilai 2 sehingga dikatakan metode *docking* ini telah memenuhi validitas.

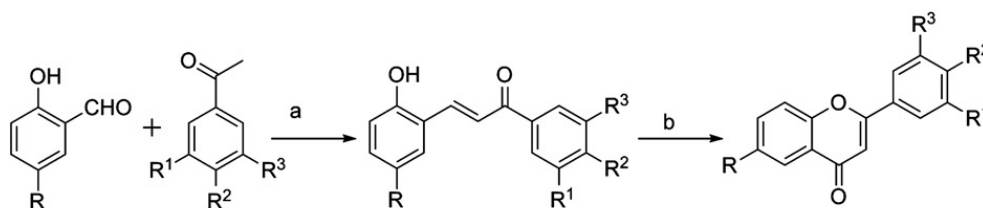
iii. Senyawa flavon dan metode sintesisnya

Senyawa flavon adalah salah satu dari famili senyawa flavonoid. Struktur dasar dan penomoran pada senyawa flavon terdapat pada gambar 4. Senyawa flavon dan turunannya telah terbukti memiliki berbagai macam aktifitas farmakologis. Kaemferol sebagai antioksidan, nobiletin sebagai antiinflamasi, Artonin A sebagai antimalaria, dan semiglabin sebagai antifungal adalah turunan senyawa flavon yang telah terbukti aktifitas farmakologisnya (Sashidhara et al., 2012)



Gambar 3. Struktur inti flavon dan penomorannya (Martens and Mithöfer, 2005)

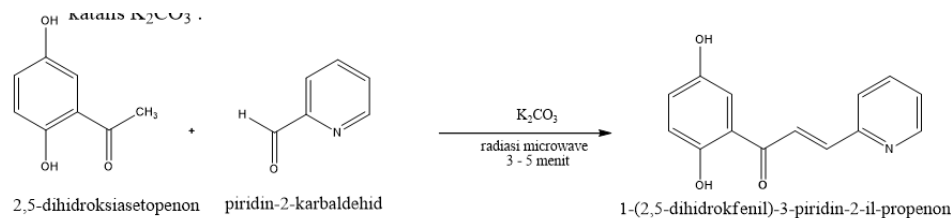
Sintesis senyawa flavon dapat dilakukan dengan berbagai macam jalur. Jalur yang sering digunakan adalah jalur reaksi dua tahap melalui senyawa antara kalkon seperti yang dilakukan oleh Sashidhara *et al* (2012). Jalur reaksi dua tahap tersebut digunakan dengan tahapan pembentukan senyawa kalkon pada reaksi tahap pertama menggunakan reaksi kondensasi aldol. Reaksi tahap kedua dilakukan dengan cara mengoksidasi senyawa kalkon menggunakan katalis I_2 .



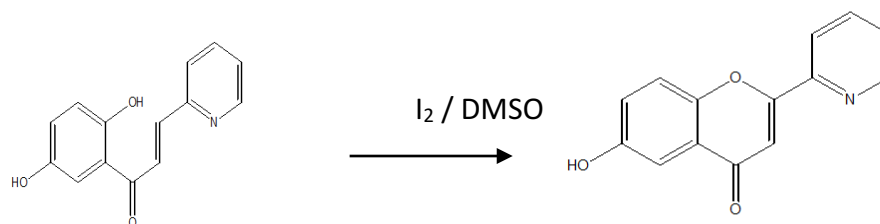
Gambar 4. Reaksi umum sintesis senyawa flavon

Sintesis senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on (**2**) diprediksi dapat disintesis dari oksidasi senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) dengan katalis I_2 dalam DMSO melalui radiasi microwave sesuai metode yang digunakan Menezes *et al.*, (2009). Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) diperoleh dengan sintesis melalui microwave menggunakan metode wibowo (2013). Reaksi umum yang terjadi pada reaksi ini adalah :

- a. Reaksi sintesis senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon menggunakan metode wibowo (2013)



- b. Reaksi sintesis senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kromen-4-on menggunakan metode Menezes *et al.*, (2009).



iv. Sintesis menggunakan Mikrowave Irridiation

Microwave irradiation (MWI) adalah salah satu sumber panas yang digunakan dalam sintesis organik (*microwave assisted organic synthesis/MAOS*). Karakteristik sumber panas yang dihasilkan MWI berbeda dengan karakteristik panas dari pemanasan konvensional. Peningkatan panas pada microwave terjadi di seluruh volume reaktan secara simultan dan homogen dalam waktu yang singkat. Berbeda dengan panas yang timbul pada pemanasan konvensional, dimana melalui dinding wadah terlebih dahulu sebelum menuju reaktan sehingga pemanasan tidak homogen dan membutuhkan waktu lama untuk memanaskan seluruh reaktan (England, 2003). Perbedaan karakteristik tersebut dikarenakan pada MWI terjadi proses pemanasan melalui mekanisme polarisasi dipolar dan konduksi sedangkan pada pemanasan konvensional hanya melalui konduksi saja (Lidström *et al.*, 2001). Beberapa senyawa yang telah berhasil disintesis menggunakan metode microwave antara lain 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) (Wibowo, 2013) dan beberapa turunan senyawa kalkon dan flavon (Menezes *et al.*, 2009).

METODOLOGI PENELITIAN

1. Alat dan Bahan

a. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam proses sintesis adalah microwave SIGMATIC (Model SMD-20WGD 220V/50Hz), mortir–stamper kaca, dan alat-alat gelas pada umumnya (*Iwaki pyrex*).

Sedangkan untuk menentukan struktur senyawa (Elusidasi struktur) digunakan Spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu 1201*), IR (*Shimadzu tipe FTIR-8201PC*), Spektrometer ¹H-NMR (*JEOL DELTA NMR*, Frekuensi 500 MHz), dan ¹³C-NMR (*JEOL DELTA NMR*, Frekuensi 125 MHz), dan seperangkat alat LC-MS (*Mariner Bispectrometry*).

Alat uji aktifitas antiinflamasi adalah spuit injeksi, serta plestimometer.

b. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (**2**) adalah senyawa murni 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**). Sedangkan bahan yang digunakan untuk sintesis 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) adalah 2,5-dihidroksiasetofenon (Sigma), 2-piridin-karbaldehid (Sigma), K₂CO₃ (E. Merck), kloroform (E. Merck), heksana (E. Merck), etanol (E. Merck), dan aquadest.

Hewan uji yang digunakan untuk uji aktifitas antiinflamasi adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor dengan umur 2 bulan dan berat badan 140-200 gram yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Layanan Penelitian Pra-Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LPPTLP3HP) UGM Yogyakarta. Senyawa Ibuprofen murni grade industri yang diperoleh dari PT Indofarma (ex IOL Chemical and Pharmaceutical Ltd-India) dan senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) sebagai kontrol positif.

2. Cara Kerja

a. Sintesis senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (Wibowo et al., 2013)

Sintesis 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) sebagai *starting material* senyawa dilakukan sesuai metode yang digunakan oleh Wibowo et al., (2013). Sebanyak 0,75 gram (5 mmol) 2,5-dihidroksiasetofenon dan 0,69 gram (5 mmol) K₂CO₃ anhidrat dicampur hingga homogen menggunakan mortir dan stamper. Piridin-2-karbaldehid sebanyak 2 ml (10 mmol) ditetaskan dalam padatan dan dicampur hingga homogen. Campuran dimasukkan ke dalam microwave, selanjutnya di running dengan daya P60 (setara suhu 41o C) selama 4 menit. Hasil reaksi didinginkan, selanjutnya di cuci dengan etanol sampai didapatkan padatan merah. Cairan dibuang dan padatan merah selanjutnya di rekristalisasi menggunakan etanol. Senyawa hasil rekristalisasi dinyatakan murni bila memiliki titik lebur 190°C dan hasil elusi kromatografi lapis tipis menggunakan fase diam silika gel 60 F254 dan

3 fase gerak yang berbeda polaritasnya yaitu etanol : heksana (2:1); kloroform; heksana : etanol (10:1) menunjukkan bercak tunggal dengan Rf masing-masing 0,875; 0,25; dan 0,125.

b. Sintesis senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (Menezes *et al.*, 2009)

Sintesis senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (**2**) mengadopsi metode yang digunakan oleh Menezes *et al.*, (2009) untuk mensintesis turunan senyawa flavon. Sintesis dilakukan dengan mensuspensikan 1 mmol senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**) dalam pelarut DMSO (2 ml) dan ditambahkan larutan iodine sebanyak 0,02 mmol. Campuran diradiasi microwave selama 2 menit pada power P4 (setara dengan suhu 90° C). Hasil reaksi tersebut diencerkan dengan aquadest dan larutan diekstraksi dengan dietil eter (3 x 20 ml). Lapisan organik diuapkan sehingga didapatkan padatan. Senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (**2**) dimurnikan dari padatan tersebut dengan kromatografi kolom menggunakan fase gerak yang sesuai. Senyawa dilakukan uji kemurnian menggunakan titik lebur dan kromatografi lapis tipis dengan fase gerak yang sesuai.

c. Elusidasi struktur senyawa hasil sintesis

Struktur senyawa hasil sintesis ditentukan berdasarkan spektra massa, spektra UV-Vis, IR, ¹H- dan ¹³C-NMR, DEPT serta 2D-NMR (COSY, HMQC dan HMBC).

d. Uji aktifitas antiinflamasi

Tikus dikelompokkan kedalam 6 perlakuan yakni kelompok kontrol negatif (pelarut), kontrol positif (ibuprofen), kelompok *parent compound* (1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon (**1**)), 3 kelompok senyawa uji dengan dosis berbeda (6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (**2**)). Satu jam setelah diberikan perlakuan oral, setiap kelompok diinjeksi karegenin 1 % secara subplantar pada kaki kanan tikus. Volume kaki tikus (edema) diukur menggunakan *pletismometer* sesaat setelah injeksi

subplantar dan setiap 30 menit hingga kaki tikus kembali normal (tidak terjadi edema).

e. Analisis dan Pengolahan Data

Struktur senyawa hasil sintesis yang merupakan senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on (**2**) dikonfirmasi menggunakan data – data spektra UV, IR, massa, ¹H-NMR, ¹³C-NMR , DEPT 90° serta 2D-NMR (COSY, HMBC, dan HMQC). Sedangkan aktifitas antiinflamasi dari *uji invivo* dilihat dari persen daya antiinflamasi (%DAI). Nilai % DAI diperoleh dengan mebandingkan AUC₀₋₄ perlakuan terhadap kontrol, dengan rumus sebagai berikut :

$$\%DAI = \frac{AUC_p - AUC_k}{AUC_k} \times 100 \%$$

Keterangan :

%DAI : Prosentase Daya Antiinflamasi

AUC_k : *Area Under Curve* kelompok kontrol

AUC_p : *Area under Curve* kelompok perlakuan

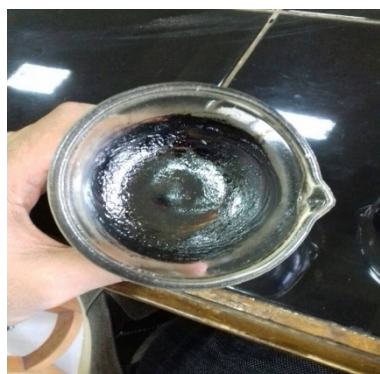
Data % daya antiinflamasi selanjutnya dianalisis secara statistic dengan metode yang sesuai.

HASIL PENELITIAN SEMENTARA

Hasil sintesis senyawa (1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon) menggunakan katalis I₂ dalam pelarut DMSO dengan radiasi microwave

Dalam sintesis terdiri tiga percobaan :

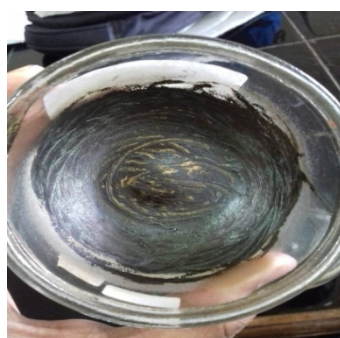
No	Berat senyawa sintesis	Berat I ₂	Volume DMSO	Warna sebelum	Power Microwave	Warna Sesudah reaksi	Waktu Microwave
1	125,7 mg	130,6 mg	3 tetes	coklat	140	Hitam pekat	4 menit
2	126,1 mg	128,2 mg	1ml	coklat	140	Hitam pekat	2 menit
3	125,8 mg	128,9 mg	3 tetes	coklat	-	coklat	-



Gambar 1.



Gambar 2.

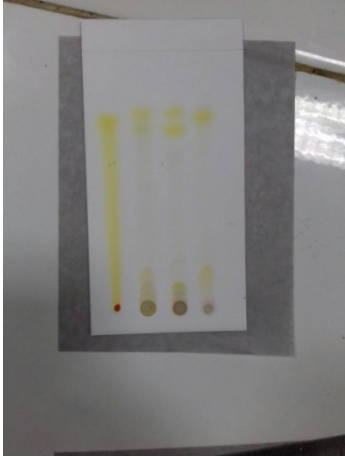
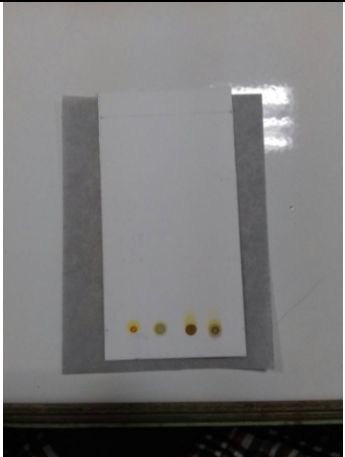



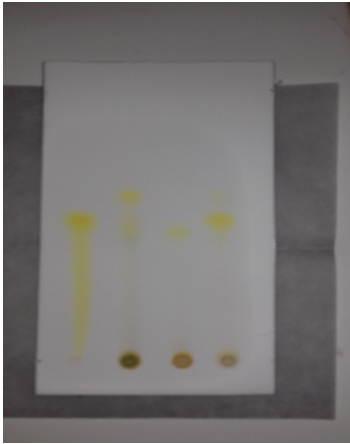
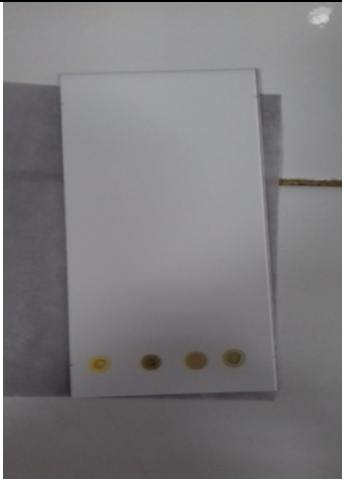

Gambar 3.

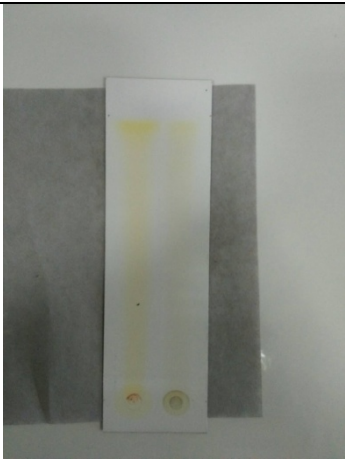
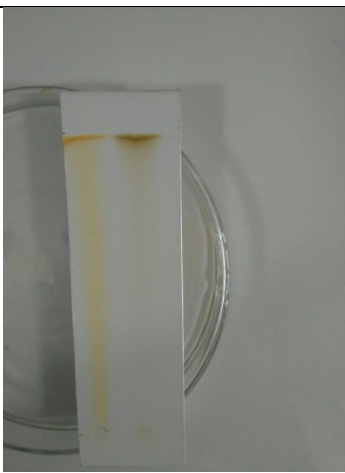
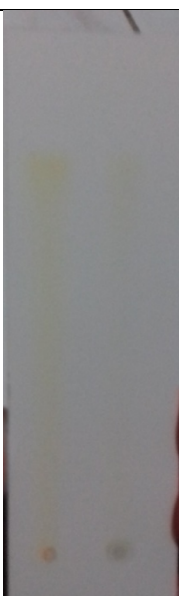
Setelah didapatkan hasil sintesis senyawa (1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon) dengan tiga percobaan masing-masing senyawa yang di uji dengan kromatografi lapis tipis dengan pembanding yaitu senyawa (1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon). Ketiga senyawa yang didapatkan diuji dengan KLT

dengan plat silica gel sebagai fase diam dan fase gerak yang sesuai untuk mendapat senyawa yang baru. Ketiga senyawa ditotolkan dan pembandingnya.

Hasil KLT sintesis senyawa sebagai berikut :

No	Gambar	Fase gerak
1		Etil asetat 5ml
2		Klomofofor : N-Heksan 1: 1 total 5 ml
3		Metanol : Etil asetat 1:1 5 ml

4		Klomofor : Etil Asetat 1:1 5ml
5		Butanol : Klomofor 1,5ml : 2,5ml Total 4ml
6		N-Heksan : Toluena 3,5ml : 1ml total 4,5ml

7		N-Heksan : Propanolol 1:1 total 4 ml
8		Toluen : Propanolol 0,5ml : 3,5 ml total 4 ml
9		Butanol : N-Heksan 1,5ml : 2,5 ml total 4 ml

Ket :

- a. Totalan 1 : senyawa (1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon).

- b. Totalan 2 : Gambar 1
- c. Totalan 3 : Gambar 2
- d. Totalan 4 : Gambar 3

DAFTAR PUSTAKA

- Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M.L., Piro, O.E., Castellano, E.E., Vidal, A., Azqueta, A., Monge, A., de Cerain, A.L., 2007. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 3356–3367.
- Caddick, S., 2015. Microwave assisted organic reactions. *Tetrahedron* 51, 10403–10432. doi:10.1016/0040-4020(95)00662-R
- Chen, C.-L., Lin, C.-W., Hsieh, C.-C., Lai, C.-H., Lee, G.-H., Wang, C.-C., Chou, P.-T., 2008. Dual excited-state intramolecular proton transfer reaction in 3-hydroxy-2-(pyridin-2-yl)-4 H-chromen-4-one. *J. Phys. Chem. A* 113, 205–214.
- England, R., 2003. Microwave Synthesis: a new wave of synthetic organic chemistry. LabPlus Int.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J., 2001. Microwave assisted organic synthesis—a review. *Tetrahedron* 57, 9225–9283.
- Lorke, D., 2003. A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch. Toxicol.* 54, 275–287.
- Martens, S., Mithöfer, A., 2005. Flavones and flavone synthases. *Phytochemistry* 66, 2399–2407. doi:10.1016/j.phytochem.2005.07.013
- Menezes, M.J., Manjrekar, S., Pai, V., Patre, R.E., Tilve, S.G., 2009. A facile microwave assisted synthesis of flavones. *Indian J. Chem. Sect. B Org. Med.* 48, 1311.
- Sashidhara, K.V., Kumar, M., Kumar, A., 2012. A novel route to synthesis of flavones from salicylaldehyde and acetophenone derivatives. *Tetrahedron Lett.* 53, 2355–2359.
- Susidarti, R.A., Iramdhan, P., Wibowo, A.E., 2014. Sintesis dan Aktivitas Antioksidan Senyawa 1-(2,5dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Susidarti, R.A., Puspitasari, I., 2016. Uji Toksisitas Akut Senyawa 1-(2,5-Dihidroksifenil)-3-Piridin-2-Il-Propenon Pada Mencit Betina (unpublished report). Universitas Gadjah Mada.
- Wibowo, A.E., 2013. Sintesis dan Uji Aktifitas Antiinflamasi Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

SUSUNAN ORGANISASI TIM PENELITIAN DAN PEMBAGIAN TUGAS

No	Nama	Jabatan	Tugas
1	Andy Eko Wibowo., M.Sc., Apt	Ketua Peneliti	1. Mensintesis dan mengisolasi 1-(2,5-dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon. 2. Mensintesis, mengisolasi, dan mengelusidasi struktur senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4H-kroman-4-on
2	Puguh Novi arsito., M.Sc., Apt	Anggota peneliti	1. Uji aktifitas antiinflamasi secara in vivo 2. Intepretasi data invivo
3	Sabtanti harimurti., Ph.D., Apt	Pembimbing	1. Memvalidasi dan konsultan penelitian sintesis dan elusidasi struktur 2. Memvalidasi dan konsultan data daya antiinflamasi

Lampiran 4. Surat pernyataan ketua peneliti

SURAT PERNYATAAN KETUA PENELITIAN/PELAKSANA

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andy Eko Wibowo, M.Sc., Apt
NIDN : 0502068801
Pangkat / Golongan : Penata Muda Tingkat I / IIIb
Jabatan Fungsional : -

Dengan ini menyatakan bahwa proposal penelitian saya dengan judul :

Sintesis dan elusidasi struktur senyawa 6-hidroksi-2-(piridin-2-il)-4h-kromen-4-on sebagai agen antiinflamasi yang diusulkan dalam skema Usulan Penelitian Dosen Muda Universitas Muhammadiyah Yogyakarta untuk tahun anggaran 2016 **bersifat original dan belum pernah dibiayai oleh lembaga/sumber dana lain.**

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan mengembalikan seluruh biaya penelitian yang sudah diterima ke Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya.

Mengetahui

Kaprodi Farmasi FKIK UMY,



(Sabtanti Harimurti, Ph.D., Apt.)

NIDN : 0523027304

Yogyakarta, 28 September 2016

Yang menyatakan,



(Andy Eko Wibowo, M.Sc., Apt.)

NIDN : 0502068801

BIODATA KETUA TEAM PENGUSUL

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Andy Eko Wibowo, M.Sc., Apt.
2	Jenis Kelamin	L
3	Jabatan Fungsional	Tenaga Pengajar
4	NIP	-
5	NIDN	0502068801
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Kulon Progo, 2 juni 1988
7	E-mail	no.access.aa@gmail.com
8	Nomor Telepon/HP	085729420847
9	Alamat Kantor	Farmasi FKIK Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
10	Nomor Telepon/Fax	-
11	Lulusan yang telah dihasilkan	S-1= 0 orang; S-2=0 orang; S-3=0 orang
12	Mata kuliah yang diampu	1. Kimia organik
		2. Kimia analisis
		3. Kimia Medisinal

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	Profesi	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	UGM	Anoteker UGM	UGM	
Bidang Ilmu	Farmasi	Apoteker	Analisis Farmasi	
Tahun Masuk - lulus	Sept 2006 - Juli 2010	Sept 2010 - Agustus 2011	Sept 2013 - Mei 2015	
Judul Skripsi/ Tesis/Disertasi	Sintesis senyawa 1,3-(4p- klorobenzaldehid) urea	-	Sintesis dan Uji Aktifitas Antiinflamasi Senyawa 1- (2,5dihidroksifenil)- 3-piridin-2-il- propenon	
Nama Pembimbing/Pro motor	Prof. Dr. Supardjan A., Msi Hari Purnomo, M.Si., Apt	-	Prof.Dr.Ratna Asmah Susidarti., M.S., Apt Dr. Ika Puspita sari., M.Sc., Apt	

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (juta Rp)
1	2013	Sintesis dan Uji Aktifitas Antiinflamasi Senyawa 1-(2,5dihidroksifenil)-3-piridin-2-il-propenon	HIBAH Fakultas	20

D. Pengalaman Pengabdian kepada Masyarakat dalam 5 Tahun Terakhir
Belum ada

E. Publikasi Artikel Ilmiah dalam Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir
Belum ada

F. Pemakalah Seminar Ilmiah (Oral Presentation) dalam 5 Tahun Terakhir
Belum ada

G. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir
Belum ada

H. Perolehan HKI dalam 5-10 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema HKI	Tahun	Jenis	No P/ID
1	Senyawa 1-(2,5-Dihidroksifenil)-3-piridin-2-Il-propenon	2014	Biasa	Belum keluar

I. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/Rekayasa Sosial lainnya dalam 5 Tahun Terakhir : BELUM ADA

J. Penghargaan dalam 10 Tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya): BELUM ADA

semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi. Saya bersedia melakukan penelitian yang tertuang di proposal ini sesuai dengan bagiannya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan penelitian perguruan tinggi.

Yogyakarta, 5 Oktober 2016

Pengusul

Andy Eko Wibowo, S.Farm, M.Sc., Apt

BIODATA TEAM PENGUSUL

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Puguh Novi Arsito, S.Farm, M.Sc.,Apt
2	Jenis Kelamin	L
3	Jabatan Fungsional	-
4	NIP/NIK/Identitas lain	19861107201310 173 224
5	NIDN	0507118601
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Sleman, 7 November 1986
7	E-mail	Puguh_arsito@gmail.com
8	Nomor Telepon/ HP	0856 4393 2639
9	Alamat Kantor	Jl.Lingkar Selatan, Kasihan Tamantirto Bantul
10	Nomor Telepon/ Faks	0274-387656
12	Lulusan yang Telah Dihilangkan	S1= 40 orang, S2= - orang; S3= - orang
13	Mata Kuliah yang diampu	1. Farmakologi
		2. Docking
		3. Farmakologi molekuler

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	UGM	UGM	
Bidang Ilmu	Farmasi	Ilmu Farmasi	
Tahun Masuk-Lulus	19 November 2008	25 Juli 2013	
Judul Skripsi/Tesis/Disertasi	Profil sidik kromatografi simplisia herba purwoceng (pimpinella p)	Pengaruh marmin terhadap beberapa reseptor fisiologis otot polos ileum marmot terisolasi : studi invitro & insilico	
Nama Pembimbing/Promotor	Andayana P.S , M.Si	Prof.Dr.H.M.Agung Endro	

C. Pengalaman Penelitian dalam 5 Tahun Terakhir (Bukan Skripsi, Tesis maupun Disertasi)

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)

D. Publikasi Artikel Ilmiah dalam Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No	Judul Artikel Ilmiah	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/ Tahun
1	Marmin of Aegle Marmelos Correa Antagonizes AchM3 Receptors, In Silico and in vitro studies on isolated –guinea pig Ileum smooth Muscle	Journal of mathematics and fundamental science	2014
2	Effects of marmin, a compound isolated from Aegle Marmelos Correa, on contraction of the guinea pig-isolated trache	Journal of pakistan pharmaceutical scienci	2012

E. Pemakalah Seminar Ilmiah (*Oral Presentation*) dalam 5 Tahun Terakhir

No	Nama Pertemuan Ilmiah/Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat

F. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit

G. Perolehan HKI dalam 5-10 Tahun Terakhir

No	Judul/Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1				
2				
3				
Dst.				

H. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/ Rekayasa Sosial Lainnya dalam 5 Tahun Terakhir

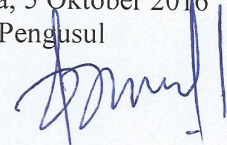
No	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respon Masyarakat
1				
2				
3				
Dst.				

I. Penghargaan dalam 10 Tahun Terakhir (dari Pemerintah, asosiasi, atau institusi)

--	--	--	--

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi. Saya bersedia melakukan research yang tertuang di proposal ini sesuai dengan bagiannya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan penelitian perguruan tinggi.

Yogyakarta, 5 Oktober 2016
Pengusul



Puguh Novi Arsito, S.Farm, M.Sc., Apt

BIODATA TEAM PENGUSUL

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Sabtanti Harimurti., S.Si, Ph.D., M.Sc
2	Jenis Kelamin	P
3	Jabatan Fungsional	Lektor
4	NIP/NIK/Identitas lain	19730223201310173127
5	NIDN	0523027304
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Yogyakarta, 23 Februari 1973
7	E-mail	sabtanti@gmail.com
8	Nomor Telepon/ HP	085643842082
9	Alamat Kantor	Jl.Lingkar Selatan, Kasihan Tamantirto Bantul
10	Nomor Telepon/ Faks	0274-387656
12	Lulusan yang Telah Dihilangkan	S1= 52 orang, S2= - orang; S3= - orang
13	Mata Kuliah yang diampu	1. Sintesis Organik
		2. Kimia organik
		3. Kimia Medisinal

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	UGM	Univ.Tenologi Petronas	Univ.Tenologi Petronas
Bidang Ilmu	Farmasi	Ilmu Sintesis	Ilmu Sintesis
Lulus	1988	2009	2013
Judul Skripsi/Tesis/Disertasi	Sintesis Senyawa analog kurkumin	Degradation of Monoethanolamine in Aqueous Solution by Fenton's Reagent with Biological Post-treatment, <u>Water, Air, & Soil Pollution</u> ,	Application of Response Surface Method in the Degradation of Wastewater Containing MDEA using UV/H ₂ O ₂ Advanced Oxidation Process
Nama Pembimbing/Promotor	Prof.Dr.Supardjan, Apt	Prof. Omar	Prof. A.U. Rahmah

C. Publikasi Artikel Ilmiah dalam Jurnal dalam 5 Tahun Terakhir

No	Judul Artikel Ilmiah	Nama Jurnal	Volume/ Nomor/Tahun
1	Degradation of Monoethanolamine in Aqueous Solution by Fenton's Reagent with Biological Post-treatment, , September 2010, Volume 211, <u>Issue 1-4</u> , pp 273-286.	<u>Water, Air, & Soil Pollution</u>	9/1/2010
2	Degradation of diethanolamine by Fenton's reagent combined with biological post-treatment, ,July 2010, 19, pp 286-293, DOI: 10.5004/dwt.2010.1056.	Desalination and Water Treatment	10/1/2010

3	Application of Response Surface Method in the Degradation of Wastewater Containing MDEA using UV/H ₂ O ₂ Advanced Oxidation Process	Journal of Applied Sciences	2012
4	Effect of Bicarbonate on the Mineralization of Methylidietanolamine by using UV/H ₂ O ₂ ,” Volume: 14, Issue: 11, Page No.: 1147-1153, Year: 2014.	Journal of Applied Sciences	2014
5	UV/H ₂ O ₂ Process for Removal of Total Organic Carbon from Refinery Effluent: Screening of Influence Factors Using Response Surface Methodology	Journal of Applied Sciences	2015

D. Pemakalah Seminar Ilmiah (*Oral Presentation*) dalam 5 Tahun Terakhir

E. Karya Buku dalam 5 Tahun Terakhir

F. Perolehan HKI dalam 5-10 Tahun Terakhir

No	Judul/Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1				
2				
3				
Dst.				


G. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/ Rekayasa Sosial Lainnya dalam 5 Tahun Terakhir

No	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respon Masyarakat
1				
2				
3				
Dst.				

H. Penghargaan dalam 10 Tahun Terakhir (dari Pemerintah, asosiasi, atau institusi)

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hokum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima sanksi. Saya bersedia melakukan research yang tertuang di proposal ini sesuai dengan bagiannya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan penelitian perguruan tinggi.

Yogyakarta, 5 Oktober 2016
Pengusul


Rr. Sabtanti Harimurti, S.Si., Ph.D., M.Sc

