



**UNIVERSITAS PANCASILA
PROGRAM MAGISTER ILMU KEFARMASIAN**

TESIS

**SINTESIS DAN BIOAKTIVITAS N,N-DIETHYLCINNAMAMIDE PADA
HDAC INHIBITOR SECARA IN SILICO DAN ANTI TUMOR SERVIK**

Oleh

EDDY PURWOTO BOEDIJONO- TJOA

NPM : 5409220014

**Disusun sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada
Universitas Pancasila**

JAKARTA

2013

**UNIVERSITAS PANCASILA
PROGRAM MAGISTER ILMU KESEHATAN**

**PERSETUJUAN TESIS
MAGISTER FARMASI**

NAMA : EDDY PURWOTO BOEDIJONO-TJOA

NPM/NIM : 5409220014

**JUDUL : SINTESIS DAN BIOAKTIVITAS N,N-
DIETHYLCINNAMAMIDE PADA HDAC INHIBITOR
SECARA IN SILICO DAN ANTI TUMOR SERVIK**

DISETUJUI OLEH

Pembimbing I

Pembimbing II

L.Broto Sugeng Kardono

Prof (ris), PhD, Apt

Teni Ernawati,M.Sc

**UNIVERSITAS PANCASILA
PROGRAM MAGISTER ILMU KEFARMASIAN**

PENGESAHAN TESIS MAGISTER FARMASI

**SINTESIS DAN BIOAKTIVITAS N,N-DIETHYLCINNAMAMIDE PADA
HDAC INHIBITOR SECARA IN SILICO DAN ANTI TUMOR SERVIK**

Oleh

EDDY PURWOTO BOEDIJONO-TJOA

NPM : 5409220014

Dipertahankan di hadapan Penguji Tesis
Program Magister Ilmu Kefarmasian Universitas Pancasila
Pada tanggal 13 Juli 2013

Mengesahkan,
Ketua Program Magister Ilmu Kefarmasian

Prof (ris) Swasono R.Tamat, MSc, PhD, Apt

Penguji Tesis :	Tanda tangan
1. Prof Dr. Sudana Atmawidjaja, DEA, Apt.	1.....
2. Prof (ris) Dr.Muhamad Hanafi, MSc.	2.....
3. Dr.Bambang Mursito,M.Si, Apt.	3.....
4. Prof (ris) L. Broto Sugeng Kardono, Ph.D, Apt.	4.....
5. Teni Ernawati, MSc.	5.....

PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS

Tesis Magister Farmasi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Universitas Pancasila, Jakarta dan terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh isi tesis haruslah seizin Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Pancasila.

Perpustakaan yang meminjam tesis ini untuk keperluan anggotanya harus mengisi nama dan tanda tangan peminjam dan tanggal peminjam.

PERSEMBAHAN

THESIS INI DIPERSEMBAHKAN UNTUK MENGENANG , YONG IE LING- TJOA YANG MENINGGAL DALAM KECELAKAAN TRAGIS 17 NOVEMBER 2011.SULIT MENGGENANG KEPERGIAN DIA YANG BEGITU TRAGIS, KARENA JASA BESAR DIA DI DALAM KEHIDUPAN SAYA. PADA HARI INI SAYA BERHASIL KARENA DIA

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena hanya dengan berkah, rahmat, serta hidayah-Nya penelitian dan penyusunan tesis ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Tesis yang berjudul **“SINTESIS DAN BIOAKTIVITAS N,N-DIETHYLCINNAMAMIDE PADA HDAC INHIBITOR SECARA IN SILICO DAN ANTI TUMOR SERVIK”** diajukan guna memperoleh gelar Magister Farmasi dari Universitas Pancasila. Dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini penulis mengucapkan rasa terima kasih kepada semua pihak yang telah, membantu penyusunan tesis.

Ucapan terimakasih ditujukan kepada:

1. Prof (ris) Swasono R. Tamat, M.Sc.,PhD.,Apt
2. Prof (ris) Leonardus B.S. Kardono, PhD, Apt.selaku pembimbing pertama tesis
3. Teni Ernawati MSc selaku pembimbing kedua
4. Dr.Arry Yanuar, Apt. selaku narasumber in silico docking
5. Puspa Lotulung MSc , Anita MSc ,Lia SSi , Minarti SSi, dan seluruh kawan-kawan di Puslit kimia LIPI Serpong.
6. Seluruh staf Pengajar dan administrasi Program Magister Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila
7. Keluarga Tjoa, Maria L.Novenita, Birgitta L. Tjoa, Michael V. Tjoa
8. Mahasiswa Gizi Yusta, Eka, Titin, Felisia, Hiro

Akhir kata, tesis ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang pengembangan bahan alam di Indonesia.

Jakarta, Juni 2013

Penulis

SINTESIS DAN BIOAKTIVITAS N,N-DIETHYLCINNAMAMIDE PADA HDAC INHIBITOR SECARA IN SILICO DAN ANTI TUMOR SERVIK

ABSTRAK

Latar Belakang: Prevalensi Kanker servix di negara berkembang cukup tinggi, sehingga diperlukan obat untuk mengurangi resiko. Kanker servix memiliki interaksi dengan epigenetik. Di Indonesia memiliki diversitas molekul yang beragam. Molekul bahan alam dapat digunakan untuk mencegah kanker servik dan epigenetik. Sintesis molekul diperlukan supaya zat aktif dapat diproduksi dengan cepat dan murah. Indonesia memiliki kelimpahan lengkuas (*Alpinia malaccensis*) sebagai sumber asam sinamat yang digunakan sebagai bahan awal untuk sintesis.

Tujuan : Sintesis Turunan Metil Sinamat yang memiliki aktivitas HDAC inhibitor dan anti tumor servik

Metode dan Hasil Penelitian: Sintesis dengan metode Steglich dengan penggabungan menggunakan karbondiimid DCC sehingga terbentuk N,N dietil sinamamid. Uji toksisitas pada *Artemia* menunjukkan bioaktivitas yang signifikan sebagai sitotoksik. Molekul mirip dilakukan *virtual docking* pada HDAC2 dengan pembandingan LLX[N-(2-aminophenyl) benzamide], dan memberikan hasil yang positif. Molekul juga memiliki aktivitas anti kanker servix pada sel HeLa.

Kesimpulan: Molekul yang terbentuk N, N dietil sinamamid memiliki aktivitas menghambat HDAC2, bersifat sitotoksik dan anti kanker servik pada sel HeLa.

Kata Kunci : HDACi,N,N Dietil sinamamid,DCC,docking,LXX,anti hela sel, BLST

SYNTHESIS AND BIOACTIVITY N,N-DIETHYLCINNAMAMIDE IN HDAC INHIBITOR IN SILICO AND ANTI SERVICE CANCER TUMOR

ABSTRACT

Background: The prevalence of cervix cancer in developing countries is quite high, the necessary drugs to reduce the risk. Cervix cancer have interaction with epigenetic FACTORS. In Indonesia has diversiti diverse molecules. Molecules of natural product can be used to prevent cervical cancer and epigenetic incident. Synthesis of molecules necessary , the active substance can be produced quickly and cheaply. Indonesia has an abundance of galangal (*Alpinia malaccensis*) as a source of cinnamic acid is used as a starting material for the synthesis.

Aims : Syhtensis of Derivate Methyl Cinnamate which had HDAC inhibitor activities and anti service tumor

Methods and Results: The synthesis method using Steglich by coupling karbondiimid DCC to form N, N diethyl sinamamit. Artemia toxicity test showed significant bioactivity as cytotoxic. Virtual molecular docking performed in comparison LLX [N-(2-aminophenyl) benzamide]. and HDAC2 with positive results. Molecules also have anti-cancer activity in the cervix HeLa cells.

Conclusion: Molecular formed N, N diethyl sinamamit have inhibiting HDAC2 activity, is cytotoxic and anti-cervical cancer in HeLa cells

Keywords : HDACi,N,N Diethyl Cinnamamide ,DCC,docking,LXX,anti hela sel, BLST

DAFTAR ISI

	Halaman
PERSETUJUAN TESIS	i
PENGESAHAN TESIS	ii
PEDOMAN PENGGUNAAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
BAB	
I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.5 Tujuan Penelitian	2
II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Histon Deasetilasi [HDAC] dan kanker	3
2.1.1 Mekanisme Biologi Molekular HDAC	3
2.1.2 Interaksi Kanker Servik dan HDAC.....	4
2.1.3 Interaksi HDAC dan Turunan asam sinamat.....	5
2.2 Penapisan virtual	5
2.2.1 Model Molekul	5
2.2.2 Penapisan dan Permodelan HDAC Golongan II	7
2.3 Sintesis	9
2.3.1 Metil Sinamat	9

2.3.2 Asam Sinamat	9
2.3.2.1 Biosintesa Asam Sinamat	9
2.3.2.2 Sintesa Secara Kimia	10
2.3.3 Amidasi Turunan Asam Sinamat dengan Amin	10
2.3.4 Dietilamin	13
2.3.5 Dimetilaminopiridine (DMAP).....	14
2.4 Metode Pemisahan danPemurnian.....	14
2.5 Elusidasi Turunan Metil Sinamat	15
2.6 Uji Aktivitas.....	17
2.7 Korelasi HDAC Inhibitor dan Anti-Tumor pada HeLa sel dari Turunan metil Sinamat [Hipotesa]	18
 III RANCANGAN PENELITIAN	
3.1 Prinsip Penelitian	19
3.2 Perlakuan Dalam Penelitian	19
3.3 Pengujian BIOAKTIVITAS senyawa.....	20
3.4 Tempat Penelitian	20
 IV METODE PENELITIAN	
4.1 Alat	21
4.2 Bahan	21
4.3 Cara kerja	22
4.4 Analisis Data pada Inhibitor Consentration 50	27
 V HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Reaksi Derivat Metil Sinamat.....	28
5.2 Elusidasi Struktur erivat Metil Sinamat	32
5.3 Penapisan Turunan Metil Sinamat secara In Siliko	34
5.4 Uji Toksisitas dan Sitotosik dengan Artemia Salina [BSLT]	38
5.5 Uji Aktivitas pada Galur sel He La (kanker servik)	39

VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	41
6.2 Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Uji Sel He La.....	25
V.2 Data HNMR dan CNMR.....	33
V.3 Uji BLST	38
V.4 Inhibisi Sel He La.....	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Mekanisme HDAC dan golongan	4
II.2 Struktur Penghambat HDAC.....	5
II.3 TSA (Tongkat hijau) di dalam tempat aktif HDAC protein. Zn bola magenta.....	7
II.4 Celah dengan ukuran 14 Å sebagai tempat reaksi yang aktif untuk mengeluarkan molekul air	8
II.5 Permukaan celah 11 Å dan celah 14 Å didalam rongga HDCA protein.Molekul TSA berwarna kuning.....	8
II.6 Tinjauan, dari sebagian dari spesimen biopsi yang diambil dari leher rahim dari Ms Henrietta Lacks.....	18
V.7 Gambar menunjukan DES warna ungu berikatan dengan molekul Zn pengikatan oleh Amide memberikan posisi yang mirip dengan LLX dekat dengan atom Zn.....	35
V. 8 Hasil Docking 1	37
V. 9 Hasil Docking 2.....	37
V.10 He La	39

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	HALAMAN
1. Skema alur kerja.....	47
2. Publikasi Ilmiah	48
3. DATA C-NMR CINAMAMIDE	49
4. DATA H-NMR CINAMAMIDE.....	50
5. DATA LC-MS CINAMAMIDE.....	51
6. DATA H-NMR ASAM SINAMAT	52
7. DATA H-NMR ASAM SINAMAT	53
8. DATA C-NMR ASAM SINAMAT.....	54
9. DATA LC-MS ASAM SINAMAT.....	55