

**PEMODELAN INTERAKSI TURUNAN POTENSIAL  
ASAM BENZOIL SALISILAT DENGAN RESEPTOR  
ENZIM SIKLOOKSIGENASE – 2**



**ONGKI NATALIA  
2443009088**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2012**

**LEMBAR PERSETUJUAN**  
**PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pemodelan Interaksi Turunan Potensial Asam Benzoil Salisilat dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase - 2** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 21 Desember 2012



**Ongki Natalia**  
**2443009088**

**Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.**

**Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh**

**Surabaya, 21 Desember 2012**



**Ongki Natalia  
2443009088**

**PEMODELAN INTERAKSI TURUNAN POTENSIAL ASAM  
BENZOIL SALISILAT DENGAN RESEPTOR ENZIM  
SIKLOOKSIGENASE - 2**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
di Fakultas Farmasi Widya Mandala Surabaya

**OLEH :**

**ONGKI NATALIA  
2443009088**

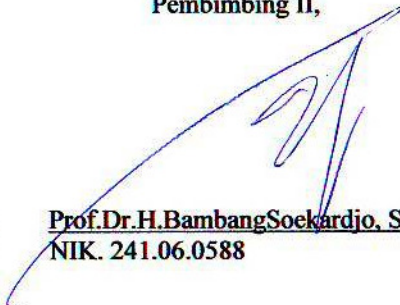
Telah disetujui pada tanggal 21 Desember 2012 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



Catherine Caroline, M.Si., Apt.  
NIK. 241.00.0444

Pembimbing II,



Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, S.U., Apt  
NIK. 241.06.0588

## ABSTRAK

### PEMODELAN INTERAKSI TURUNAN POTENSIAL ASAM BENZOIL SALISILAT DENGAN RESEPTOR ENZIM SIKLOOKSIGENASE – 2

Ongki Natalia  
2443009088

Soekardjo, dkk. (2009) telah melakukan studi hubungan kuantitatif struktur dengan aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) dari turunan asam benzoil salisilat. Dari empat belas senyawa yang sintesis, diketahui bahwa asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat memiliki aktivitas analgesik yang paling baik bila ditinjau dari nilai ED<sub>50</sub> sebesar 15,73% mg/kgBB, sedangkan ED<sub>50</sub> asam asetilsalisilat sebesar 32% mg/kgBB. Karenanya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pemodelan interaksi turunan potensial asam benzoil salisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase - 2. Dilakukan pemodelan interaksi turunan potensial asam benzoil salisilat pada reseptor enzim siklooksigenase – 2 menggunakan program komputer *Glide* (lisensi *Schrodinger*). Penelitian ini dilakukan dengan mengamati perhitungan energi interaksi atau *GScore* dan gambaran interaksi kimia yang terjadi sehingga mendapatkan senyawa yang cukup potensial disintesis oleh peneliti selanjutnya. Dari hasil pengamatan, diketahui bahwa asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat (*GScore* = -9.97), asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat (*GScore* = -9.94), asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat (*GScore* = -9.62) dan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat (*GScore* = -9.49) merupakan senyawa yang diprediksikan cukup potensial sebagai analgesik karena memiliki nilai *GScore* lebih kecil dari asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat (-9.48) yang sudah pernah disintesis. Interaksi pada reseptor siklooksigenase -2 adalah pada residu Tirosin 385, Leusin 531, Tirosin 355 dan Arginin 120.

**Kata-kata kunci:** turunan asam benzoilsalisilat, enzim siklooksigenase – 2, *Glide* (*Schrodinger*)

## ABSTRACT

### THE MODELING INTERACTION OF POTENTIAL DERIVATIVES OF BENZOYL SALICYLIC ACID WITH ENZYME CYCLOOXYGENASE – 2 RECEPTOR

Ongki Natalia  
2443009088

The research of synthesise and Quantitative Structure Activity Relationship of Benzoil Salicylic Acid derivatives for analgesic activity in mice had been done by Soekardjo etc (2009). From the fourteen compounds that has been synthesized, it's known that the O-(3-chlorometilbenzoyl) salicylic acid has the best analgesic activity (ED50 value was 15.73% mg/kg) while the ED50 value of acetyl salicylic acid was 32% mg/kg. Therefore it were carried out further studies to determined the modeling interactions of potential derivatives benzoyl salicylic acid with receptor enzyme cyclooxygenase - 2. The modeling interaction of potential derivatives benzoyl salicylic acid at receptor enzyme cyclooxygenase - 2 using *Glide* computer program (*Schrodinger* license). This research was done by observing the interaction energy and ligand - receptor interaction to get a potential compound to be synthesized by further research. From the observation, it's known that the O-(2-trifluoromethoxybenzoyl)salicylic acid ( $GS_{core} = -9.97$ ), O-(2,4-dimethylbenzoyl)salicylic acid ( $GS_{core} = -9.94$ ), O-(2-fluorobenzoyl)salicylic acid ( $GS_{core} = -9.62$ ) and O-(2,3-dimethylchloro benzoyl)salicylic acid ( $GS_{core} = -9.49$ ) were the compound that predicted good potential as an analgesic because it has value of  $GS_{core}$  is smaller than O-(3-chloromethylbenzoyl)salicylic acid (-9.48) that have been synthesized. Interaction with enzyme cyclooxygenase – 2 receptor on residues Tyrosine 385, Leusine 531, Tyrosine 355 dan Arginine 120.

**Keywords:** benzoylsalicylic acid derivatives, cyclooxygenase – 2 enzyme, *Glide* (*Schrodinger*)

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya, penyusunan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar. Skripsi yang berjudul “Pemodelan Interaksi Turunan Potensial Asam Benzoil Salisilat dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase - 2” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, karenanya pada kesempatan ini disampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, yaitu :

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai dan menolong saya dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini.
2. Papa, Mama, dan adik saya tercinta (Vani dan Kurniawan) yang selalu membantu, mendukung, dan mendoakan agar skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.
3. Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt. dan Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan free license 1 bulan untuk program Schrodinger dan meluangkan waktu, tenaga, pikiran untuk menuntun dan mengarahkan dari awal hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Prof. Dr. Siswandono dan Dr. phil. Nat. E. Catherina W., S.Si., M.Si. selaku dosen penguji yang telah banyak memberi saran dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
5. Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas sarana dan prasarana yang telah diberikan.

6. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. dan Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku dekan dan sekretaris Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt selaku dosen wali yang selalu memberikan dukungan, masukan, motivasi, dan pengarahan dari awal hingga akhir perkuliahan.
8. Bapak dan ibu Dosen Fakultas Farmasi serta seluruh karyawan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dan petugas perpustakaan yang telah banyak membantu dalam skripsi ini.
9. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dalam pembuatan skripsi ini.
10. Teman, sahabat, kakak kos, adik kos, dosen tercinta, dan teman CG (Jeany, Edwin, Ayu, Yulianatha, Ribka, Ko Andrey, Ko Mahe, Ko Agus, Ce Day Mitra, Ce Ivonne, Ce okta, Kak Yanti, Kak Ervina, Heru, Hebby, Hutri, Ira, Ibu Sri Harti, Ce Erna, Ce Fannie, Ko Lauren, Ko Henry, Ko Denny dan Ko Dody) yang banyak memberikan dukungan dalam penulisan skripsi ini.
11. Teman-teman angkatan 2006, 2007, 2008 yang telah memberikan semangat agar skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Akhir kata, semoga penelitian ini dapat bermanfaat dan memberikan ide bagi mahasiswa dalam melakukan penelitian lebih lanjut yang berguna bagi pengembangan ilmu kefarmasian di masa depan dan dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan masyarakat. Terima kasih.

Surabaya, Desember 2012



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR LAMPIRAN .....	vi
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
BAB	
1. PENDAHULUAN .....	1
2. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Tinjauan tentang Analgetika .....	4
2.2. Tinjauan tentang Enzim Siklooksigenase – 2.....	7
2.3. Tinjauan tentang Salisilat .....	9
2.4. Tinjauan tentang Sifat Struktural .....	17
3. METODOLOGI PENELITIAN .....	21
4. HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN .....	25
4.1. Analisis Energi Interaksi .....	25
4.2. Hasil Visualisasi Interaksi Senyawa.....	31
5. SIMPULAN .....	39
5.1. Simpulan .....	39
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya .....	39
DAFTAR PUSTAKA .....	40
LAMPIRAN .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. DAFTAR TETAPAN SUBSTITUEN YANG UMUM DIGUNAKAN DALAM HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS .....	44
B. NILAI SUBSTITUEN YANG DIGUNAKAN PADA SUBSTITUSI AROMATIK MENURUT MODEL PENDEKATAN TOPLISS .....	48
C. PARTIAL LIST OF DRUGS IN ABSORPTION AND PERMEABILITY STUDIES (LIPINSKI) .....	49
D. GRAFIK ROC (RECEIVER OPERATIC CHARACTERISTIC) DAN ENRICHMENT OUTPUT .....	50
E. OPTIMASI LIGAN DAN RESEPTOR .....	51
F. DATA SIFAT FISIKA KIMIA AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN ASAM BENZOIL SALISILAT .....	52
G. GAMBAR STRUKTUR PEMBANDING .....	54
H. GUGUS YANG MEMPUNYAI EFEK INDUKSI DAN KONJUGASI .....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hasil Penentuan ED <sub>50</sub> Senyawa Turunan Gugus R serta Data Sifat Lipofilik ( $\pi$ ), Elektronik ( $\sigma_m$ , $\sigma_p$ , $\sigma_{mp}$ ) dan Sterik (Es) dari Atom atau Gugus R.....	12
2.2. Senyawa Turunan Asam Benzoilsalisilat yang dilihat interaksinya dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase – 2....	13
4.1. Energi Interaksi 14 Senyawa Turunan Asam Benzoil Salisilat yang Sudah disintesis dengan Enzim Siklooksigenase – 2.....	26
4.2. Energi Interaksi 46 Senyawa Turunan Asam Benzoil Salisilat yang Belum disintesis dengan Enzim Siklooksigenase – 2.....	27
4.3. Energi Interaksi 9 Sediaan Analgetika Paten dengan Reseptor Enzim Siklooksigenase – 2.....	28



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Pembagian obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) .....	5
2.2. Jalur biosintesis prostaglandin .....	6
2.3. Visualisasi protein siklooksigenase – 2 dengan kode IPTH .....	9
2.4. Struktur yang menggambarkan turunan asam benzoilsalisilat .....	11
2.5. Energi van der Waals .....	17
2.6. Energi Elektrostatik .....	18
2.7. Ikatan hidrogen yang terjadi karena interaksi antara O dan NH .....	19
2.8. Interaksi hidrofobik antara protein dengan ligan .....	19
4.1. Interaksi reseptor enzim siklooksigenase – 2 dengan ligan asam benzoilsalisilat .....	25
4.2. Residu yang berinteraksi dengan asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat .....	32
4.3. Residu yang berinteraksi dengan asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat .....	34
4.4. Residu yang berinteraksi dengan asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat .....	35
4.5. Residu yang berinteraksi dengan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat .....	37
4.6. Residu yang berinteraksi dengan Etoricoxib, Celecoxib, Asam benzoilsalisilat, dan Asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat .....	38