

**SKRIPSI**  
**STUDI *MOLECULAR DOCKING* DAN SINTESIS SENYAWA**  
**DERIVAT FAVIPRAVIR MENGGUNAKAN METODE**  
***MICROWAVE IRRADIATION* SEBAGAI KANDIDAT**  
**ANTIVIRUS COVID-19 SERTA KARAKTERISASINYA**

**STUDY OF MOLECULAR DOCKING AND SYNTHESIS OF**  
**FAVIPRAVIR DERIVATE COMPOUND USING MICROWAVE**  
**IRRADIATION METHOD AS A CANDIDATE FOR COVID-19**  
**ANTIVIRUS AND ITS CHARACTERIZATION**

Disusun dan diajukan oleh

**UMMUSSAADAH**  
**N011 18 1353**



**PROGRAM STUDI FARMASI**  
**FAKULTAS FARMASI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2022**

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* DAN SINTESIS SENYAWA DERIVAT  
FAVIPIRAVIR MENGGUNAKAN METODE *MICROWAVE IRRADIATION*  
SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS COVID-19 SERTA  
KARAKTERISASINYA**

**STUDY OF MOLECULAR DOCKING AND SYNTHESIS OF  
FAVIPIRAVIR DERIVATE COMPOUND USING MICROWAVE  
IRRADIATION METHOD AS A CANDIDATE FOR COVID-19 ANTIVIRUS  
AND ITS CHARACTERIZATION**

SKRIPSI

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat  
untuk mencapai gelar sarjana

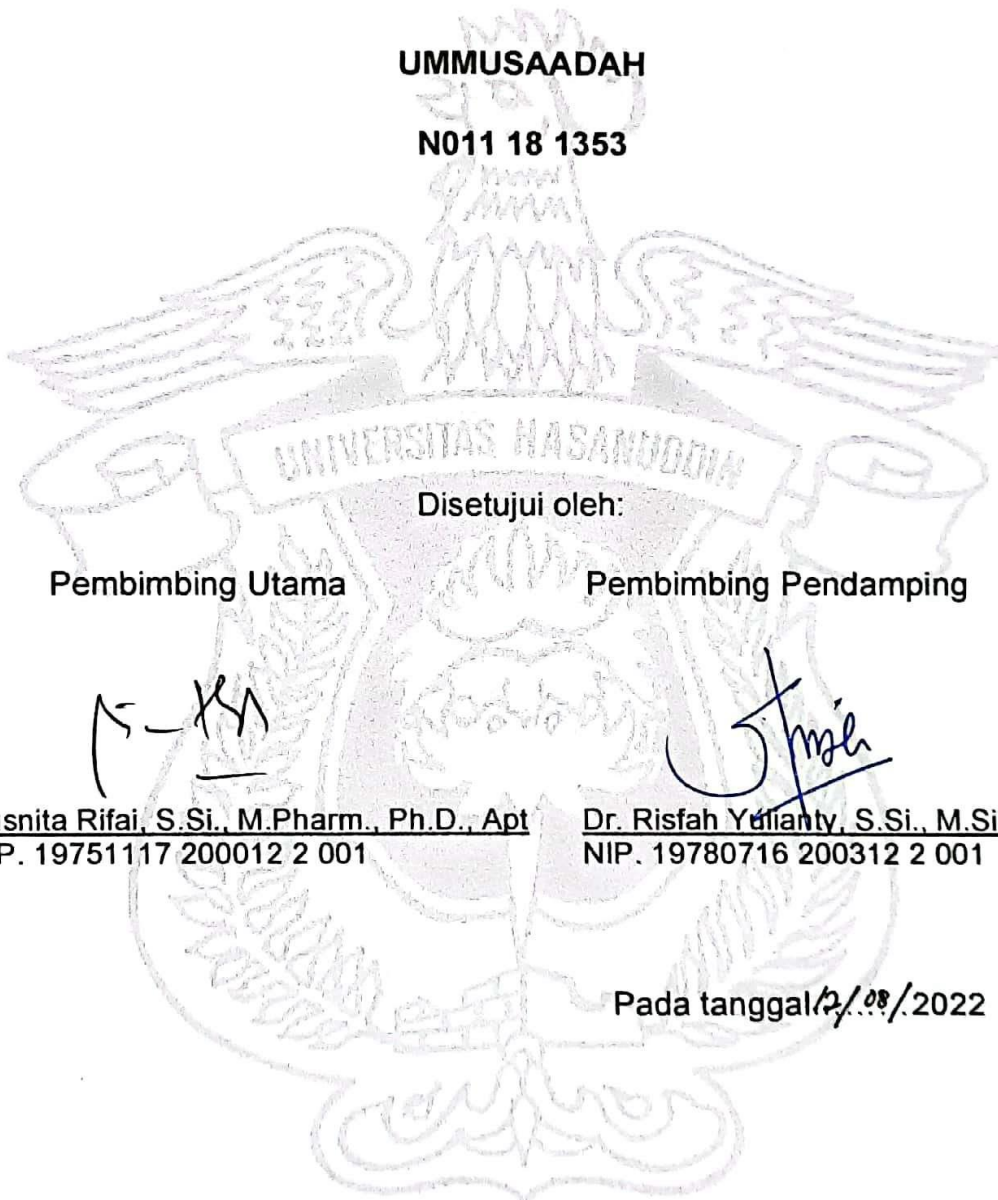
**UMMUSSAADAH  
N011 18 1353**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**STUDI MOLECULAR DOCKING DAN SINTESIS SENYAWA DERIVAT  
FAVIPIRAVIR MENGGUNAKAN METODE MICROWAVE IRRADIATION  
SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS COVID-19 SERTA  
KARAKTERISASINYA**

**UMMUSAADAH**

**N011 18 1353**



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yusnita'.

Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt  
NIP. 19751117 200012 2 001

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Risfah'.

Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt  
NIP. 19780716 200312 2 001

Pada tanggal 2/08/2022

## LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

### STUDI *MOLECULAR DOCKING* DAN SINTESIS SENYAWA DERIVAT FAVIPIRAVIR MENGGUNAKAN METODE *MICROWAVE IRRADIATION* SEBAGAI KANDIDAT ANTIVIRUS COVID-19 SERTA KARAKTERISASINYA

Disusun dan diajukan oleh:

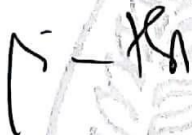
**UMMUSAADAH**  
**N011 18 1353**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas  
Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 12 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

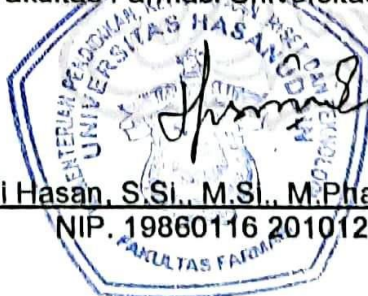


Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt  
NIP. 19751117 200012 2 001



Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt  
NIP. 19780716 200312 2 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19860116 201012 2 009

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ummussaadah

NIM : N011181353

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul *Studi Molecular Docking Dan Sintesis Senyawa Derivat Favipiravir Menggunakan Metode Microwave Irradiation* Sebagai Kandidat Antivirus Covid-19 Serta Karakterisasinya adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Agustus 2022

Yang menyatakan

The image shows a 10,000 Rupiah postage stamp from Indonesia. The stamp features a portrait of a man and the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH' and 'METERAI TEMPEL'. A signature is written over the stamp. Below the stamp, the name 'Ummussaadah' is printed.

F09AJX970875693 Ummussaadah

## ABSTRAK

**UMMUSSAADAH** *Studi Molecular Docking dan Sintesis Senyawa Derivat Favipiravir Menggunakan Metode Microwave Irradiation sebagai Kandidat Antivirus Covid-19 serta Karakterisasinya* (dibimbing oleh Yusnita Rifai dan Risfah Yulianty).

Favipiravir merupakan salah satu jenis antiviral, bekerja dengan menghambat enzim RdRp pada RNA Coronavirus. Namun adanya beberapa kekurangan sehingga perlu dilakukan sintesis derivat favipiravir, salah satu caranya melalui pembentukan *Schiff Base* dengan turunan benzaldehida untuk meningkatkan lipofilitas senyawa dengan membentuk ikatan imina (C=N). Hasil uji aktivitas derivat favipiravir (*Schiff base*) sebagai inhibitor enzim RdRp diperoleh afinitas yang lebih baik (-9,5) dibanding favipiravir (-8,4), serta memiliki nilai lipofilitas lebih baik pula (0.72) dibanding favipiravir (-0.36). Senyawa hasil sintesis berupa serbuk kuning pucat dengan yield 1,63%, dikarakterisasi menggunakan spektrofotometer UV-Vis diperoleh 4 panjang gelombang (309,20 nm; 315,60 nm; 318,00 nm; dan 361,20 nm); data spektrofotometer infrared, diketahui senyawa sintesis memiliki gugus imina (C=N) yang tidak ditemukan pada senyawa murni favipiravir; data NMR menunjukkan adanya pergeseran pada spektra <sup>13</sup>C-NMR δ 167.9769 (-C=N-, 1-Imine); data spektroskopi massa diperoleh bobot molekul 303.055 (M+CH). Berdasarkan data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa derivat favipiravir memungkinkan untuk disintesis dengan metode *Microwave irradiation* dan membentuk senyawa yang lebih efektif dalam mengatasi coronavirus.

Kata kunci: Favipiravir, SARS-Cov-2, *Microwave Irradiation*, *Molecular Docking*

## ABSTRACT

**UMMUSSAADAH** *Study Of Molecular Docking And Synthesis Of Favipiravir Derivate Compound Using Microwave Irradiation Method As A Candidate For Covid-19 Antivirus And Its Characterization* (supervised by Yusnita Rifai and Risfah Yulianty).

Favipiravir is one type of antiviral, it works by inhibiting the RdRp enzyme on the Coronavirus RNA. However, there are some shortcomings so that it is necessary to synthesize favipiravir derivatives to form Schiff Base with benzaldehyde derivatives to increase the lipophilicity of the compound by forming imine (C=N) bonds. The results of the activity test of favipiravir derivative (Schiff base) as an inhibitor of the RdRp enzyme obtained a better affinity (-9.5) than favipiravir (-8.4), and also had a better lipophilicity value (0.72) than favipiravir (-0.36). The synthesized compound was a pale yellow powder with a yield of 1.63%, characterized using a UV-Vis spectrophotometer, obtained 4 wavelengths (309.20 nm; 315.60 nm; 318.00 nm; and 361.20 nm); infrared spectrophotometer, it is known that the synthetic compound has an imine group (C=N) which is not found in the pure compound favipiravir; NMR data showed a shift in <sup>13</sup>C-NMR spectra 167.9769 (-C=N-, 1-Imine); mass spectroscopic data obtained a molecular weight of 303,055 (M+CH). Based on the data obtained, it can be concluded that favipiravir derivatives are possible to be synthesized by microwave irradiation method and form compounds that are more effective against coronavirus.

Keywords: Favipiravir, SARS-Cov-2, Microwave Irradiation, Molecular Docking

## DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACK	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 SARS-CoV-2	5
II.1.1 Epidemiologi SARS-CoV-2	5
II.1.2 Virologi SARS-CoV-2	5
II.1.3 Patofisiologi SARS-CoV-2	7
II.1.4 Diagnostik SARS-CoV-2	8
II.1.5 Mekanisme Kerja SARS-CoV-2	8
II.2 Favipiravir	12
II.4.1 Mekanisme Kerja FPV	14
II.4.2 RdRp-Inhibitor	16
II.4.3 Hasil Studi FPV terhadap SARS COV-II	17
II.4.3 Indikasi FPV dan Derivatnya	17
II.5 Modifikasi <i>Schiff Base</i> Turunan FPV	19
II.6 <i>Molecular Docking</i>	21
II.7 <i>Microwave Irradiation</i>	24
II.8 Karakterisasi Derivat FPV	26
II.8.1 Karakterisasi Derivat FPV dengan Menggunakan <i>Melting Point Apparatus</i>	26



II.8.2	Karakterisasi Derivat FPV dengan Menggunakan <i>Thin Layer Chromatography</i> (Kromatografi Lapis Tipis)	28
II.8.3	Karakterisasi Derivat FPV dengan Menggunakan <i>Ultraviolet-Visible Spectroscopy</i> (Spektroskopi UV-Vis)	30
II.8.4	Karakterisasi Derivat FPV dengan Menggunakan <i>Infrared Spectrophotometry</i> (Spektrofotometri IR)	33
II.8.5	Karakterisasi Derivat FPV dengan Menggunakan <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (NMR)	34
II.8.6	Karakterisasi Derivat FPV dengan Menggunakan <i>Mass Spectroscopy</i> (ESI-MS)	36
BAB III. METODE PENELITIAN		38
III.1	Alat dan Bahan	38
III.1.1	Alat	38
III.1.2	Bahan	38
III.2	Cara Kerja	39
III.2.1	Prediksi Aktivitas dengan <i>Molecular docking</i>	39
III.2.2	Prediksi Nilai Algoritma Koefisien Partisi (Log P)	40
III.2.3	Sintesis Senyawa Derivat FPV	40
III.2.4	Karakterisasi Derivat FPV	41
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		44
IV.1	Skema Reaksi Sintesis Derivat FPV	44
IV.2	Hasil Simulasi Docking	45
IV.3	Hasil Prediksi Nilai Logaritma Koefisien Partisi (Log P) Senyawa hasil Sintesis Derivat FPV	47
IV.4	Sintesis Senyawa Derivat Favipiravir	48
IV.5	Sifat Fisik Senyawa hasil Sintesis Derivat FPV	49
IV.6	Karakterisasi Senyawa hasil Sintesis Derivat FPV	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN		56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN		63

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang**

SARS-CoV-2 atau dikenal sebagai virus COVID-19 merupakan virus penyebab penyakit yang awalnya tersebar di kota Wuhan, China sejak Desember 2019 (Hui *et al.*, 2020). Penularan virus ini terus berlanjut dan tersebar ke berbagai negara dengan gejala utamanya menyerang sistem pernapasan dan ditandai dengan hilangnya fungsi paru-paru (Hui *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). Berdasarkan data dari peta penyebaran kasus COVID-19 (WHO), tercatat pada akhir September 2021 sekitar 219 juta kasus telah dikonfirmasi di seluruh dunia, dengan lebih dari 4.5 juta jiwa yang meninggal akibat penyakit ini. Penyebaran virus yang begitu cepat dan memberikan dampak kematian yang tinggi, memicu dilakukannya penelusuran terapi yang efektif untuk mengatasi virus penyebab wabah penyakit COVID-19 (Zhang and Tang, 2021). Namun, hingga saat ini belum ada terapi yang digunakan khusus dan secara resmi disetujui untuk pengobatan COVID-19 (Jiang, Du and Shi, 2020).

Penggunaan kembali obat-obat antiviral menjadi salah satu solusi dengan mempertimbangkan potensi obat tersebut dalam mengatasi siklus hidup virus serta dapat melawan efek infeksi SARS-CoV-2 yang berbahaya seperti badai sitokin. Salah satu jenis terapi yang diduga dapat mengatasi

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 SARS-CoV-2**

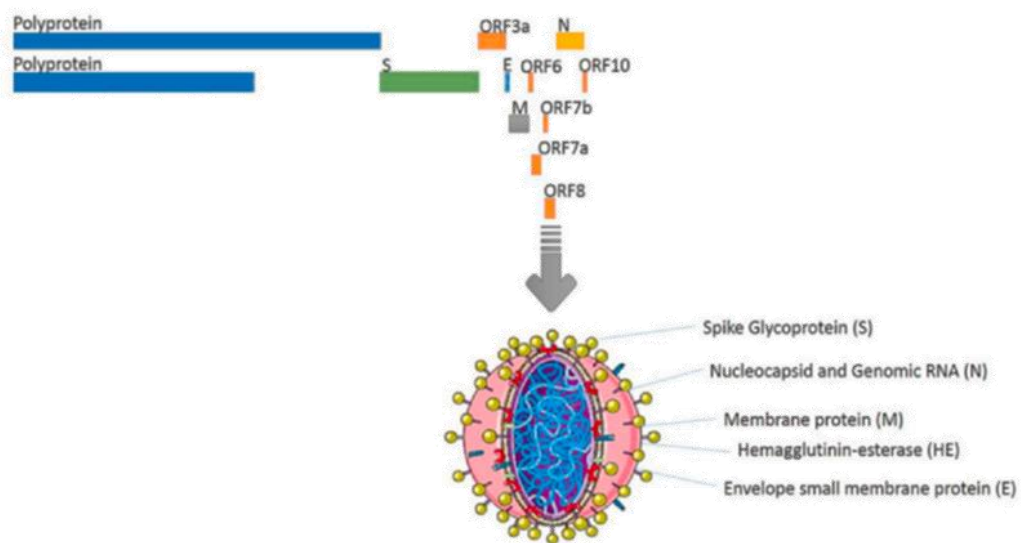
##### **II.1.1 Epidemiologi SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2*, merupakan jenis patogen yang bertanggung jawab untuk penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) (Nalbandian *et al.*, 2021). Virus ini menggemparkan dunia di awal tahun 2020, pertama kali bermula dari kota Wuhan, Tiongkok pada akhir Desember tahun 2019 (Yuliana, 2020). Virus ini dikaitkan dengan penyakit pernapasan ringan hingga berat pada manusia dan menyebabkan penyakit akut serta mematikan dengan tingkat kematian 2% (Seyed Hosseini *et al.*, 2020). Hingga saat ini telah dipastikan terdapat 65 negara yang terjangkit virus baru ini, dan secara global pada 7 Juni 2022, terdapat 530.266.292 kasus terkonfirmasi COVID-19, termasuk 6.299.364 kematian, yang telah dilaporkan (WHO, 2022).

##### **II.1.2 Virologi SARS-CoV-2**

Coronavirus merupakan virus RNA rantai tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Virus ini tergolong dalam ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. Secara genotip, virus ini diklasifikasikan menjadi empat golongan yakni *Alpha coronavirus*, *Beta coronavirus*, *Gamma coronavirus*, dan *Delta coronavirus* (Seyed Hosseini *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal positif berselubung yang terdiri dari empat protein struktural, *Envelope* (E), *Membrane* (M), *Spike* (S), *Hemagglutinin-Esterase* (HE), dan *Nukleocapsid* (N) (3) (Gambar 1) (Allen *et al.*, 2020). Protein S atau *spike* glikoprotein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan struktur utama untuk penulisan gen (Yuliana, 2020). Glikoprotein CoV *spike* (S) menempel pada reseptor seluler pada sel inang dan memediasi masuknya virus yang mengakibatkan transmisi dan patogenesis antarspesies (Seyed Hosseini *et al.*, 2020).



**Gambar 1. Struktur virus corona (Allen *et al.*, 2020)**

Coronavirus pada umumnya menginfeksi dan bersikulasi dalam tubuh hewan. Virus ini tergolong dalam virus *zoonotic* yakni virus yang dapat ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak dari hewan liar dapat membawa patogen dan dapat bertindak sebagai *vector* dalam penularan penyakit tertentu. Untuk Coronavirus, *host* yang biasa ditemukan ialah seperti kelelawar, tikus bambu, unta, dan musang. Dimana Coronavirus pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian *Severe Acute*

*Respiratory Syndrome (SARS)* dan *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* (Yuliana, 2020).

### **II.1.3 Patofisiologi SARS-CoV-2**

Coronavirus melibatkan paru-paru sebagai organ utama target. Virus SARS-CoV-2 dapat memasuki sel inang melalui saluran pernapasan atau permukaan mukosa seperti konjungtiva (Wu *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 memiliki hal unik yang membedakannya dari virus corona lainnya yakni afinitas optimal untuk reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)* (Ciotti *et al.*, 2020). Meskipun target utama infeksi coronavirus adalah paru-paru, penyebaran reseptor ACE2 yang luas di sistem tubuh dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ seperti kardiovaskular, gastrointestinal, ginjal, hati, sistem saraf pusat, dan mata yang harus dipantau secara ketat (Ciotti *et al.*, 2020).

Gejala biasanya dimulai dengan sindrom nonspesifik, termasuk demam, batuk kering, dan kelelahan. Virus ini dapat mengganggu beberapa sistem dalam tubuh seperti sistem pernapasan (batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, rinore, hemoptisis, dan nyeri dada), gastrointestinal (diare, mual, dan muntah), muskuloskeletal (nyeri otot), dan neurologis (sakit kepala atau kebingungan) (Wu *et al.*, 2020). Penderita juga biasanya menunjukkan penurunan kadar jumlah limfosit dan eosinophil, nilai median hemoglobin yang rendah serta peningkatan sel darah putih, jumlah neutrofil, dan kadar serum CRP (*C-Reactive Protein*), LDH (*Lactate Dehydrogenase*), AST (*Aspartate Aminotransferase*), dan ALT (*Alanine Aminotransferase*)