

**SINTESIS DERIVAT FAVIPIRAVIR MENGGUNAKAN
METODE REFLUKS DAN KARAKTERISASINYA**

**SYNTHESIS OF FAVIPIRAVIR DERIVATE USING
REFLUX METHOD AND ITS CHARACTERIZATION**

Disusun dan diajukan oleh

ANDI ELSA ALIFIAH MURSALIM

N011 18 1336



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

**SINTESIS DERIVAT FAVIPRAVIR MENGGUNAKAN METODE
REFLUKS DAN KARAKTERISASINYA**

**SYNTHESIS OF FAVIPRAVIR DERIVATE USING REFLUX METHOD
AND ITS CHARACTERIZATION**

SKRIPSI

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

ANDI ELSA ALIFIAH MURSALIM

N011 18 1336

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

**SINTESIS DERIVAT FAVIPRAVIR MENGGUNAKAN METODE
REFLUKS DAN KARAKTERISASINYA**

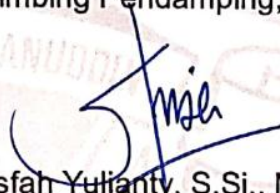
ANDI ELSA ALIFIAH MURSALIM

N011 18 1336

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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

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

Pada Tanggal, 15 Agustus 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**SINTESIS DERIVAT FAVIPRAVIR MENGGUNAKAN METODE
REFLUKS DAN KARAKTERISASINYA**

Disusun dan diajukan oleh:

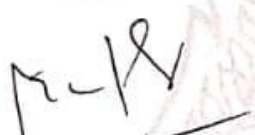
ANDI ELSA ALIFIAH MURSALIM
N011 18 1336

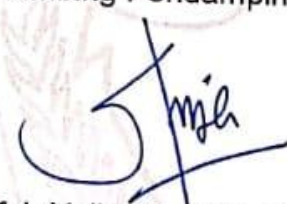
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

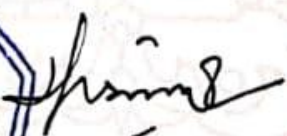
Pembimbing Pendamping,


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 2 002

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 : Andi Elsa Alifiah Mursalim
Nim : N011 18 1336
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Sintesis Derivat Favipiravir Menggunakan Metode Refluks dan Karakterisasinya" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Makassar, *19 Agustus*.....2022

Yang menyatakan,



Andi Elsa Alifiah Mursalim

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Rabill'alamiin atas segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi S1 dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis menyadari bahwa terdapat banyak hambatan yang dihadapi, namun berkat petunjuk dari Allah SWT serta bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat melewati hambatan tersebut dan menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran serta bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Prof. Gemini Alam, M.Si., Apt. dan Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu kepada penulis untuk memberikan masukan serta saran mengenai penelitian dan penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan arahan dan nasehat selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Kedua orang tua penulis, adik serta keluarga besar atas segala doa, dukungan, kasih sayang serta semangat yang telah diberikan ke penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Ibu Mukhriani serta pihak lainnya yang telah membantu tim penulis atas pemberian Favipiravir.
6. Hibah Internal Universitas Hasanuddin yang telah memfasilitasi penelitian tim penulis.
7. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu, motivasi, bantuan dan fasilitas yang diberikan selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
8. Seluruh rekan-rekan Korps. Asisten Kimia Farmasi dan Laboran Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Ibu Juli, S.Si atas segala bantuan dan kemudahan yang diberikan kepada penulis hingga menyelesaikan penelitian ini.
9. Teman-Teman setim, Juju, Ummus, Depi dan Ummu atas segala dukungan, bantuan, doa, diskusi serta berbagai suka duka yang telah

diberikan maupun dialami bersama penulis hingga menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.

10. Teman-teman seperjuangan magang, Afifah dan Malifah yang selalu memberikan dukungan, bantuan, semangat, serta kekuatan mental kepada penulis dalam meyakinkan diri untuk menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
11. Teman-Teman segrup, Amma, Yuning, Aliza, Wawa, Yeri, Pim, Dilu, Juju dan Ama atas segala perhatian dalam menemani penulis selama menempuh masa studi di Fakultas Farmasi.
12. Teman-teman dekat penulis, Geni, Seile, Ainun, Risman, Sarman, Jannah, dan Randi atas doa, bantuan, dan semangat yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.
13. Teman-Teman Angkatan 9th Siwalima atas dukungan, canda tawa dan doanya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
14. Teman-Teman sehobi yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah menghibur penulis dan memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman-teman UKM LA FF-UH untuk setiap dukungan, doa serta semangat yang diberikan kepada penulis.
16. Teman-teman angkatan “GEMF18ROZIL” atas segala kebersamaan dalam menjalani studi di Fakultas Farmasi dalam suka maupun duka dalam perkuliahan serta usaha untuk meraih mimpi masing-masing.

17. Serta semua pihak yang telah membantu yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, Penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak untuk perbaikan penelitian ini pada kesempatan selanjutnya. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada pembaca dalam menambah ilmu pengetahuan khususnya ilmu dalam bidang farmasi.

Makassar, ^{10 Agustus}2022



Andi Elsa Alifiah Mursalim

ABSTRAK

ANDI ELSA ALIFIAH MURSALIM. *Sintesis Derivat Favipiravir Menggunakan Metode Refluks dan Karakterisasinya* (dibimbing oleh Yusnita Rifai and Risfah Yulianty).

Coronavirus Disease 2019 atau disingkat Covid-19 merupakan wabah sindrom pernapasan akut yang menyebar ke berbagai negara. Dalam mengatasi Covid-19 diperlukan berbagai penanganan. Salah satunya pemberian obat Favipiravir. Favipiravir merupakan penghambat selektif pada RNA polimerase virus influenza. Adapun, terdapat kekurangan pada senyawa favipiravir untuk mengatasi Covid-19. Sehingga dilakukan sintesis derivat favipiravir menggunakan metode refluks dengan mekanisme reaksi secara adisi-eliminasi. Senyawa derivat hasil sintesis berupa serbuk merah kecoklatan. Senyawa derivat hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan melting point analyzer, kromatografi lapis tipis, spektrofotometri UV-Vis, Spektrofotometri IR, ¹H-NMR dan Spektrometri massa. Berdasarkan spektra IR, senyawa hasil sintesis terdapat gugus Imina yang berdasarkan rancangan mekanisme reaksi merupakan perpanjangan dari amina primer favipiravir. Berdasarkan data yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa derivat favipiravir dapat disintesis menggunakan metode refluks dengan mekanisme reaksi adisi-eliminasi pada gugus amina primer dan hasil karakterisasi yang diperoleh dapat diprediksi hasil sintesis memungkinkan adalah derivat favipiravir yang diinginkan.

Kata Kunci: Favipiravir, adisi-eliminasi, imina, karakterisasi senyawa

ABSTRACT

ANDI ELSA ALIFIAH MURSALIM. Synthesis of Favipiravir Derivative Using Reflux Method and Its Characterization (supervised by Yusnita Rifai and Risfah Yulianty).

Coronavirus Disease 2019 or abbreviated as Covid-19 is an outbreak of acute respiratory syndrome that has spread to various countries. In dealing with Covid-19, various treatments are needed. One of them is giving the drug Favipiravir. Favipiravir is a selective inhibitor of influenza virus RNA polymerase. Meanwhile, there is a shortage of favipiravir compounds to treat Covid-19. Therefore, the synthesis of favipiravir derivatives was carried out using the reflux method with addition-elimination reaction mechanism. The derivative compound was synthesized in the form of a brownish red powder. The synthesized derivative compounds were characterized using a melting point analyzer, thin layer chromatography, UV-Vis spectrophotometry, IR spectrophotometry, ¹H-NMR and mass spectrometry. Based on the IR spectra, the synthesized compound contained an Imine group which based on the design of the reaction mechanism was an extension of the primary amine of favipiravir. Based on the data obtained, it can be concluded that the derivative favipiravir can be synthesized using reflux method with addition-elimination reaction mechanism on the primary amine group and the characterization results obtained can be predicted that the synthesis result is the desired favipiravir derivative.

Keywords: Favipiravir, addition-elimination, imine, compound characterization.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Covid-19 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)	5
II.2 Favipiravir	8
II.3 Sintesis Senyawa	11
II.4 Modifikasi Senyawa Favipiravir	12
II.5 Karakterisasi Senyawa Derivat Favipiravir	15
II.5.1 Organoleptik	15
II.5.2 <i>Melting Point</i>	16
II.5.3 Kromatografi Lapis Tipis	17
II.5.4 Spektrofotometri Infra merah (FT-IR)	20

II.5.5 <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (NMR)	25
II.5.6 Spektrometri Massa	28
II.5.7 Spektrofotometri Ultraviolet-Visible (UV-Vis)	30
BAB III METODE PENELITIAN	
III.1 Alat dan Bahan	34
III.2 Metode Kerja	34
III.2.1 Sintesis Derivat Favipiravir	34
III.2.2 Karakterisasi Derivat Favipiravir	35
III.2.2.1 Organoleptik	35
III.2.2.2 Melting Point Analyzer	35
III.2.2.3 Kromatografi Lapis Tipis	35
III.2.2.4 Spektrofotometri IR	36
III.2.2.5 <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (NMR)	36
III.2.2.6 Spektrometer Massa	36
III.2.2.7 Spektrofotometer UV-Vis	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
IV.1 Skema Reaksi Sintesis Derivat Favipiravir	38
IV.2 Senyawa Hasil Sintesis Derivat Favipiravir	38
IV.3 Karakterisasi Derivat Favipiravir	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
V.1 Kesimpulan	47
V.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Ringkasan korelasi spektrum IR	24
2. Contoh gugus kromofor	31
3. Organoleptik, titik leleh, dan nilai <i>R_f</i> senyawa	38
4. Hasil karakterisasi spektrofotometer UV-Vis senyawa favipiravir dan derivat favipiravir	42
5. Hasil karakterisasi spektrofotometri IR senyawa favipiravir dan derivat favipiravir	43
6. Hasil karakterisasi ¹ H-NMR senyawa derivat favipiravir	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur coronavirus	6
2. Proses masuknya SARS-CoV-2 pada manusia	7
3. Mekanisme kerja favipiravir	9
4. Rangkaian alat refluks	12
5. Struktur favipiravir	13
6. Rancangan struktur derivat favipiravir	14
7. Tipe melting point apparatus	17
8. Penampakan hasil KLT	19
9. Contoh spektrum inframerah	20
10. Ragam vibrasi	22
11. Rangkaian komponen FTIR	23
12. Keadaan atom-atom dengan atau tanpa adanya spin	25
13. Tipe gugus fungsi atom H	26
14. Spektrum NMR proton etanol	27
15. Rangkaian instrumen NMR	28
16. Rangkaian instrumen spektrometer massa	29
17. Rangkaian spektrofotometer UV-Vis	32
18. Skema rancangan mekanisme reaksi sintesis derivat	38
19. Proses pemanasan	55
20. Proses refluks sintesis derivat favipiravir	55
21. Hasil refluks sintesis derivat favipiravir	55

22. Hasil setelah proses pendinginan favipiravir	55
23. Hasil setelah didiamkan semalam derivat favipiravir	55
24. Proses pencucian derivat favipiravir	55
25. Hasil setelah proses ekstraksi derivat favipiravir	56
26. Hasil melting point analyzer hasil sintesis derivat favipiravir	59
27. Hasil kromatografi lapis tipis derivat favipiravir dan derivat favipiravir pada UV 254 nm dan 366 nm	60
28. Hasil spektrofotometri IR Favipiravir	60
26. Hasil spektrofotometri IR derivat Favipiravir	60
27. Hasil spektrofotometri UV-Vis favipiravir	61
28. Hasil spektrofotometri UV-Vis derivat favipiravir	62
29. Hasil H-NMR hasil sintesis derivat favipiravir	62
30. Hasil ESI-Mass hasil sintesis derivat favipiravir	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	51
2. Gambar Penelitian	55
3. Perhitungan <i>Yield</i>	57
4. Rancangan Mekanisme Reaksi	58
5. Hasil Karakterisasi	59

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Dunia kesehatan saat ini sedang menghadapi wabah penyakit pernapasan yang bernama *Coronavirus Disease 2019* atau disingkat Covid-19. Virus Covid-19 merupakan wabah yang menyebabkan sindrom pernapasan akut yang berawal pada Desember 2019 di kota Wuhan, China. Covid-19 tidak hanya menyerang di China, akan tetapi terus menyebar hingga ke berbagai negara. Sehingga wabah Covid-19 menjadi masalah kritis bagi kesehatan masyarakat maupun dunia medis (Fauci *et al.*, 2020).

Penyebaran wabah Covid-19 yang terjadi secara cepat di berbagai negara membutuhkan solusi untuk menangani hal tersebut, salah satunya adalah penggunaan obat antiviral golongan RNA-dependen RNA polymerase inhibitor. Salah satu obat antiviral golongan RNA-dependen RNA polymerase inhibitor yang digunakan sebagai pilihan mengatasi gejala Covid-19 adalah Favipiravir (Felsenstein *et al.*, 2020).

Favipiravir merupakan penghambat selektif pada RNA polymerase virus influenza. Selain itu, Favipiravir dapat bekerja sebagai antivirus terhadap virus RNA lainnya (Furuta *et al.*, 2005; Furuta *et al.*, 2015). Favipiravir secara selektif akan menghambat RNA-dependen RNA polimerase (RdRP) yang merupakan enzim untuk replikasi virus RNA.

BAB II

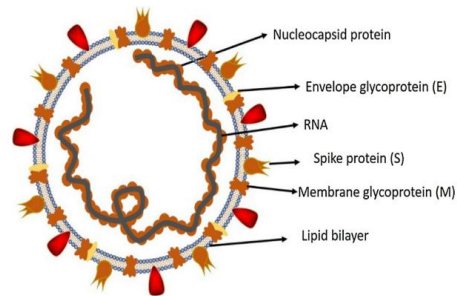
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Covid-19 (*Coronavirus Disease 2019*)

Coronavirus Disease 2019 atau disingkat Covid-19 merupakan wabah sindrom pernapasan akut yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Covid-19 berawal munculnya di Cina hingga menyebar ke berbagai negara (Fauci *et al.*, 2020; Hui, *et al.*, 2020). Sebelumnya, CoVs atau *Human coronavirus* dapat menyebabkan penyakit pernapasan, gastrointestinal, hati, dan sistem saraf pusat. Infeksi yang disebabkan CoVs bervariasi dari ringan, penyakit yang dapat sembuh sendiri, hingga yang lebih parah dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Pada tahun 2002, SARS-Cov atau dikenal coronavirus sindrom pernafasan akut parah pertama kali muncul di Cina dan menyebar ke 37 negara, serta epidemi global berikutnya dikaitkan dengan 8.096 kasus dan 774 kematian. Hingga pada Desember 2019, coronavirus kembali muncul di Cina yang dikenal SARS-CoV-2 atau Covid-19 (Li *et al.*, 2020).

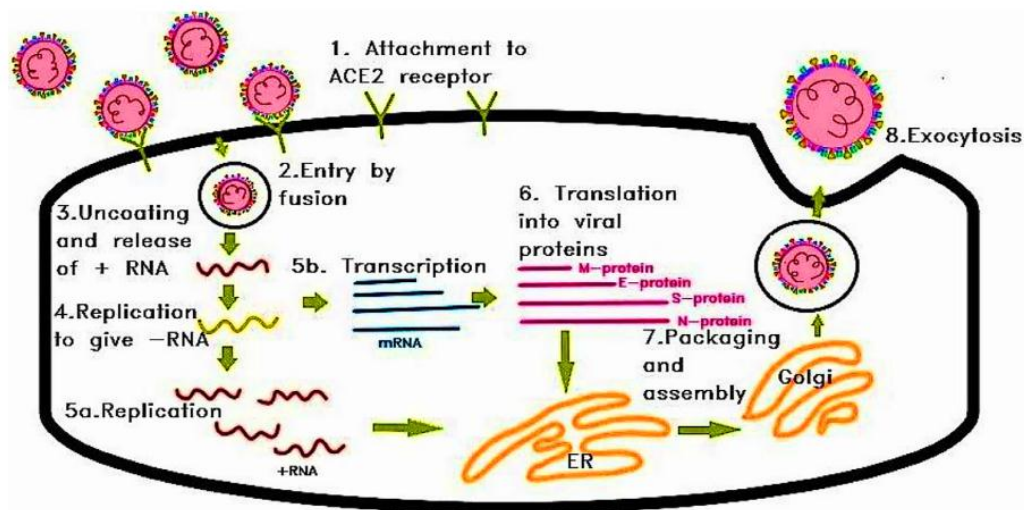
Gejala klinis pada infeksi Covid-19 hampir mirip dengan gejala klinis SARS-CoV dengan sebagian besar pasien menunjukkan demam, batuk kering, dispnea, dan *ground-glass opacities* pada CT scan dada. Akan tetapi, pasien yang terinfeksi Covid-19 jarang memiliki gejala saluran pernapasan atas yang jelas seperti ingus dan bersin. Sehingga

menunjukkan bahwa Covid-19 terutama menginfeksi saluran pernapasan bagian bawah (Chan *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2020).



Gambar 1. Struktur Coronavirus (Shereen, *et al.*, 2020)

Telah dilaporkan, lebih dari 80% genom SARS-CoV-2 identik dengan coronavirus manusia sebelumnya. Susunan struktural protein SARS-CoV-2 dikodekan oleh empat gen struktural, yakni gen *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M) dan nukleokapsid (N). Berdasarkan evolusinya, SARS-CoV-2 mirip dengan kelompok SARS-coronavirus. Pada sebuah studi fluoresen, SARS-CoV-2 dikonfirmasi menggunakan reseptor sel ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) yang sama dan memiliki mekanisme untuk masuk ke sel inang yang sebelumnya digunakan oleh SARS-CoV. Mutasi N501T tunggal pada protein Spike SARS-CoV-2 mungkin secara signifikan meningkatkan afinitas pengikatannya untuk ACE2 (Wan *et al.*, 2020; Shereen *et al.*, 2020).



Gambar 2. Proses masuknya SARS-CoV-2 pada manusia (Kumar, *et al.*, 2020)

SARS-CoV-2 menginfeksi masuk ke dalam tubuh melalui hidung, mata, atau mulut. Protein spike akan mengikat secara khusus ke reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang pada pneumosit tipe 2 di alveoli di paru-paru. Pneumosit tipe 2 yang berfungsi menghasilkan surfaktan yang mengurangi tekanan kolaps dan juga menurunkan tegangan permukaan di alveoli. Adanya pengikatan reseptor ACE2 memungkinkan masuknya virus ke dalam sel inang karena protease sel inang yang membelah protein spike dari SARS-CoV-2. Virus memasuki sel inang baik dengan masuknya sel secara langsung melalui fusi membran atau dengan endositosis.¹⁸ Berbeda dengan virus flu biasa yang menuju ke nukleus begitu berada di dalam sel inang, SARS-CoV-2 akan melepaskan RNA *positive-sense* ke dalam inang sitoplasma sel. RNA akan diterjemahkan menjadi poliprotein. Hal ini akan membantu dalam proses replikasi dan transkripsi RNA virus (Bombardini and Picano, 2020; Kumar *et al.*, 2020; Mirastschijski, Dembinski and Maedler, 2020).