

RINGKASAN

**SINTESIS ASAM 10-N-(4'-BROMOBENZOIL)FOLAT
DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIKNYA TERHADAP
SEL HELA**

Erwin Jingga

Kanker merupakan salah satu penyakit dengan mortalitas dan prevalensi yang tinggi, selain itu perkembangannya yang sangat pesat dan sering terjadi kegagalan terapi menjadi pertimbangan pengembangan senyawa baru yang memiliki aktivitas sitotoksik sebagai dasar pembuatan obat antikanker yang optimal, dilakukan modifikasi struktur pada asam folat yang merupakan bahan dasar pembentukan DNA, RNA, dan protein sel menjadi analog asam folat yang memiliki aktivitas sitotoksik dan bekerja secara kompetitif melalui ikatan dengan situs katalitik aktif dihidrofolat reduktase (DHFR). Modifikasi ini dilakukan dengan penambahan gugus 4-bromobenzoil pada asam folat. Penambahan gugus ini diharapkan meningkatkan sifat lipofilitas, elektronik, dan sterik dari senyawa hasil modifikasi sehingga memiliki kemampuan penembusan membran biologis, kemampuan berinteraksi dengan reseptor, dan kesesuaian dengan reseptor yang lebih baik dibanding asam folat.

Pada penelitian ini dilakukan beberapa tahap pengembangan obat baru menghasilkan senyawa asam 10-N-(4'-bromobenzoil)folat. Diawali dengan melakukan uji *in silico* untuk melihat interaksi senyawa tersebut

pada reseptor DHFR dibandingkan dengan obat antikanker yang digunakan secara klinis, yaitu metotreksat. Hasil uji *in silico* menunjukkan senyawa asam 10-*N*-(4'-bromobenzoil)folat memiliki nilai *rerank score* (energi ikatan) -122,739, lebih rendah dibanding *rerank score* metotreksat sebesar -110,805. Senyawa dengan *rerank score* lebih rendah membutuhkan energi ikatan lebih rendah sehingga ikatan ligan dengan reseptor lebih stabil.

Sintesis senyawa asam 10-*N*-(4'-bromobenzoil)folat dilakukan berdasarkan reaksi asilasi dengan mereaksikan asam folat dengan 4-bromobenzoil klorida yang dilakukan pada suhu ruang $\pm 30^{\circ}\text{C}$ selama 10 jam. Didapatkan senyawa asam 10-*N*-(4'-bromobenzoil)folat berbentuk minyak dengan persen rendemen sebesar 13,16% , lalu senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan 3 eluen yang berbeda dan uji jarak lebur. Uji jarak lebur tidak dapat dilakukan karena senyawa hasil sintesis yang terbentuk berupa minyak, sedangkan uji kemurnian dengan KLT menunjukkan adanya noda tunggal pada eluen metanol : air (1:1); metanol : air (3:7); asetonitril : air (4:1), sehingga disimpulkan senyawa hasil sintesis murni secara KLT. Kemudian dilakukan uji konfirmasi struktur senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometri IR dan spektrometri resonansi magnetik inti ($^1\text{H-NMR}$). Hasil analisis senyawa hasil sintesis dengan spektrofotometri IR, tidak menunjukkan data yang mendukung bahwa senyawa hasil sintesis adalah asam 10-*N*-(4'-bromobenzoil)folat karena bentuk fisiknya berupa minyak menyebabkan kesulitan pada proses preparasi yang berpengaruh pada hasil pembacaan serapan. Sedangkan hasil konfirmasi struktur dengan spektrometer resonansi magnetik inti ($^1\text{H-NMR}$) menunjukkan adanya penambahan gugus aromatik yang tersubstitusi pada amin sekunder, sehingga disimpulkan senyawa hasil sintesis adalah asam 10-*N*-(4'-bromobenzoil)folat.

Uji aktivitas sitotoksik dilakukan dengan metode MTT terhadap kultur sel HeLa. Berdasarkan hasil dari uji *in vitro* baik sampel maupun kontrol positif menunjukkan tidak adanya aktivitas sitotoksik secara signifikan, bahkan dengan konsentrasi 2000 $\mu\text{g/mL}$ kontrol positif tidak menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik.

Dari penelitian yang sudah dilakukan, disarankan agar studi lebih lanjut terkait aktivitas asam 10-*N*-(4'-bromobenzoil)folat secara *in vitro* dengan metode lain dan sel kanker lain.

