

RINGKASAN

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK PADA *BREAST CANCER CELL LINE* (MCF 7) DARI ASAM 10-*N*-(4'-KLOBENZOIL)FOLAT

Nindya Kartikasari

Salah satu antikanker yang digunakan secara klinis saat ini adalah antikanker golongan antimetabolit folat. Asam folat merupakan salah satu komponen esensial yang dibutuhkan sel untuk dapat mengalami biotransformasi membentuk basa purin dan asam timidilat yang digunakan untuk pembentukan DNA. Pada beberapa sel kanker, diantaranya pada sel kanker payudara ataupun sel kanker ovarium, terjadi ekspresi reseptor folat yang berlebih daripada sel kanker lain maupun pada sel normal. Hal ini dapat dijadikan sebagai dasar pengobatan penyakit kanker secara tertarget.

Untuk meningkatkan aktivitas antimetabolit folat, maka dilakukan modifikasi struktur asam folat sebagai senyawa penunton melalui peningkatan parameter lipofilik, sterik, dan elektronik. Salah satu antimetabolit folat yang akan dikembangkan adalah senyawa asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat. Dari hasil perhitungan nilai parameter sifat kimia fisika dengan program *ChemOffice Ultra 2010* diketahui telah terjadi peningkatan parameter lipofilik, sterik, maupun elektronik pada senyawa target asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat dibandingkan dengan metotreksat, antikanker golongan antimetabolit folat yang telah digunakan secara klinis.

Uji *in silico* secara komputerisasi dilakukan untuk memprediksi apakah senyawa asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih besar daripada metotreksat menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD). Dari hasil doking melalui reseptor folat alfa kode 4LRH didapatkan nilai *rerank score* asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat lebih rendah dari metotreksat. Sehingga energi ikatan antara senyawa dengan reseptor akan lebih rendah, dan interaksi senyawa dengan reseptor akan semakin stabil. Diprediksi aktivitasnya akan semakin meningkat.

Sintesis asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat dilakukan dengan mereaksikan asam folat dengan 4-klorobenzoil klorida berdasarkan mekanisme reaksi substitusi asil nukleofilik menggunakan pelarut tetrahidrofur. Reaksi dilakukan pada suhu ruang $\pm 30^{\circ}\text{C}$ selama 10 jam. Didapatkan senyawa asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat dengan bentuk minyak sebanyak 80 mg dengan persen rendemen sebesar 14%.

Uji kualitatif senyawa asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat melalui uji kemurnian dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menggunakan eluen Acetonitril : Air (3 : 1) (NP F₂₅₄) ; Metanol : Air (1 : 1) (RP-18 F₂₅₄) ; Metanol : Air (7 : 3) (RP-18 F₂₅₄). Didapatkan noda senyawa hasil sintesis tunggal dan murni secara KLT.

Uji konfirmasi struktur dilakukan dengan metode spektrofotometri inframerah dan ¹H-(NMR). Dari hasil analisis dengan spektrofotometri inframerah, tidak didapatkan data yang mendukung bahwa senyawa target adalah asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat karena memiliki bentuk fisik minyak, sehingga sulit untuk dipreparasi. Sedangkan dari hasil analisis dengan spektrofotometri ¹H-(NMR) dapat disimpulkan bahwa senyawa target adalah asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat.

Aktivitas sitotoksik senyawa asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat dan perbandingan metotreksat secara *in vitro* menggunakan kultur sel MCF 7 dengan metode MTT Assay selanjutnya dikonversikan menjadi persen sel hidup. Dari hasil pengamatan data persen sel hidup, menunjukkan bahwa baik perlakuan dengan senyawa asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat maupun dengan kontrol positif metotreksat menunjukkan tidak ada aktivitas sitotoksik.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait analisis untuk metode spektrofotometri inframerah dengan pelat KBr untuk memperkuat analisis konfirmasi struktur senyawa hasil reaksi. Selain itu, perlu dilakukan studi lebih lanjut terkait aktivitas asam 10-*N*-(4'-klorobenzoil)folat secara *in vitro* dengan sel kanker lain dan studi *in vivo* untuk melihat aktivitas sitotoksik senyawa.