

RINGKASAN

Dalam upaya untuk mendapatkan senyawa antikanker baru turunan hidroksiurea yang mempunyai aktivitas lebih besar, telah dilakukan modifikasi struktur dari hidroksiurea menjadi 1-(benzoiloksi)urea. Setelah disintesis dan ditentukan aktivitasnya, 1-(benzoiloksi)urea dijadikan senyawa induk. Kemudian 1-(benzoiloksi)urea telah dimodifikasi struktur menjadi sembilan turunannya.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas sitotoksik lebih tinggi dibanding hidroksiurea, dan menentukan hubungan kuantitatif Struktur-Aktivitas antara sifat fisikokimia dari senyawa yang telah disintesis dengan IC_{50} yang merupakan nilai aktivitas sitotoksiknya.

Melalui pendekatan Topliss untuk senyawa aromatis, telah ditetapkan gugus yang akan digunakan untuk memodifikasi struktur 1-(benzoiloksi)urea, yaitu gugus -Cl, -CH₃, -OCH₃, -t-C₄H₉, -CF₃, -Br, dan -F pada posisi *para*, gugus -Cl pada posisi *ortho* serta dua gugus -Cl pada posisi *ortho* dan *para*. Untuk memprediksi aktivitas sitotoksik senyawa yang akan disintesis dilakukan uji *in silico* menggunakan program Molegro.

Dengan uji *in silico* didapatkan jumlah asam amino pada enzim ribonukleotida reduktase (2EUD) yang membentuk ikatan hidrogen dengan masing-masing senyawa yang akan disintesis. Selain itu juga didapatkan nilai energi ikatan antara 2EUD dengan masing-masing senyawa yang akan disintesis, yang ditunjukkan dengan nilai *Rerank Score*. Dari uji *in silico* didapatkan bahwa ikatan hidrogen yang terbentuk antara turunan 1-(benzoiloksi)urea dengan 2EUD sebanyak empat sampai dengan enam ikatan hidrogen. Hal tersebut lebih besar dari ikatan hidrogen yang terbentuk antara hidroksiurea dengan 2EUD, yang hanya dua ikatan hidrogen. Nilai *rerank score* menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan. Semua turunan 1-(benzoiloksi)urea mempunyai nilai *rerank score* lebih kecil dibanding nilai *rerank score* hidroksiurea maupun 1-(benzoiloksi)urea. Nilai *rerank score* turunan 1-(benzoiloksi)urea sebagai berikut: 1-(4-klorobenzoiloksi)urea -82,7887; 1-(4-metilbenzoiloksi)urea -85,2089; 1-(4-metoksibenzoiloksi)urea -86,5856; 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea -91,4471; 1-(4-tri-fluorometilbenzoiloksi)urea -86,0949; 1-(4-bromobenzoiloksi)urea -85,1651; 1-(4-fluorobenzoiloksi)urea -82,9755; 1-(2,4-diklorobenzoiloksi)urea -81,0833; dan 1-(2-kloro-benzoiloksi)urea -81,1349. Nilai *rerank score* hidroksiurea dan 1-(benzoiloksi)urea adalah -43,3565 dan -79,9432.

Setelah dapat diprediksi aktivitas sitotoksik dari sembilan senyawa yang akan disintesis, maka telah dilakukan sintesis dari senyawa-senyawa tersebut menggunakan reaksi substitusi nukleofilik Schotten-Baumann yang dimodifikasi. Metode sintesis yang dilakukan adalah mereaksikan turunan benzoil klorida dalam tetrahidrofur sedikit demi sedikit sambil diaduk, ke dalam campuran hidroksiurea dalam tetrahidrofur dan trietilamin, pada suhu 5° C. Setelah larutan turunan benzoil klorida habis, campuran diaduk pada suhu kamar selama 1 jam. Kemudian dilihat dengan kromatografi lapis tipis untuk melihat kesempurnaan reaksi. Setelah reaksi selesai tetrahidrofur diuapkan pada rotavapor. Hasil dicuci dengan 50 ml air 2 kali, kemudian dilakukan rekristalisasi dengan pelarut yang sesuai. Untuk menentukan

kemurnian senyawa hasil sintesis telah dilakukan penentuan titik lebur dan melihat banyaknya noda dengan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang mempunyai sifat lipofilik berbeda.

Setelah senyawa hasil sintesis memenuhi uji kemurnian dengan uji titik lebur dan KLT, kemudian dikonfirmasi strukturnya menggunakan spektra: ultra violet, inframerah, resonansi magnetik ^1H , resonansi magnetik ^{13}C dan massa. Dari rangkuman analisis spektra yang dilakukan, dapat dikonfirmasi bahwa senyawa hasil sintesis adalah: 1-(4-klorobenzoiloksi)urea; 1-(4-metilbenzoiloksi)urea; 1-(4-metoksibenzoiloksi)urea; 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea; 1-(4-trifluorometilbenzoiloksi)urea; 1-(4-bromo-benzoiloksi)urea; 1-(4-fluorobenzoiloksi)urea; 1-(2,4-diklorobenzoiloksi)urea; dan 1-(2-kloro-benzoiloksi)urea.

Dari hasil uji sitotoksik secara *in vitro* menggunakan sel HeLa telah didapatkan nilai IC_{50} senyawa hasil sintesis lebih kecil dibanding hidroksiurea. Nilai IC_{50} tersebut adalah: 1-(benzoiloksi)urea 76,38 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-klorobenzoiloksi)urea 100,78 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-metilbenzoiloksi)urea 84,11 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-metoksibenzoiloksi)urea 84,17 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea 59,15 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-tri-fluoro metilbenzoiloksi)urea 82,37 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-bromo-benzoiloksi)urea 98,42 $\mu\text{g/mL}$; 1-(4-fluorobenzoil-oksi)urea 82,85 $\mu\text{g/mL}$; 1-(2,4-diklorobenzoiloksi)urea 122,74 $\mu\text{g/mL}$; dan 1-(2-klorobenzoiloksi)urea 93,52 $\mu\text{g/mL}$.

Dengan menggunakan program SPSS telah didapatkan 11 (sebelas) persamaan linier dan non linier yang mempunyai koefisien regresi (r) baik dan bermakna. Dari seluruh persamaan yang ada telah dipilih satu persamaan yang paling baik.

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa dari uji *in silico* telah bisa diprediksi bahwa senyawa turunan 1-(benzoiloksi)urea yang akan disintesis mempunyai aktivitas sitotoksik lebih besar dibanding hidroksiurea. Setelah uji *in silico*, dilakukan sintesis untuk mendapatkan sembilan senyawa turunan 1-(benzoiloksi)urea yang murni secara titik lebur dan kromatografi lapis tipis. Senyawa hasil sintesis semuanya mempunyai aktivitas sitotoksik pada sel HeLa, dan mempunyai IC_{50} lebih kecil dibanding hidroksiurea. Telah diperoleh 11 (sebelas) persamaan HKSA antara parameter fisikokimia dengan aktivitas sitotoksik *in vitro* terhadap sel HeLa.

Terdapat korelasi linier antara aktivitas turunan 1-(benzoiloksi)urea dari nilai *rerank score* (RS) uji *in silico* dengan $\text{Log}(1/\text{IC}_{50})$ hasil uji aktivitas *in vitro*, melalui persamaan:

$$\text{Log}(1/\text{IC}_{50}) = -0,016 \text{RS} - 3,26$$

$$(n = 10; r = 0,639; s = 0,0686; F = 5,520; \text{sig.} = 0,047)$$

Dari sebelas persamaan tersebut telah dipilih satu persamaan yang paling baik berdasarkan nilai r dan signifikansinya, yaitu:

$$\text{Log}(1/\text{IC}_{50}) = 0,160 \pi^2 - 0,381 \pi + 0,007 \text{RS} - 0,118 \text{Es} - 1,167$$

$$(n = 10; r = 0,933; s = 0,0405; F = 8,435; \text{sig.} = 0,019)$$

Terdapat korelasi non linier antara nilai π (parameter lipofilik), RS (parameter elektronik) dan Es (parameter sterik) dengan aktivitas sitotoksik *in vitro* yaitu $\text{Log}(1/\text{IC}_{50})$.

Saran yang disampaikan dari hasil penelitian ini adalah perlu dilakukan uji *in vivo* terhadap turunan 1-(benzoiloksi)urea hasil sintesis. Untuk senyawa 1-(4-*tert*-butilbenzoiloksi)urea yang mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa paling baik perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai calon obat antikanker. Untuk pengembangan senyawa turunan 1-(benzoiloksi)urea selanjutnya, persamaan yang terpilih dapat digunakan sebagai pedoman.

