

**DAFTAR ISI**

|  |          |
|--|----------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                             | i        |
| <b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH</b> ..... | ii       |
| <b>LEMBAR PERNYATAAN BUKAN HASIL PLAGIARISME</b> ..... | iii      |
| <b>KATA PENGANTAR</b> .....                            | iv       |
| <b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....                         | vii      |
| <b>RINGKASAN</b> .....                                 | viii     |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                  | x        |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                                | xi       |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                              | xv       |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                             | xvi      |
| <b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....                          | xviii    |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....                         | <b>1</b> |
| 1.1 .. Latar Belakang Masalah .....                    | 1        |
| 1.2 .. Rumusan Masalah .....                           | 7        |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....                            | 7        |
| 1.4 Manfaat Penelitian .....                           | 7        |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....                   | <b>8</b> |
| 2.1. Tinjauan tentang Kanker .....                     | 8        |
| 2.1.1. Definisi Kanker .....                           | 8        |
| 2.1.2. Jenis Kanker .....                              | 9        |
| 2.2. Tinjauan tentang Antikanker .....                 | 9        |
| 2.3. Tinjauan tentang Urea .....                       | 10       |
| 2.4. Tinjauan tentang Hidroksiurea .....               | 11       |
| 2.5. Tinjauan tentang Fenilurea .....                  | 12       |
| 2.6. Tinjauan tentang Asetil klorida .....             | 12       |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.7. Tinjauan tentang Uji <i>In Silico</i> .....  | 13        |
| 2.8. Tinjauan tentang Sintesis Menggunakan Metode <i>Schotten-Baumann</i> .....                                   | 14        |
| 2.9. Tinjauan tentang Analisis Instrumental .....   | 15        |
| 2.9.1. Tinjauan tentang Kromatografi Lapis Tipis .....  | 16        |
| 2.9.2. Tinjauan tentang Penentuan Titik Lebur .....   | 16        |
| 2.9.3. Tinjauan tentang Spektrofotometri Inframerah .....   | 17        |
| 2.9.4. Tinjauan tentang Spektroskopi NMR ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> ).....                               | 18        |
| 2.10. Tinjauan tentang Uji Aktivitas Sitotoksik menggunakan Metode <i>Brine Shrimp Lethality Test</i> (BST) ..... | 18        |
| <b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>   | <b>21</b> |
| 3.1. Uraian Kerangka Konseptual .....   | 21        |
| 3.2. Skema Kerangka Konseptual .....  | 23        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>   | <b>25</b> |
| 4.1. Kerangka Operasional .....   | 25        |
| 4.2. Bahandan Alat Penelitian .....   | 25        |
| 4.2.1. Bahan Penelitian .....   | 25        |
| 4.2.2. Alat Penelitian.....   | 26        |
| 4.2.3. Instrumen Penelitian .....   | 26        |
| 4.3. Uji <i>In Silico</i> .....   | 26        |
| 4.3.1. Menggambar Struktur Senyawa Hasil Sintesis .....   | 26        |
| 4.3.2. <i>Docking</i> molekul.....  | 27        |
| 4.4. Sintesis Senyawa.....  | 27        |
| 4.5. Uji kualitatif Senyawa Hasil Sintesis .....  | 29        |
| 4.5.1. Pemeriksaan Organoleptis.....  | 29        |
| 4.5.2. Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis .....   | 29        |

|                                     |  |           |
|-------------------------------------|--|-----------|
| 4.5.2.1.                            | Uji Kemurnian dengan Kromatografi Lapis Tipis .....              | 29        |
| 4.5.2.2.                            | Uji Kemurnian dengan Pemeriksaan Titik Lebur .....               | 31        |
| 4.5.3.                              | Konfirmasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis .....                 | 30        |
| 4.5.3.1.                            | Analisis dengan Spektrofotometer Inframerah .....                | 30        |
| 4.5.3.2.                            | Analisis Spektrometri <sup>1</sup> H-NMR .....                   | 30        |
| 4.6.                                | Prosedur Uji Aktivitas Sitotoksik dengan Metode BST .....        | 30        |
| 4.6.1.                              | Persiapan Air Laut .....   | 30        |
| 4.6.2.                              | Persiapan Hewan Coba .....                                       | 31        |
| 4.6.3.                              | Pembuatan Larutan Uji Senyawa Hasil Sintesis .....               | 31        |
| 4.6.4.                              | Pelaksanaan Uji Aktivitas Sitotoksik .....                       | 31        |
| 4.7.                                | Analisis Data .....  | 32        |
| 4.7.1.                              | Cara Perhitungan LC <sub>50</sub> .....                          | 32        |
| <b>BAB V HASIL PENGAMATAN .....</b> |  | <b>33</b> |
| 5.1.                                | Uji <i>In Silico</i> .....                                       | 33        |
| 5.1.1.                              | Struktur Senyawa .....   | 33        |
| 5.1.2.                              | Struktur Protein Reseptor .....                                  | 34        |
| 5.1.3.                              | Tempat Ikatan Ligan pada Reseptor .....                          | 34        |
| 5.1.4.                              | Nilai <i>Docking</i> .....                                       | 36        |
| 5.1.5.                              | Interaksi Ligan dengan Asam Amino .....                          | 36        |
| 5.2.                                | Hasil Sintesis Senyawa <i>N</i> -(fenilkarbamoil)asetamida ..... | 38        |
| 5.3.                                | Uji Kualitatif Senyawa Hasil Sintesis .....                      | 39        |
| 5.3.1.                              | Pemeriksaan Organoleptis .....                                   | 39        |
| 5.3.2.                              | Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis .....                       | 39        |
| 5.3.2.1.                            | Uji Kemurnian dengan Kromatografi                                |           |

|                            |   |           |
|----------------------------|---|-----------|
|                            | Lapis Tipis .....                                     | 39        |
| 5.3.2.2.                   | Uji Kemurnian dengan Pemeriksaan Jarak<br>Lebur ..... | 40        |
| 5.4.                       | Konfirmasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis .....      | 41        |
| 5.4.1.                     | Analisis dengan Spektrofotometri FT-IR.....           | 41        |
| 5.4.2.                     | Analisis Spektrometri <sup>1</sup> H-NMR.....         | 45        |
| 5.5.                       | Uji Aktivitas Sitotoksik dengan Metode BST .....      | 47        |
| 5.5.1.                     | Hasil Pengamatan Uji BST .....                        | 47        |
| 5.5.2.                     | Penentuan Harga LC <sub>50</sub> .....                | 49        |
| <b>BAB VI</b>              | <b>PEMBAHASAN .....</b>                               | <b>51</b> |
| <b>BAB VII</b>             | <b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                     | <b>59</b> |
| 7.1.                       | Kesimpulan.....                                       | 61        |
| 7.2.                       | Saran.....  | 61        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b> |   | <b>60</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>      |   | <b>65</b> |

**DAFTAR TABEL**

| <b>Tabel</b> |  | <b>Halaman</b> |
|--------------|--|----------------|
| Tabel 5.1    | Nilai doking terhadap reseptor 2YWP.....                               | 36             |
| Tabel 5.2    | Hasil peemeriksaan organoleptis senyawa hasil sintesis .....           | 39             |
| Tabel 5.3    | Rf noda kromatografi lapis tipis pada tiga eluen berbeda .....         | 39             |
| Tabel 5.4    | Hasil penentuan titik lebur dari senyawa hasil sintesis.....           | 40             |
| Tabel 5.5    | Karakteristik spektrum inframerah senyawa fenilurea .....              | 42             |
| Tabel 5.6    | Karakteristik spektrum inframerah senyawa hasil sintesis .....         | 44             |
| Tabel 5.7    | Karakteristik spektrum <sup>1</sup> H-NMR senyawa fenilurea .....      | 45             |
| Tabel 5.8    | Karakteristik spektrum <sup>1</sup> H-NMR senyawa hasil sintesis ..... | 47             |
| Tabel 5.9    | Presentase Larva yang Mati pada Pemberian hidroksiurea .....           | 48             |
| Tabel 5.10   | Presentase Larva yang Mati pada senyawa hasil sintesis .....           | 49             |
| Tabel 5.11   | Penentuan Harga LC <sub>50</sub> .....                                 | 50             |

## DAFTAR GAMBAR

| <b>Gambar</b> | <b>halaman</b>   |
|---------------|--|
| Gambar 1.1    | Senyawa turunan urea yang memiliki aktivitas sitotoksik.....4  |
| Gambar 1.2    | Rumus bangun <i>N</i> -(fenilkarbamoil)asetamida.....4   |
| Gambar 2.1    | Rumus bangun urea .....10  |
| Gambar 2.2    | Rumus bangun hidroksiurea .....11  |
| Gambar 2.3    | Rumus bangun fenilurea .....12   |
| Gambar 2.4    | Rumus bangun asetil klorida .....12  |
| Gambar 2.5    | Mekanisme reaksi <i>Schotten-Baumann</i> .....14   |
| Gambar 2.6    | <i>Artemia sp.</i> .....20   |
| Gambar 3.1    | Skema kerangka konseptual .....23  |
| Gambar 4.1    | Kerangka operasional penelitian .....25  |
| Gambar 4.2    | Struktur 2D <i>N</i> -(fenilkarbamoil)asetamida (Chemdraw2010) .....26   |
| Gambar 4.3    | Struktur 3D <i>N</i> -(fenilkarbamoil)asetamida (Chemdraw3D2010).....27  |
| Gambar 4.4    | Reaksi asilasi antara fenilurea dengan asetil klorida.....28   |
| Gambar 5.1    | Struktur 2D dan 3D <i>N</i> -(fenilkarbamoil)asetamida dan hidroksiurea (Chembiodraw Ultra 11).....33            |
| Gambar 5.2    | Reseptor <i>checkpoint kinase</i> 1 dengan kode 2YWP .....34   |
| Gambar 5.3    | Cavity pada reseptor <i>checkpoint kinase</i> 1 2YWP.....35  |
| Gambar 5.4    | Cavity 2 dari reseptor 2YWP ligan terikat .....36  |
| Gambar 5.5    | Gambar Ikatan hidrogen (biru) senyawa Hidroksiurea beserta jenis protein yang terikat pada saat proses docking : |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
|             | (a) gambar 3D dan (b) gambar 2D .....  | 37 |
| Gambar 5.6  | Gambar Ikatan hidrogen (biru) senyawa <i>N</i> -(fenilkarbamoil) asetamida beserta jenis protein yang terikat pada saat proses docking : (a) gambar 3D dan (b) gambar 2D ..... | 38 |
| Gambar 5.7  | Spektrum inframerah senyawa fenilurea dalam pelet KBr .....  | 41 |
| Gambar 5.8  | Spektrum inframerah senyawa hasil sintesis dalam pelet KBr .....   | 43 |
| Gambar 5.9  | Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa fenilurea .....  | 45 |
| Gambar 5.10 | Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis dalam pelarut DMSO .....  | 46 |





**DAFTAR SINGKATAN**

|      |   |
|------|---|
| BST  | = <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>          |
| CHK  | = <i>Checkpoint kinase</i>                    |
| DMSO | = Dimethyl sulfoxide                          |
| DNA  | = Deoxyribonucleic acid                       |
| KDR  | = Kinase insert domain receptor               |
| KLT  | = Kromatografi lapis tipis                    |
| MVD  | = Molegro virtual docker                      |
| NADH | = Nicotinamide adenine dinucleotide Hydrogen  |
| NMR  | = Nuclear Magnetic Resonance                  |
| RNA  | = Ribonucleic acid                            |
| SPSS | = Statistical package for the social sciences |
| WHO  | = World Health Organization                   |