

SINTESIS SENYAWA 1-(4-HEPTILBENZOIL-3-METILTIOUREA) DAN UJI SITOTOKSISITAS TERHADAP SEL T47D SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER

Ruswanto¹⁾, Asep Nugraha²⁾
S1 Farmasi STIKes BTH Tasikmalaya
E-mail : ruzhone@gmail.com
S1 Farmasi STIKes BTH Tasikmalaya
E-mail : nugraha_asep76@yahoo.co.id

ABSTRAK

Telah dilakukan sintesis senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) dari reaksi asilasi antara N-metiltiourea dengan 4-heptilbenzoil klorida dalam pelarut tetrahidrofur dengan modifikasi metode Schotten Baumann menggunakan refluks selama 8 jam dalam suasana basa. Persentase perolehan kembali hasil sintesis adalah 30,16 %. Kemurnian hasil sintesis ditunjukkan dengan adanya noda tunggal pada KLT dan jarak lebur yang sempit. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri Ultraviolet, spektrofotometri Infra Merah, dan spektrometri Resonansi Magent Inti Proton (RMI) yang menandakan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) sesuai dengan perkiraan. Uji sitotoksitas dilakukan dengan menggunakan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromid). Dari uji in vitro diperoleh IC₅₀ dari senyawa 1-(4-heptil benzoil-3-metiltiourea) terhadap sel T47D sebesar 27,9 µg/mL. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) memiliki potensi sebagai kandidat antikanker.

Kata kunci : sintesis, 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea), sitotoksitas, MTT.

ABSTRACT

It has been done the synthetics of 1-(4-heptylbenzoyl-3-methylthiourea) from an acylation reaction between N-methyl thiourea with 4-heptyl benzoyl chloride in tetrahydrofuran solvent which used modify method by Schotten Baumann with reflux for 8 hours under alkaline conditions. The percentage result of synthesis recovery was 30.16%. The purity of the synthesis results indicated the presence of a single stain on TLC and narrow melting range. The identification to the structure of the compounds which was synthesized by using ultraviolet spectrophotometry, Infra-Red spectrophotometric, and ¹H-NMR spectrometry, as expected, indicated that it synthesized the compound 1- (4-heptylbenzoyl-3-methylthiourea). The cytotoxicity test was performed by using MTT method. From the in vitro IC₅₀ of the compound obtained 1- (4-heptylbenzoyl-3-methyl thiourea) against T47D cells was 27,9 µg/ mL. The results showed that the 1- (4-heptylbenzoyl-3-methylthiourea) compound has potential as an anticancer candidate.

Keywords : Synthesis, 1- (4-heptyl-benzoyl-3-methylthiourea), cytotoxicity, MTT

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Menurut WHO, sebuah badan kesehatan dunia, kanker menempati urutan ke-2 penyakit yang mematikan di dunia setelah penyakit jantung. Diagnosis penyakit kanker di seluruh dunia diperkirakan sudah mencapai 12 juta penderita. Sedangkan kematian yang disebabkan oleh penyakit kanker secara global bisa mencapai tujuh juta. Penyakit ini diperkirakan akan meningkat dua kali

lipat dan lebih mematikan pada tahun 2030. Setiap tahun kasus dan kematian karena kanker meningkat satu persen. Angka ini meningkat lebih tajam, khususnya di negara Cina, Rusia, dan India (Haryanto, 2009).

Untuk pengobatan kanker, salah satu metoda yang umum digunakan adalah khemoterapi, yaitu dengan menggunakan obat-obat antikanker untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan sel kanker. Metode khemoterapi umumnya dapat menyebabkan beberapa efek

samping antara lain rambu trontok, mulut kering, diare, mual dan muntah, kehilangan nafsu makan dan kelelahan (Goldwein, 2006). Maka dari itu, masih diperlukan penelitian-penelitian dalam rangka untuk menemukan obat anti kanker baru yang lebih aktif, selektif dan efek samping seminimal mungkin dari berbagai sumber, salah satunya yaitu melalui sintesis obat kanker. Salah satu senyawa yang banyak diteliti dan disintesis adalah turunan tiourea. Tiourea merupakan salah satu senyawa yang berguna dalam penelitian-penelitian penemuan obat baru. Beberapa turunan tiourea memiliki aktivitas farmakologis yang poten sebagai antikanker (Karakus, 2009; Liu, 2010; Li, 2009; Nakisah, 2011; Manjula, 2009; Furuta, 2006; Lee, 2003; Pelin, 2010; Huan, 2009). Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan studi interaksi senyawa 1-(4-Heptilbenzoil-3-metiltiourea) terhadap reseptor *Ribonukleotida Reduktase* (RR) yang digunakan sebagai target antikanker. Dimana berdasarkan hasil studi interaksinya secara *in silico* diperoleh nilai *binding affinity* senyawa 1-(4-Heptilbenzoil-3-metiltiourea) sebesar -8.9567 kkal/mol yang jauh lebih rendah dibanding dengan senyawa pembanding Hidroksiurea yang nilai *binding affinity*-nya sebesar -5.26174 kkal/mol (Ruswanto, 2014).

2. METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan untuk sintesis senyawa diantaranya seperangkat alat sintesis terdiri dari, alat-alat gelas, magnetic stirrer, hot plate, rotary evaporator, corong Buchner, lampu UV 254 nm, chamber, oven, kertas saring, timbangan analitik, Electrothermal Melting Point 9100, Spektrofotometer UV-Visibel GENESYS 10 S, Spektrofotometer Infra merah 4200 Jasco, serta spektrometer $^1\text{H-NMR}$ Agilent 500 MHz. Sedangkan peralatan yang digunakan untuk uji sitotoksisitas diantaranya autoklaf, inkubator CO_2 (Heraeus cell), Laminar air flow cabinet (Labconco), ELISA reader (Bio rad benchmark), tabung conical steril (Nunclone), mikroplate 96 sumuran (Nunclone), neraca elektrik (Sartorius), mikropipet (Gilson), vortex (Genie),

mikroskop inverted (Olympus CKX41), dan kamera digital.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari bahan untuk sintesis senyawa dan uji sitotoksisitas. Bahan yang digunakan untuk sintesis senyawa meliputi *N*-metiltiourea p.a, 4-heptilbenzoil Klorida p.a, tetrahidrofuran p.a, trietilamin p.a, etanol p.a, metanol p.a, kloroform p.a, etil asetat p.a, n-heksan p.a, aseton p.a, natrium bikarbonat p.a, aquadest, silika gel 60 GF₂₅₄. Sedangkan bahan yang digunakan untuk uji sitotoksisitas meliputi *T47D cell line*, RPMI 1640 powder (GIBCO), media penumbuh mengandung *growth factor* 10% FBS (*Fetal Bovine Serum*), 0,5% fungison, 2% antibiotik penisilin dan streptomisin (GIBCO) dalam medium RPMI 1640, DMSO (Sigma), natrium bikarbonat p.a (Sigma), aquabidest, PBS (Sigma), larutan SDS (*Sodium Decocyl Sulphate*) 10% dalam HCl 0,01 N, dan alkohol teknis.

Sintesis Senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea)

Sebanyak 0,0172 mol *N*-metiltiourea dicampurkan dengan 20 mL pelarut Tetrahidrofuran di dalam labu alas datar 250 mL. Tambahkan 3 mL trietilamin sebagai katalis. Kemudian 4-heptilbenzoil klorida sebanyak 0,0086 mol dalam 15 mL tetrahidrofuran diteteskan menggunakan corong pisah kedalam campuran dalam labu alas datar sambil diaduk dengan menggunakan magnetic stirrer. Selanjutnya campuran direfluks selama 8 jam, setiap jam diuji dengan KLT menggunakan eluen metanol : kloroform 2 : 1. Proses refluks dihentikan apabila telah diperoleh bercak tunggal pada plat KLT. Hasil refluks diuapkan menggunakan rotary evaporator sampai pelarutnya habis menguap. Hasil yang telah didapat ditambah larutan Natrium bikarbonat jenuh sambil diaduk sampai tidak berbusa. Residu dicuci dengan 2 x 100 mL aquadest, setelah itu disaring dengan corong Buchner (Kesuma *et al*, 2009).

Rekrystalisasi Senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea)

Residu dimasukkan ke dalam gelas kimia yang berisi etanol p.a panas sedikit demi-sedikit sampai larut semua. Kemudian disaring segera dan filtrat ditempatkan dalam gelas kimia pada temperatur ruang sampai terbentuk kristal. Kristal yang terbentuk disaring dengan corong *Buchner*, kemudian dipindahkan dalam cawan uap yang telah diketahui beratnya, selanjutnya dikeringkan dalam oven, ditimbang, dan dihitung persentase hasilnya (Pudjono *et al*, 2002).

Uji Kemurnian Analisis dengan Kromatografi Lapis Tipis

Kristal yang diperoleh kemudian dilakukan uji kemurnian dengan metode KLT menggunakan fase gerak kloroform : etanol 9 : 1, N-heksan : etil asetat 5 : 2, kloroform : aseton : etanol 11 : 3 : 1, sedangkan fase diamnya digunakan silika gel 60 GF₂₅₄. Senyawa dielusi, kemudian dikeringkan lalu noda dilihat pada lampu UV 254 nm dan dihitung nilai R_f senyawa hasil sintesisnya kemudian dibandingkan dengan R_f senyawa induknya yaitu R_f N-metiltiourea.

Penetapan Jarak Lebur

Sebagian senyawa hasil reaksi digerus halus lalu dimasukkan ke dalam pipa kapiler dengan salah satu ujung yang tertutup sampai terisi ± 2 mm. Kemudian pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat *Electrothermal Melting Point* lalu diamati suhunya pada saat senyawa tersebut mulai melebur sampai seluruh senyawa tersebut melebur (Silverstein, 1998).

Karakterisasi Fisiko Kimia Senyawa Hasil Sintesis

Senyawa yang terbentuk selanjutnya dikarakterisasi dengan menggunakan spektroskopi UV, IR, dan H-NMR untuk mendapatkan informasi mengenai struktur molekul senyawa yang diperoleh.

Pembuatan larutan Uji

Sebanyak 5 mg senyawa uji ditimbang dan dilarutkan dalam 1000 µL DMSO (Dimetil Sulfoksida) dalam ependorf dan disimpan sebagai larutan stok. Kemudian dibuat variasi konsentrasi

yang telah ditentukan yaitu 50 µg/mL ; 25 µg/mL ; 12,5 µg/mL ; 6,25 µg/mL ; dan 3,125 µg/mL . Pembuatan larutan stok maupun seri kadar larutan untuk perlakuan dilakukan secara aseptis di dalam LAF (*Laminar Air Flow*) cabinet.

Uji Sitotoksitas MTT

Sel T47D disuspensikan dengan kepadatan 3×10^4 sel / sumuran sebanyak 100 µl kemudian sel dimasukkan pada mikroplate 96 sumuran berbeda diinkubasikan dalam inkubator CO₂ 5 % pada suhu 37°C selama 24 jam, sumuran-sumuran yang berisi suspensi sel tersebut ditambahkan 100 µl larutan uji yaitu senyawa dalam medium tiap sumuran sehingga diperoleh kadar akhir sampel dengan variasi konsentrasi tertentu (50 ; 25 ; 12,5 ; 6,25; 3,125) µg/mL tiap sumuran, sebagai kontrol digunakan sel tanpa penambahan larutan uji kemudian sel tersebut diinkubasikan pada inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C selama 24 jam dan pada akhir inkubasi medium masing-masing sumuran dibuang dan dicuci dengan PBS (*Phosphate Buffer Saline*), kemudian ditambahkan 100 µl media baru dan 10 µl MTT 5 mg/ml dalam PBS. Mikroplate diinkubasikan kembali selama 4 jam pada inkubator CO₂ 5% pada suhu 37°C. Sel hidup akan bereaksi dengan reagen MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazolium bromid) membentuk kristal formazan berwarna ungu dan untuk menghentikan reaksi antara sel dengan MTT serta melarutkan kristal formazan maka ditambahkan 100 µl SDS (*Sodium Dodecyl Sulphate*) 10% dalam 0,01 N HCl, diinkubasikan selama 24 jam pada suhu kamar dan serapan dibaca dengan menggunakan *ELISA reader* pada panjang gelombang 595 nm . (www.ccrc.farmasi.ugm.ac.id).

Analisis Data

Nilai % kematian yang terjadi karena pemberian senyawa uji untuk setiap variasi konsentrasi dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ kematian sel} = 100 - \frac{AP - AK}{AK - AMK} \times 100\%$$

Keterangan :

AP = Absorbansi Perlakuan

AK = Absorbansi Kontrol

AMK = Absorbansi Media Kontrol

Kemudian dibuat grafik hubungan antara konsentrasi terhadap % kematian sel kemudian cari persamaan regresi linier dari grafik tersebut selanjutnya hitung nilai IC_{50} . IC_{50} adalah kadar yang menyebabkan kematian 50% populasi sel T47D. IC_{50} dihitung dengan persamaan $y = a + bx$.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis Senyawa 1-(4-Heptilbenzoil-3-metiltiourea)

Sintesis senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) dilakukan melalui reaksi asilasi antara senyawa 4-heptilbenzoil klorida dengan senyawa N-metiltiourea menggunakan metode *Schotten Baumann*. Metode *Schotten Baumann* merupakan metode umum yang digunakan untuk sintesis senyawa amida dimana nukleofil amina direaksikan dengan benzoil klorida dalam suasana basa.

Pada proses sintesis digunakan N-metiltiourea sebanyak 0,0172 mol dan 4-heptilbenzoil klorida sebanyak 0,0086 mol lebih kecil dari mol N-metiltiourea. Hal ini bertujuan supaya 4-heptilbenzoil klorida bereaksi seluruhnya dengan N-metiltiourea hingga terbentuk senyawa target yaitu senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea). Selama reaksi akan dibebaskan HCl yang merupakan produk samping. Produk samping ini akan bereaksi dengan N-metiltiourea yang berlebih membentuk garam tiourea yang akan larut pada saat pencucian. Dari

proses rekristalisasi diperoleh hasil sintesis sebanyak 0,716 g dengan persentase perolehan kembali sebesar 30,16 %. Senyawa hasil sintesis berupa kristal ringan, berwarna putih, tidak berbau, tidak larut dalam air, etanol dingin dan metanol dingin tapi larut dalam etanol panas.

Uji Kemurnian

Uji kemurnian dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya senyawa pengotor pada senyawa hasil sintesis. Uji kemurnian dilakukan dengan penentuan jarak lebur dengan menggunakan alat *Electrothermal Melting Point* dan Kromatografi lapis Tipis (KLT) dengan fase diam silika gel GF 254, dan sebagai fase gerak digunakan 3 macam eluen dengan kepolaran yang berbeda-beda, yaitu campuran kloroform : etanol 9 : 1, N-heksan : etil asetat 5 : 2, dan kloroform : aseton : etanol 11 : 3 : 1. Sebagai pembanding digunakan senyawa metil tiourea. Uji kemurnian menggunakan KLT menunjukkan bahwa dengan tiga macam eluen yang memiliki kepolaran yang berbeda-beda baik senyawa hasil sintesis maupun pembanding menampakkan noda tunggal. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis telah murni secara KLT. Selain itu, dilihat dari nilai R_f yang dihasilkan dari KLT menunjukkan adanya perbedaan nilai R_f antara senyawa hasil sintesis dengan senyawa asalnya yaitu metil tiourea.

Tabel 1. Hasil Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis (4-Heptilbenzoil-3-metil tiourea) dan Senyawa Induk (N-metiltiourea) dengan KLT

No	Fase Gerak	R_f Senyawa Hasil Sintesis	R_f Senyawa Pembanding	Jumlah Noda
1	Kloroform : etanol (9:1)	0,89	0,33	1
2	N-heksan : etil asetat (5:2)	0,79	0,1	1
3	kloroform : aseton : etanol (11 : 3 : 1)	0,89	0,45	1

Penetapan Jarak Lebur

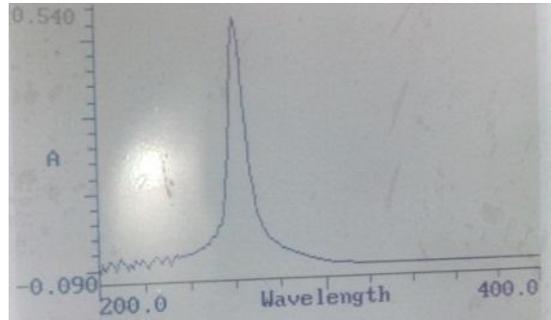
Penetapan jarak lebur dialkuakan dengan menggunakan alat *Electrothermal melting Point*. Berdasarkan hasil pengujian bahwa senyawa hasil sintesis dapat dikatakan telah murni karena memiliki jarak lebur kurang dari $2^{\circ}C$,

yaitu $81^{\circ}C-82^{\circ}C$. Semakin kecil rentang jarak lebur suatu senyawa menandakan bahwa senyawa tersebut telah murni. Semakin besar rentang jarak lebur suatu senyawa menandakan bahwa masih ada zat lain ataupun pengotor yang tercampur di dalamnya.

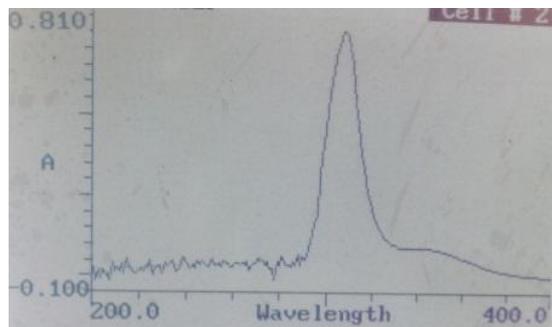
Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis Spektrofotometri UV

Karakterisasi struktur senyawa hasil sintesis dengan menggunakan spektrofotometri ultra violet bertujuan

untuk menentukan panjang gelombang maksimum dengan melihat pergeseran panjang gelombang dari senyawa hasil sintesis yang dibandingkan dengan senyawa asalnya yaitu N-metiltiourea.



Gambar 1. Spektrum UV N-metiltiourea ($\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ nm}$)



Gambar 2. Spektrum UV senyawa hasil sintesis ($\lambda_{\text{max}} = 306 \text{ nm}$)

Berdasarkan spektrum yang dihasilkan oleh spektrofotometer ultra-violet, senyawa hasil sintesis memiliki panjang gelombang maksimum 306 nm sedangkan senyawa N-metiltiourea yang merupakan senyawa asal memiliki panjang gelombang maksimum 268 nm. Panjang gelombang senyawa hasil sintesis lebih besar dibanding dengan N-metiltiourea. Hal tersebut disebabkan terjadi pergeseran batokromik, yaitu pergeseran panjang gelombang ke arah yang lebih besar. Pergeseran batokromik disebabkan karena adanya gugus ausokrom, yaitu gugus yang memiliki elektron bebas dalam hal ini adalah $-\text{NH}_2$ yang terikat pada gugus kromofor, yaitu $-\text{C}=\text{O}$ yang terikat pada gugus aromatik yang memiliki ikatan rangkap

terkonjugasi. Terikatnya gugus ausokrom pada gugus kromofor mengakibatkan terjadinya pergeseran serapan panjang gelombang menjadi lebih besar. Berdasarkan data hasil analisis tersebut dapat diperkirakan bahwa senyawa hasil sintesis telah terbentuk.

Spektroskopi Infra Merah

Untuk mendukung data dalam mengelucidasi struktur senyawa hasil sintesis, maka dilakukan analisis dengan instrumen lainnya, yaitu menggunakan spektrofotometri infra merah. Spektroskopi infra merah merupakan instrumen yang berguna untuk mengetahui gugus-gugus fungsi yang terdapat dalam suatu senyawa.

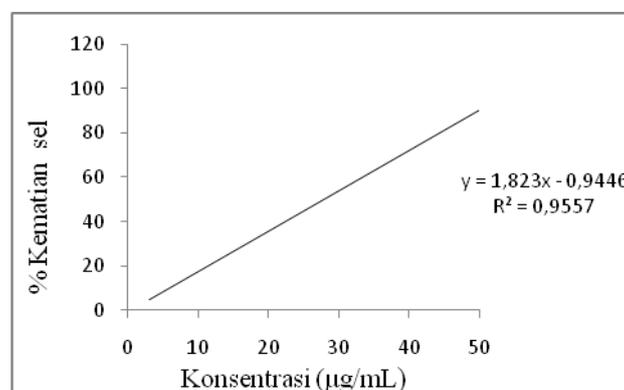
Pergeseran kimia (ppm)	Multiplicitas	Atom H dari gugus
0,868-0,896	Triplet	3 atom H dari gugus CH ₃ pada heptil
1,256-1,326	Multiplet	8 atom H dari CH ₂ pada heptil
1,615-1,644	Triplet	2 atom H dari CH ₂ pada heptil
2,643-2,674	Triplet	2 atom H dari CH ₂ pada heptil
3,582	Singlet	3 atom H dari CH ₃ alifatik
7,265-7,282	Duplet	2 atom H dari cincin aromatik disubstitusi
7,445-7,461	Duplet	2 atom H dari cincin aromatik disubstitusi
9,15	Singlet	1 atom H dari gugus -NH
10,191	Singlet	1 atom H dari gugus -NH

Berdasarkan data hasil analisis dengan spektroskopi H-NMR pada gambar 4 dan tabel 4.5, bahwa senyawa hasil sintesis mempunyai 24 atom H dengan posisi berbeda-beda yang ditandai dengan pergeseran kimia yang berbeda dan multiplicitas yang berbeda pula. Dari data hasil analisis dengan spektroskopi H-NMR, jumlah atom H tersebut sama dengan jumlah atom H yang terdapat pada struktur senyawa 1-(4-heptilbenzoi)-3-metiltiourea, yakni 24 atom H. Dengan demikian berdasarkan data hasil spektroskopi H-NMR, dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis telah terbentuk.

Uji Sitotoksitas Senyawa Hasil Sintesis dengan Metode MTT

Uji sitotoksitas senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan

metode MTT (3-(4,5-difeniltiazol-2-il)-2,5 difenil tetrazo-lium bromid). Metode ini dipilih karena memiliki ketepatan yang tinggi, mudah, cepat, sensitif dan akurat. Pada metode MTT ini, banyaknya garam formazan yang terbentuk menggambarkan banyaknya sel yang hidup karena garam formazan hanya terbentuk oleh enzim mitokondria yang berkaitan dengan proses pernapasan sel. Intensitas warna kristal formazan yang berwarna ungu selanjutnya dibaca absorbansinya menggunakan *ELISA reader*. Hasil pengukuran dengan menggunakan *ELISA reader* yang berupa absorbansi selanjutnya dikonversikan dalam % kematian sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase kematian sel T47D terus meningkat sebanding dengan kenaikan kadar senyawa hasil sintesis yang diberikan.



Gambar 5. Kurva % Kematian Sel Akibat Penambahan Senyawa Hasil Sintesis

Tabel 4. Hasil Uji In Vitro Senyawa Hasil Sintesis Terhadap Sel T47D

Konsentrasi (mg/mL)	% Kematian Sel T47D (%)
50	96
25	34
12,5	17
6,25	14
3,125	11
IC-50	27,9 mg/mL

Tabel 5. Hasil Uji In Vitro Hidroksiurea Terhadap Sel T47D

Konsentrasi (µg/ml)	% Kematian Sel T47D
150	26
75	17
37,5	11
18,75	6
9,375	11
IC₅₀	349 µg/mL

Berdasarkan tabel 4 dan tabel 5, kematian sel terbesar akibat penambahan senyawa hasil sintesis terdapat pada konsentrasi 50 µg/mL yaitu sebesar 96 % dan cenderung menurun bila konsentrasi senyawa hasil sintesis yang diberikan kecil. Sedangkan kematian sel terbesar akibat penambahan Hidroksiurea terjadi pada konsentrasi 150 µg/mL yaitu sebesar 26 %. Dari persamaan regresi liner yang diperoleh, didapatkan nilai IC₅₀ senyawa hasil sintesis sebesar 27,9 µg/mL, dan nilai IC₅₀ untuk Hidroksiurea yaitu sebesar 349 µg/mL.

Kriteria senyawa dikatakan memiliki potensi antikanker jika memiliki nilai IC₅₀ ≤ 30 µg/mL (Suffness and Pezzuto, 1990). Berdasarkan uji sitotoksitas yang telah dilakukan, bahwa senyawa hasil sintesis yaitu senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) berpotensi sebagai kandidat antikanker dan mempunyai aktivitas sitotoksik yang lebih baik terhadap sel T47D dengan nilai IC₅₀ sebesar 27,9 µg/mL dibandingkan dengan Hidroksiurea yang memiliki nilai IC₅₀ sebesar 349 µg/mL.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) dapat disintesis dengan mereaksikan senyawa N-metiltiourea dengan 4-heptil benzoil klorida melalui reaksi asilasi

menggunakan refluks selama 8 jam menggunakan modifikasi pelarut metode *Schotten-Baumann* sehingga diperoleh senyawa 1-(4-heptilbenzoil-3-metiltiourea) dengan persen perolehan kembali sebesar 30,16 %.

Berdasarkan uji sitotoksitas yang telah dilakukan menggunakan metode MTT assay, bahwa senyawa hasil sintesis berpotensi sebagai kandidat antikanker dan mempunyai aktivitas sitotoksik yang lebih baik terhadap sel T47D dengan nilai IC₅₀ sebesar 27,9 µg/mL dibandingkan dengan Hidroksiurea yang memiliki nilai IC₅₀ sebesar 349 µg/mL.

5. UCAPAN TERIMA KASIH.

Terimakasih kepada DIKTI yang telah membantu dalam masalah finansial

Terimakasih kepada pihak Laboratorium Pusat Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada yang telah membantu dalam proses penelitian.

Laboratorium Kimia Organik dan Kimia Fisika Institut Universitas Padjajaran Bandung yang telah membantu dalam proses penelitian

6. DAFTAR PUSTAKA

Furuta, T.; Sakai, T.; Senga, T.; Osawa, T.; Kubo, K.; Shimizu, T.; Suzuki, R.; Yoshino, T.; Endo, M.; Miwa, A. 2006. Identification of potent and selective inhibitors of PDGF receptor autophosphorylation. J.

- Med. Chem. 2006, 47(8), 2186-2192.
- Goldwein, J.W. & Vachani, C. 2006. *Chemotherapy: The basics*. Oncolink <http://www.oncolink.org/treatment/article>.
- Haryanto, Nia. 2009. *Mengenal, Mencegah, Mengatasi Silent Killer Kanker*. Jawa Tengah : Pustaka Widyamara.
<Http://www.crc.farmasi.ugm.ac.id>
- Huan-Qiu Li, Peng-Cheng Lv, Tao Yan and Hai-Liang Zhu. 2009. *Urea Derivatives as Anticancer Agents*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9, 471-480.
- Karakuş S, Küçükgülzel ŞG, Küçükgülzel İ, De Clercq E, Pannecouque C, Andrei G, Snoeck R, Şahin F, Bayrak Ö F., 2009, *Synthesis, antiviral and anticancer activity of some novel thioureas derived from N-(4-nitro-2-phenoxy phenyl)-methanesulfonamide*. *Eur J Med Chem*; 44(9): 3591-3595.
- Kesuma, Dini., Harry Santosa. 2009. *Sintesis Senyawa 2,4-diklorobenzoilthiourea dari 2,4-diklorobenzoil klorida dan Thiourea Sebagai Calon Obat Central Nervous System Depressant Melalui Proses Refluks*. *Seminar Nasional Teknik Kimia Indonesia*, SNTKI 2009.
- Lee, J.; Lee, J.; Kang, M.; Shin, M.; Kim, J.M.; Kang, S.U.; Lim, J.O.; Choi, H.K.; Suh, Y.G.; Park, H.G. 2003. *N-(3-Acyloxy-2-benzylpropyl)-N-(4-(methylsulfonylamino)benzyl)thiourea analogues: novel potent and high affinity antagonists and partial antagonists of the vanilloid receptor*. *J. Med. Chem.* 46(14), 3116-3126.
- Liu J, Song B, Fan H, Bhadury PS, Wan W, Yang S, Xu W, Wu J, Jin L, Wei X, Hu D, Zeng S., 2010, *Synthesis and in vitro study of pseudo-peptide thioureas containing α -amino phosphonate moiety as potential antitumor agents*. *Eur J Med Chem* ; 45(11): 5108-5112.
- Li HQ, Lv PC, Yan T, Zhu HL., 2009, *Urea/Thiourea derivatives as anticancer agents*, *Anticancer Agents Med Chem*, China.
- M.A.Nakisah, J. W. Tan, and Y.Mohd Shukri, 2011, *Anti-Cancer Activities of Several Synthetic Carbonylthiourea Compounds on MCF-7 Cells*, UMTAS, Malaysia.
- Manjula, S.N., Noolvi, N.M., Parihar, K.V., Reddy, S.A.M., Ramani, V. & Gadad, A.K. 2009. *Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents*. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44: 2923–2929
- Pelin Çıkla, Ş. Güniz Küçükgülzel, İlkey Küçükgülzel, Sevim Rolla, Erik De Clercq, Christophe Pannecouque, Graciela Andre, Robert Snoeck, Fikretin Şahi, Ömer Faruk Bayra. 2010. *Synthesis and evaluation of antiviral, antitubercular and anticancer activities of some novel thioureas derived from 4-aminobenzohydrazide hydrazones*. *Marmara Pharmaceutical Journal* 14: 13-20.
- Ruswanto, et al. 2014. *Molecular Docking Of 1-Benzoyl-3-Methyl thiourea Derivatives As Ribonucleotide Reductase Inhibitors*. 18-19 September 2014, Bandung, Indonesia.
- Suffness M, Pezzuto J.M. 1990. *Assays related to cancer drug discovery*. In: *Hostettmann, K.(Ed). Methods in Plant Biochemistry: Assays for Bioactivity*, vol. 6. Academic Press, London, 71-133
- Pudjono, et al. 2002. *Sintesis Dibenzoil Resorsinol dari Benzoil Klorida dan Resorsinol melalui Modifikasi Metode Schotten-Baumann*. *Sigma*, Vol.5 No. 1 : 61-68.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., and Morrill, T.C. 1981. *Spectrometric Identification of Organic Compound*. 4th Ed. New York: John Wiley and Sons Inc. Hal 95 ; 181-189 ; 305.