



Sintesis, Karakterisasi dan Penambatan Molekul Bis-2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide-Iron (III) Sebagai Kandidat Anti Kanker

Ruswanto^{1*}, Winda Trisna W¹, Richa Mardianingrum², Mufti Rizqia Nurlatifah¹

1 Program Studi Farmasi, STIKes BTH, Tasikmalaya, Indonesia

2 Program Studi Farmasi, Universitas Perjuangan, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: ruswanto@stikes-bth.ac.id

Abstract

Background: In drug discovery research and development, modification of an organic compound with metal can increase pharmacological activity. **Objective:** To synthesize, characterize the Bis-2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide-Iron (III) complex compound and its interaction with the Ribonucleotide Reductase target receptor. **Objective:** To synthesize, characterize the Bis-2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide-Iron (III) complex compound and its interaction with the Ribonucleotide Reductase target receptor. **Methods:** Synthesis by reflux method with heating, characterization with HSM, UV-vis, FT-IR and MS. Docking was carried out to test the interaction at the ribonucleotide reductase receptor. **Results:** The weight of the synthetic compound produced was 291.5 mg. Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide)-Iron(III) complex compounds can interact with Ribonucleotide Reductase receptors and are predicted to have better activity than 2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide compounds with a value of Gibbs free energy (ΔG)/binding affinity - 6.67 kcal/mol and the value of the inhibition constant is 12.85 μM . **Conclusion:** Bis-2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide-Iron (III) complex is predicted to be used as an anticancer candidate.

Keywords: anticancer, docking, ribonucleotide reductase, synthesis, thiourea

Abstrak

Pendahuluan: Dalam penelitian penemuan dan pengembangan obat, modifikasi suatu senyawa organik dengan logam dapat meningkatkan aktivitas farmakologi. **Tujuan:** Untuk menyintesis, karakterisasi senyawa kompleks Bis-2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide-Iron (Iii) serta interaksinya dengan reseptor target Ribonukleotida Reduktase. **Metode:** Sintesis dengan metode refluks dengan pemanasan, karakterisasi dengan HSM, UV-vis, FT-IR dan MS. Docking dilakukan untuk menguji interaksi pada reseptor ribonukleotida redutase. **Hasil:** Berat senyawa sintesis yang dihasilkan adalah 291,5 mg. Senyawa kompleks Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide)-Iron(III) dapat berinteraksi dengan reseptor Ribonukleotida Reduktase dan diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik daripada senyawa 2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide dengan nilai energi bebas Gibbs (ΔG)/binding affinity -6,67 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi 12,85 μM . **Kesimpulan:** Senyawa kompleks Bis-2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiopl)-Benzamide-Iron (III) diprediksi dapat digunakan sebagai kandidat antikanker.

Kata kunci: anti kanker, penambatan, ribonukleotida reduktase, sintesis, thiourea.

PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai oleh pembentukan sel abnormal yang tidak terkendali dan menyebar. Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara, sedangkan di Asia urutan ke 23. Satu dari 5 pria dan satu dari 6 wanita di seluruh dunia menderita kanker selama masa hidup mereka, dan satu dari 8 pria dan satu dari 11 wanita meninggal dari penyakit tersebut. Di seluruh dunia, total jumlah orang yang dalam lima tahun diagnosis kanker, yang disebut prevalensi 5 tahun, diperkirakan 43,8 juta (*American Cancer Society*, 2018; Kementerian Kesehatan RI, 2019; WHO, 2018).

Kemoterapi merupakan salah satu penatalaksanaan penyakit kanker. Namun karena mempunyai efek samping yang berbahaya, maka masih diperlukan penelitian agar ditemukan obat anti kanker yang memiliki efek samping seminimal mungkin yang lebih selektif dan aktif. Turunan tiourea biasanya banyak diteliti dan disintesis. Karena beberapa turunan tiourea memiliki efek anti kanker (Ruswanto dan Nugraha, 2015).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian *Molecular Docking* dari *1-Benzoyl-3-Methylthiourea* sebagai kandidat anti kanker dan uji adsorpsi, distribusi serta toksisitasnya. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa *1-Benzoyl-3-Methylthiourea* memiliki energi ikatan lebih baik dari pembanding yaitu *hydroxyurea* yang merupakan inhibitor *Ribonukleotida Reduktasi* (RR) pertama yang dipelajari secara luas. Dan dari prediksi adsorpsi dan distribusinya menunjukkan hasil baik dan beberapa turunan memiliki toksisitas yang rendah. (Ruswanto *et al.*, 2017)

Menurut Ruswanto *et al.*, (2017) senyawa *1-benzoyl-3-methylthiourea* memiliki 14 turunan, dan beberapa senyawa memiliki aktivitas yang baik. Salah satu senyawa turunannya yaitu *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide*. Namun memiliki kekurangan yaitu rendahnya lipofilisitas dan permeabilitas.

Berdasarkan latar belakang maka dapat dilakukan pengembangan molekul dengan modifikasi menjadi senyawa kompleks *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide* dengan logam Fe(III), kemudian hasil sintesis dikarakterisasi dengan jarak lebur, spektrofotometri UV-Vis, Spektrofotometri infra merah, spektrometri massa dan studi interaksi senyawa kompleks dengan reseptor *Ribonukleotida Reduktase* (RR).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benza mide*, etanol p.a, FeCl₃.6H₂O p.a, Dimetilsulfoxida (DMSO), struktur ligan alami, struktur ligan *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide*, struktur ligan kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)*, reseptor ribonucleotide reductase (Kode .pdb 2EUD).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain timbangan analitik, kaca arloji, gelas ukur, seperangkat alat refluks, *magnetic stirrer* (Polygon Spin Bar-Type Z), *hot plate* (Thermo SP88857105 Cimarec), gelas kimia (pyrex), corong pisah (pyrex), oven, *Hot Stage Microscope*, spatula, Spektrofotometer UV-Vis Agilent, *Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer*, Spektrometri massa *by high-resolution mass spectrometry* (Waters Corp., Milford, MA, USA). Peralatan yang digunakan untuk studi *in silico* diantaranya perangkat keras berupa Laptop ASUS dengan spesifikasi Intel Core i3-4005U, 1.7GHz RAM 4GB, perangkat lunak yang digunakan adalah Chemdraw Professional 15.1, MarvinSketch 5.2, AutodockTools-1.5.6, Discovery Studio Version 16.1. dan PreADMET.

Metode

Sintesis Senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)*

Senyawa *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide* ditimbang sebanyak 250 mg (1,0941 mmol) dan dilarutkan dalam etanol 30 ml. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ditimbang sebanyak 147,2 mg (0,5471 mmol) dan dilarutkan dalam 10 ml etanol dalam corong pisah. Kemudian diteteskan sedikit demi sedikit ke dalam larutan senyawa *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide* dengan pengadukan konstan dan pemanasan rendah. Kemudian dilakukan refluks pada suhu 75°C dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* selama 7 jam. Hasil refluks kemudian dipindahkan ke dalam gelas kimia 100 mL dan ditutup aluminium foil yang diberi lubang sedikit. (Ruswanto *et al.*, 2018).

Uji Kemurnian

Penentuan jarak titik lebur dilakukan menggunakan *Hot Stage Microscope*. Sampel diletakkan di atas *hot stage*, kemudian temperatur secara bertahap dinaikkan dengan kecepatan konstan. Proses peleburan diamati di mikroskop polarisasi. (Zaini *et al.*, 2010).

Identifikasi dan Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis

Identifikasi dan karakterisasi senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan metode Spektrofotometri UV-Vis, Spektrofotometri Infra Merah dan Spektrometri Massa.

Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan *software AutodockTools-1.5.6* antara ligan dengan enzim ribonukleotida reduktase. Pada proses ini terdapat beberapa tahapan yaitu preparasi ligan, preparasi reseptor, analisis reseptor target, validasi metode *docking*, *docking* ligan uji

terhadap reseptor target, analisis hasil *docking* dan uji PreADMET.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis Senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)*

Sintesis senyawa kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)* dilakukan dengan metode refluks, menghasilkan senyawa sebanyak 291,5 mg, berbentuk serbuk berwarna coklat, tidak berbau, dan larut dalam etanol (Mardianingrum *et al.*, 2020).

Uji Kemurnian

Penentuan titik lebur ini bertujuan untuk memastikan bahwa senyawa yang terbentuk adalah senyawa baru. Senyawa dikatakan murni jika senyawa mulai melebur sampai benar-benar melebur memiliki jarak $\leq 2^\circ\text{C}$ (Ruswanto *et al.*, 2019). Penentuan titik lebur ini menggunakan alat *Hot Stage Microscopy*. Berdasarkan uji ini diperoleh data uji kemurnian seperti pada **Tabel 1**.

Uji Kemurnian

Penentuan titik lebur ini bertujuan untuk memastikan bahwa senyawa yang terbentuk adalah senyawa baru.

Berdasarkan tabel berikut dapat dilihat bahwa jarak lebur dari senyawa sebelum dan sesudah sintesis memiliki titik yang berbeda. Maka dari itu dapat dikatakan bahwa senyawa yang terbentuk adalah senyawa baru dan merupakan senyawa murni karena memiliki jarak titik lebur $\leq 2^\circ\text{C}$ dari mulai melebur sampai benar-benar melebur.

Identifikasi dan Karakterisasi Senyawa Hasil Sintesis

Senyawa hasil sintesis yaitu *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)* kemudian dilakukan identifikasi dan karakterisasi, dengan menggunakan metode Spektrofotometri UV-Vis, Spektrofotometri Infra Merah dan Spektrometri Massa.

Identifikasi dan karakterisasi pertama adalah metode Spektrofotometri UV-Vis. Dari spektrofotometri UV-Vis ini didapat perbedaan panjang gelombang maksimal senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)* yaitu 261,0967 nm. Panjang gelombang ini dibandingkan dengan senyawa ligan *2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide* yaitu 281,41 nm.

Panjang gelombang maksimal senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* dibandingkan dengan senyawa *2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide* menunjukkan pergeseran hipsokromik. Pergeseran hipsokromik adalah pergeseran ke energi yang lebih tinggi atau menuju panjang gelombang yang lebih kecil. Pergeseran panjang gelombang maksimum tersebut dipengaruhi oleh faktor pelarut dan karena adanya transfer muatan dari ligan ke logam. (Yualanda *et al.*, 2018; Ningtyas dan Martak, 2016; Sari *et al.*, 2017)

Identifikasi dan karakterisasi yang kedua menggunakan metode spektrofotometri infra merah. Karakterisasi ini bertujuan untuk mengetahui adanya gugus fungsi dalam senyawa kompleks dan dapat membantu untuk memprediksi struktur senyawa kompleks. (Ningtyas dan Martak, 2016).

Pada data spektra inframerah pada **Tabel 2**, serapan vibrasi C=C aromatik secara teoritis dapat terjadi pada bilangan gelombang 1400-1600 cm^{-1} . Pada senyawa pembanding muncul pada bilangan gelombang 1439 cm^{-1} . Sedangkan pada senyawa kompleks muncul pada 1466 cm^{-1} . Serapan vibrasi pada daerah 1332 cm^{-1} merupakan serapan vibrasi ulur dari ikatan C-N, hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa serapan vibrasi ikatan C-N berada pada rentang daerah bilangan gelombang 1350-1000 cm^{-1} . Pada daerah bilangan gelombang 3000-2850 cm^{-1} terdapat vibrasi gugus C-H, dan terdeteksi pada bilangan gelombang

2924 cm^{-1} (Rohman, 2014). Serapan vibrasi logam dengan gugus O dari ligan akan muncul pada bilangan gelombang 600-400 cm^{-1} (Akhrorov *et al.*, 2017). Hasil analisis serapan vibrasi Fe-O dari senyawa kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* muncul pada daerah 466,9 cm^{-1} . Menurut Renuka dan Gayathri pada (2018), serapan vibrasi dari Fe-Cl dapat terjadi pada rentang bilangan gelombang 383-338 cm^{-1} . Hasil analisis serapan vibrasi Fe-Cl ada pada bilangan gelombang 373,7 cm^{-1} . Adanya pergeseran bilangan gelombang ikatan Fe-O dan Fe-Cl menandakan bahwa senyawa kompleks yang disintesis telah terbentuk. Kemudian identifikasi dan karakterisasi selanjutnya adalah menggunakan Spektrometri Massa (*Mass Spectrometry*).

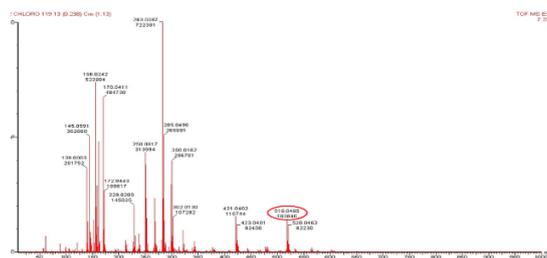
Menurut Darmapatni *et al.*, (2016) spektrometri Massa diperlukan untuk identifikasi senyawa sebagai penentu bobot molekul. Spektrum massa seperti yang terlihat pada **Gambar 1**.

Tabel 1. Hasil Uji Kemurnian

No.	Senyawa	Mulai melebur (°C)	Benar-benar melebur (°C)
1.	<i>2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide</i>	228	230
		230	232
		228	230
		Rata-rata	228,67
	Standar Deviasi	1,1547	1,1547
2.	<i>Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)</i>	186	188
		187	189
		188	189
		Rata-rata	187
	Standar Deviasi	1	0,5775

Tabel 2. Serapan gugus fungsi ligan *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide* dan kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)*

No	Gugus	u (cm ⁻¹)	
		<i>2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide</i>	<i>Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)</i>
1.	C=C aromatis	1439	1466
2.	C-N	1324	1332
3.	C-H	2967	2924
4.	Fe-O	-	466,9
5.	Fe-Cl	-	373,7



Berat molekul dari senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* adalah 513,24, menurut perhitungan menggunakan boot masing-masing atom. Berat molekul dari kompleks ini dibandingkan dengan berat molekul yang terlihat dalam spektrum spektrometri massa. Berdasarkan data spektrum di atas, dapat dilihat bahwa kompleks memiliki nilai *m/z* sebesar 518,04. Sehingga dapat dikatakan bahwa hasil dari sintesis telah terbentuk, yaitu senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)*.

Molecular Docking

Preparasi Ligan dan Reseptor

Preparasi ligan dilakukan dengan membuat struktur senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* menggunakan software *ChemDraw Ultra 12.0*. Ligan dilakukan optimasi terlebih dahulu dalam software *Marvin Sketch 20.10*, dengan meng-copy-kan struktur ligan kemudian diprotonasi pada pH 7,4 agar disesuaikan dengan pH dalam darah dan tubuh manusia. Kemudian senyawa yang telah diprotonasi tersebut dilakukan *conformation*. Hal ini dilakukan untuk memperoleh posisi yang paling stabil untuk berinteraksi dengan reseptor. Pada proses ini didapatkan konformasi 3D yang mempunyai energi bebas yang optimal, lalu disimpan dalam format *pdb* untuk selanjutnya dilakukan proses *docking*.

Preparasi reseptor dilakukan dengan mengunduh reseptor kanker pada *website* Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Reseptor yang diunduh memiliki kode 2EUD yaitu kode untuk reseptor *Ribonukleotida Reduktase*.

Reseptor yang telah diunduh dilakukan optimasi untuk menghilangkan molekul non standar, yaitu molekul air yang ikut terunduh. Penghilangan molekul non standar ini bertujuan agar nantinya reseptor tepat menambat ligan uji. Proses ini dilakukan pada software *AutoDockTools-1.5.6*.

kemudian reseptor dilakukan optimasi selanjutnya yaitu penambahan atom hidrogen. Penambahan atom hidrogen penting untuk interaksi ligan dengan reseptor. (Saleh, 2015; Ruswanto et al., 2020).

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan untuk melihat metode yang digunakan valid atau tidak. Validasi metode ini dilakukan dengan men-*docking* kembali reseptor kanker yang diunduh dari Protein Data Bank yang memiliki kode 2EUD. Parameter yang digunakan dalam validasi metode ini adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yaitu pengukuran dua pose yang membandingkan struktur eksperimental dengan ligan yang akan di-*docking*-kan. Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 2,0 Å. Data hasil validasi *docking* terdapat pada **Tabel 3**.

Dari **Tabel 3** dapat dilihat bahwa kode PDB 2EUD dikatakan valid karena memiliki nilai RMSD kurang dari atau sama dengan 2,0 Å, yaitu 1,25 Å. Sehingga metode ini dapat dipercaya untuk digunakan *docking* terhadap ligan uji.

Analisis Reseptor Target

Analisis reseptor target digunakan untuk melihat struktur 3D protein hasil kristalografi X-ray atau NMR, melalui plot Ramachandran sehingga dapat diketahui kualitas dari struktur protein tersebut. Plot Ramachandran adalah visualisasi dengan melihat plot residu non glisin yang terletak pada *most favored region* dan *disallow region*. Jika jumlah residu non-glisin pada daerah *most favored region* yang lebih besar dari 50% dan pada *disallow region* lebih kecil dari 15% maka dapat dikatakan struktur protein tersebut baik. (Amelia, 2019).

Hasil yang diperoleh nilai plot residu pada *most favoured regions* sebesar 88,8% dan *dissallowed regions* sebesar 0,5%, sehingga dapat dinyatakan bahwa reseptor target *Ribonukleotida Reduktase* yang memiliki PDB kode 2EUD memiliki struktur protein yang baik.

Docking Ligan Uji terhadap Reseptor Target

Proses docking dilakukan menggunakan *software AutoDockTools-1.5.6*. penggunaan *Grid Box* pada proses *docking* ligan uji ini disesuaikan dengan *Grid Box* yang digunakan saat *docking* ligan alami agar ligan uji dapat berinteraksi pada daerah di dalam reseptor. *Grid box center* yang digunakan yaitu x: 24,165; y: 54,022; z: 15,925 dan *number of point in -x, y, z dimension* masing-masing yaitu sebesar 40 dengan spacing (angstrom) yaitu sebesar 0.375. Hasil dari proses *docking* ini berupa nilai energi bebas Gibbs (ΔG)/*binding affinity* dan *Inhibition Constant* (K_i).

Dari **Tabel 4** dapat dilihat bahwa senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)* memiliki nilai energi bebas Gibbs (ΔG)/*binding affinity* (-6,67 kcal/mol) dan nilai konstanta inhibisi (12,85 μM), yaitu lebih rendah jika dibandingkan dengan senyawa pembandingnya *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide* yang memiliki nilai energi bebas Gibbs (ΔG)/*binding affinity* (-5,70 kcal/mol) dan nilai konstanta inhibisi (65,95 μM). Dari perolehan nilai energi bebas Gibbs (ΔG)/*binding affinity* dan nilai konstanta inhibisi tersebut maka dapat diprediksi senyawa kompleks memiliki afinitas lebih baik daripada senyawa sebelum kompleks, sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)* memiliki interaksi yang lebih baik dan stabil dibanding senyawa pembandingnya *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide*.

Visualisasi Hasil Docking

Proses visualisasi hasil ini menggunakan *software Discovery Studio 2020*. Proses ini dilakukan untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor.

Interaksi senyawa kompleks dengan residu-residu asam amino melalui ikatan hidrofobik dan ikatan hidrogen. Dapat dilihat pada **Tabel 5** dapat dilihat bahwa ikatan hidrofobik pada senyawa kompleks berinteraksi dengan 15 asam amino yaitu Ser217, Ala296, Lys292, Cys218, Gly246, Ala201, Thr608, Thr611, Pro203, Ser610, Tyr155, Asn291, Pro607, Tyr741 dan Tyr742. Ikatan hidrogen pada senyawa kompleks berinteraksi dengan satu asam amino saja yaitu Arg293.

Prediksi ADME dan Toksisitas

Pengujian ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi) dan toksisitas dilakukan terhadap senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)*. Pengujian ini dimaksudkan untuk mengetahui profil farmakokinetik dari senyawa kompleks dan untuk melihat keamanannya, karena selain harus mempunyai khasiat, suatu obat juga harus terjamin keamanannya. Pengujian ADME dan Toksisitas dilakukan menggunakan *website* PreADMET yang dapat diakses di <https://preadmet.bmdrc.kr/>.

Parameter yang digunakan antara lain HIA (*Human Intestinal Absorption*) untuk melihat absorpsi, sel Caco2 untuk melihat permeabilitas dan *Protein Plasma Binding* untuk melihat distribusi obat. Sedangkan untuk melihat toksisitas yaitu *ames test*. **Tabel 6** adalah hasil prediksi ADME dan toksisitas.

Berdasarkan prediksi ADME diatas, nilai HIA senyawa *2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide* adalah 94,006246% dan nilai HIA senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)* adalah 97,746968%. Nilai HIA pada semua



senyawa berada pada rentang 70-100%, artinya senyawa sebelum dan sesudah kompleks dapat terabsorpsi dengan baik. Namun nilai HIA dari senyawa kompleks lebih besar dibandingkan dengan senyawa sebelum kompleks sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa kompleks memiliki absorpsi yang lebih baik dibandingkan senyawa sebelum kompleks.

Berdasarkan tabel hasil, dapat dilihat bahwa nilai Caco-2 senyawa sebelum kompleks maupun senyawa kompleks berada pada rentang 4-70 nm/sec sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa 2-Chloro-N-

(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide dan senyawa Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III) memiliki permeabilitas sedang.

Nilai plasma protein binding (PPB) dari senyawa 2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide adalah 77,903676% dan senyawa Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III) memiliki nilai 26,464793%. Senyawa kompleks maupun senyawa sebelum kompleks memiliki nilai plasma protein binding (PPB) <90%, artinya menunjukkan keterikatan yang lemah dengan protein plasma.

Tabel 3. Hasil Validasi Metode *Docking*

Kode	Grid Box			RMSD	Binding Affinity
PDB	x	y	Z	(Å)	(kcal/mol)
2EUD	24,165	54,022	15,925	1,25	-7,59

Tabel 4. Rekapitulasi Hasil *Docking*

Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition constant (µM)
Ligan alami	-7,59	1,26
2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide	-5,70	65,95
Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)	-6,67	12,85

Tabel 5. Interaksi Antara Ligan dengan Residu Asam Amino pada Reseptor

Senyawa	Ikatan Hidrofobik	Ikatan Hidrogen
Ligan alami	Ala245, Ala201, Ala296, Lys292, Met606, Leu445, Pro607, Pro203, Phe 206, Gly247, Leu247 dan Cys428	Asn291, Gly246, Thr608, Ala609, Thr611, Ser610, Ser202, Ser217 dan Cys 218
<i>2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide</i>	Pro607, Met606, His200, Ser447, Arg293, Ala446, Ala201, Leu445, Pro203, Ser217	Ser202
<i>Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)</i>	Ser217, Ala296, Lys292, Cys218, Gly246, Ala201, Thr608, Thr611, Pro203, Ser610, Tyr155, Asn291, Pro607, Tyr741 dan Tyr742	Arg293

Tabel 6. Prediksi ADME dan Toksisitas

Senyawa	Absorpsi		Distribusi	Toksisitas
	HIA (%)	Caco2 (nm/sec)	PPB (%)	Ames Test
<i>2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide</i>	94,006246	29,6163	77,903676	mutagen
<i>Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamothioyl)-Benzamide)-Iron(III)</i>	97,746968	4,61256	26,464793	mutagen

Klasifikasi: HIA(%) 0-20= tidak diabsorpsi dengan baik, 20-70= cukup terabsorpsi, 70-100= terabsorpsi dengan baik; Caco-2(nm/sec) <4= permeabilitas rendah, 4-70= permeabilitas sedang, >70= permeabilitas tinggi; PPB(%) >90= terikat kuat, <90= terikat lemah (Nursamsiar, 2016).



Sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa sebelum kompleks dan senyawa kompleks dapat berdistribusi dengan baik. Nilai *Protein Plasma Binding* (PPB) dari senyawa kompleks lebih rendah daripada senyawa pembandingnya, menunjukkan bahwa senyawa kompleks yaitu senyawa *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* dapat terdistribusi lebih baik daripada senyawa sebelum kompleks yaitu *2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide*.

Dari hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa kompleks maupun pembandingnya memiliki sifat mutagen. Menurut Kurniasari pada tahun 2017, dengan penggunaan dosis yang sesuai, maka senyawa ini masih dapat digunakan sebagai calon obat meskipun bersifat mutagen.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa senyawa *2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide* dapat dilakukan sintesis dengan direaksikan pada $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ menghasilkan senyawa kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)*. Hasil dari sintesis didapat sebanyak 291,5 mg (103,8%).

Berdasarkan molecular docking atau penambatan molekul yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* diprediksi dapat berinteraksi dengan reseptor Ribonukleotida Reduktase. Senyawa kompleks *Bis-(2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide)-Iron(III)* diprediksi memiliki aktivitas absorpsi dan distribusi yang lebih baik daripada *2-Chloro-N-(Methylcarbamoithiyl)-Benzamide*, permeabilitas sedang, dan bersifat mutagen namun masih dapat digunakan sebagai calon obat dengan penggunaan dosis yang sesuai.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ucapkan terima kasih kepada Kemendikbudristek atas Hibah Riset Dasar Tahun 2021..

DAFTAR PUSTAKA

- Akhrorov, A. Y., Kuznetsova, E. S., Aksenov, S. M., Berdonosov, P. S., Kuznetsov, A. N., & Dolgikh, V. A. 2017. Synthesis and crystal structure of $\text{Fe}[(\text{Te}1.5\text{Se}0.5)\text{O}_5]\text{Cl}$, the first iron compound with selenate(IV) and tellurate(IV) groups. *Solid State Sciences*, 74(Iv), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2017.10.004>
- American Cancer Society. 2018. *Cancer Facts & Figures*, American Cancer Society Inc.
- Darmapatni, K. A. G., Basori, A., & Suaniti, N. M. 2016. Pengembangan Metode Gc-MS Untuk Penetapan Kadar Acetaminophen Pada Spesimen Rambut Manusia. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 18(3), 1–13.
- Kementrian Kesehatan RI. 2019. Hari Kanker Sedunia 2019. <https://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kankersedunia> [diakses tanggal 25 Desember 2019].
- Mardianingrum, R., Susanti, Ruswanto, R. 2020. *Bis(N-(3-chlorobenzoyl)isonico-tinohy-drazide) iron (III) Complex*. *Molbank* 2020, 2020, M1101. <https://doi.org/10.3390/M1101>.
- Ningtyas, A. P., & Martak, F. 2013. Sintesis dan Uji Toksisitas Kompleks Kobalt(II) dengan Ligan (6E)-(N2)-((E)-2-(6-aminopiridin-2-ilimino)-1,2-difeniletildin)piridin-2,6-diamina. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Renuka, M. K., & Gayathri, V. 2018. UV/solar light induced photocatalytic degradation of phenols and dyes by

- Fe(PS-BBP)Cl₃. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 353, 477–487. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2017.12.012>.
- Rohman. 2014. Spektroskopi Inframerah dan Kemometrika untuk Analisis Farmasi. Yogyakarta: Pustaka Pelajar
- Ruswanto *et al.* 2017. Molecular docking of 1-benzoyl-3-methylthiourea as anti cancer candidate and its absorption, distribution, and toxicity prediction, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(5), pp. 680–684.
- Ruswanto and Nugraha, A. 2015. Sintesis Senyawa 1-(4-Hephtilbenzoil-3-Metiltiourea) Dan Uji Sitotoksitas Terhadap Sel T47d Sebagai Kandidat Antikanker', 14, pp. 145–153.
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. 2018. Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>.
- Ruswanto R., Mardianingrum R., Siswandono S., Kesuma D. 2020. Reverse docking, molecular docking, absorption, distribution, and toxicity prediction of artemisinin as an anti-diabetic candidate, *Molekul*, 15 (2): 88–96.
- Saleh, Wahidin. 2015. Studi Hubungan Kuantitatif Struktur- Aktivitas Anti-tuberculosis Senyawa Amidasi Etil p-metoksisinamat Dengan Pendekatan Hansch dan Penambatan Molekuler pada Enzim Inh A. UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Sari, N., Rachma, R., & Santi, S. 2017. Potensi Zat Warna dari Ekstrak Etanol Kayu Sappang Sebagai KalorimetriAnion. *Al-Kimia*, 5(2), 136–144. <https://doi.org/10.24252/al-kimia.v5i2.3540>
- World Health Organization. 2018. Lates Global Cancer Data, *International Agency for Research on Cancer*, pp. 13–15.
- Yualanda, V. G., Sary, I. P., & Pangaribowo, D. A. (2018). Sintesis dan Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa N-Fenil-3,4-Diklorobenzamida (Synthesis and Antibacterial Activity Assay of N-Phenyl-3,4-Dichlorobenzamide). *Pustaka Kesehatan*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.19184/pk.v6i1.6610>
- Zaini, E. *et al.* 2010. Karakterisasi Fisikokimia Dan Laju Disolusi Dispersi Padat, *J. Ris. Kim*