

**POTENSI SENYAWA 2-HIDROKSINIKOTINIL SERIN METIL
OKTANOIL ESTER DAN 2-HIDROKSINIKOTINIL
OKTILAMIDA SEBAGAI ANTIKANKER**

HARIYANTI



**SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2010**

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis Potensi senyawa 2-Hidroksinikotinil Serin Metil Oktanoil Ester dan 2-Hidroksinikotinil Oktilamida sebagai Antikanker adalah karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Bogor, 2 Juni 2010

Hariyanti

NIM G451070061

ABSTRACT

HARIYANTI. Potency of the novel compounds of 2-hydroxynicotinyl serine methyl octanoyl ester and 2-hydroxynicotinyl octylamide for anticancer. Under the supervision of **SUMINAR S. ACHMADI** and **MUHAMMAD HANAFLI**.

The novel compounds of 2-hydroxynicotinyl serine methyl octanoyl ester (NSMOE) and 2-hydroxynicotinyl octylamide (NOA) were synthesized by modifying of the UK-3A compound known biologically active to inhibit bacterial and cancer cells growth. Based on e-docking value of -11.12 kcal/mol (log P 1.49) for NSMOE and e-docking -10.46 kcal/mol (log P 2.50) for NOA, synthesis of these two compounds were carried out in two-step reaction for the first compound and one step reaction for the second compound. The synthesis of NSMOE started by amidation reaction between L-serine methyl ester and 2-hydroxynicotinic acid yielded 87.8% of 2-hydroxynicotinyl serine methyl ester, which was further esterified with octanoic acid yielded 74.5% of NSMOE. Overall yield of NSMOE was 65.4%. NOA was synthesized by amidation reaction between 2-hydroxynicotinic acid and octylamin yielded 76.1% of the product. The compound were confirmed with Fourier transformed infrared spectrometry, liquid chromatography mass spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectrometry. *In vitro* test to murine leukemia P-388 cells and breast cancer T47D demonstrated that the inhibition to growth of cancer cells with IC₅₀ for NSMOE, and NOA were 10.0; 3.19, and 32.0; 4.67 µg/mL, respectively. The IC₅₀ values indicated that the synthesis products were sufficiently potential to be anticancer for murine leukemia P-388 cells and breast cancer T47D.

Keywords: anticancer, UK-3A analog, NSMOE, NOA, murine leukemia P-388, breast cancer T47D

RINGKASAN

HARIYANTI. Potensi senyawa 2-Hidroksinikotinil Serin Metil Oktanoil Ester dan 2-Hidroksinikotinil Oktilamida sebagai Antikanker. Dibimbing oleh **SUMINAR S. ACHMADI** dan **MUHAMMAD HANAFLI**.

Senyawa UK-3A telah berhasil diisolasi dari miselium *Streptomyces* sp. 517-02 dan diketahui mempunyai aktivitas sebagai antibiotik, antifungal, dan antikanker. Senyawa UK-3A mempunyai aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker, salah satunya adalah sel kanker leukemia murin P-388 dengan nilai IC_{50} 38 $\mu\text{g/mL}$. Struktur senyawa UK-3A telah dimodifikasi dan menghasilkan beberapa senyawa analog baru. Analog senyawa UK-3A tersebut belum mempunyai aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388 yang optimum. Sampai tahun 2009, penelitian senyawa analog UK-3A tercatat aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388 yang paling baik didapatkan pada senyawa analog UK-3A, yaitu senyawa 3-hidroksipikolinil serin metil oktanoil ester (PSMOE) dengan aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker tersebut sebesar IC_{50} 15,4 $\mu\text{g/mL}$ dan senyawa 3-hidroksipikolinil oktilamida (POA) dengan aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker tersebut sebesar IC_{50} 13,2 $\mu\text{g/mL}$. Dari hasil penelitian tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan aktivitas antikanker yang optimum $IC_{50} < 10 \mu\text{g/mL}$ dengan meragamkan struktur PSMOE dan POA.

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi struktur PSMOE dan POA dengan menggantikan substituen pikolinil dengan substituen nikotinil sehingga akan terjadi perbedaan posisi gugus aktif hidroksil dan diuji aktivitas keduanya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker leukemia murin P-388 dan sel kanker payudara T47D. Untuk mengevaluasi kesesuaian senyawa yang disintesis (ligan) dengan reseptor (protein Bcl-xL), dilakukan proses *docking* dengan menggunakan program ArgusLab versi 4,0.

Penelitian tesis ini bertujuan memperoleh senyawa analog UK-3A baru, yaitu senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil oktanoil ester (NSMOE), dan 2-hidroksinikotinil oktilamida (NOA) dan mengukur aktivitas antikanker senyawa hasil sintesis secara *in vitro* terhadap sel kanker leukemia murin P-388 dan sel kanker payudara T47D.

Penelitian ini dilaksanakan dalam 5 tahap: (a) penentuan nilai e-docking dan log P NSMOE dan NOA, (b) sintesis NSMOE dan NOA, (c) identifikasi hasil sintesis dengan spektrofotometri inframerah tertransformasi Fourier, kromatografi cair spektroskopi massa, dan resonansi magnetik inti, (d) uji letalitas larva udang, dan (e) uji sitotoksitas terhadap sel kanker leukemia murin P-388 dan sel kanker payudara T47D.

Hasil *e-docking* dan log P NSMOE dan NOA berturut-turut adalah -11,12 kcal/mol; log P 1,49 dan -10,46 kcal/mol; log P 2,50. Kedua senyawa tersebut disintesis melalui dua tahap untuk NSMOE dan satu tahap untuk NOA. Sintesis dimulai melalui reaksi amidasi antara L-serin metil ester hidroklorida dengan asam hidroksinikotinat dan didapatkan senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil ester dengan

rendemen sebesar 87,8%, yang selanjutnya diesterifikasi dengan asam oktanoat dan didapatkan senyawa NSMOE dengan rendemen sebesar 74,5%. Rendemen keseluruhan sintesis NSMOE adalah 65,4%. Senyawa NOA didapatkan melalui reaksi amidasi antara asam-2-hidroksinikotinat dengan oktil amin dan didapatkan produk dengan rendemen sebesar 76,1%.

Senyawa hasil sintesis dikonfirmasi menggunakan spektrofotometri inframerah tertransformasi Fourier, kromatografi cair spektroskopi massa, dan resonansi magnetik inti. Hasil identifikasi NSMOE dan NOA sesuai dengan kedua struktur senyawa tersebut, salah satunya adalah hasil uji cair spektroskopi massa didapatkan kesesuaian bobot molekul NSMOE dan NOA, yaitu 366,12 dan 250,30 g/mol.

Uji toksisitas NSMOE dan NOA dengan metode BSLT hanya dapat dilakukan untuk NOA saja karena adanya pengaruh rendahnya kelarutan NSMOE pada air laut meskipun telah dilakukan penambahan DMSO. NOA mempunyai nilai toksisitas 116,9 ppm. Uji toksisitas merupakan uji pendahuluan untuk mendapatkan senyawa bersifat antikanker. Uji aktivitas selanjutnya adalah uji sitotoksitas NSMOE dan NOA secara *in vitro* terhadap sel kanker leukemia murin P-388 dan payudara T47D dan hasilnya memperlihatkan penghambatan pada pertumbuhan sel kanker dengan nilai IC_{50} NSMOE, dan NOA berturut-turut sebesar 10,0; 3,19, and 32,0; 4,67 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} menunjukkan bahwa kedua senyawa hasil sintesis berpotensi sebagai antikanker terhadap sel kanker leukemia murin P-388 dan payudara T47D.

Kata kunci: antikanker, analog UK-3A, NSMOE, NOA, leukemia murin P-388, kanker payudara T47D

@ Hak Cipta milik IPB, tahun 2010

Hak Cipta dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumber
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tunjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB
2. Dilarang keras mengumumkan atau memperbanyak sebaigian atau seluruh karya tulis dalam bentuk apapun tanpa izin IPB

**POTENSI SENYAWA 2-HIDROKSINIKOTINIL SERIN METIL
OKTANOIL ESTER DAN 2-HIDROKSINIKOTINIL
OKTILAMIDA SEBAGAI ANTIKANKER**

HARIYANTI

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Sains pada
Program Studi Kimia

**SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2010**

POTENSI POLYAWA 1-HIDROKSIKOTIL BIRIN METIL
DAN ESTER DAN 2-HIDROKSIKOTIL
1,4-DIAMIDA ETADIA ANTRAKIN

DAFTAR ISI

Tesis
yang diajukan untuk memenuhi salah satu syarat
kependidikan Sarjana
Program Studi Kimia

Penguji Luar Komisi pada Ujian Tesis : Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih, M.S.

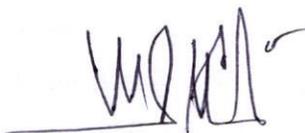
KEKILAS PAK ASAM
PENGANTARAN
2008

Judul Tesis : Potensi senyawa 2-Hidroksinikotinil Serin Metil Oktanoil Ester
dan 2-Hidroksinikotinil Oktilamida sebagai Antikanker
Nama : Hariyanti
NIM : G451070061

Disetujui
Komisi Pembimbing



Prof. Dr. Ir. Suminar S. Achmadi, M.Sc.
Ketua

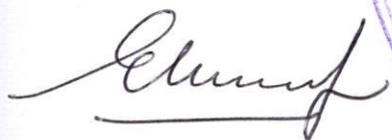


Dr. Muhammad Hanafi
Anggota

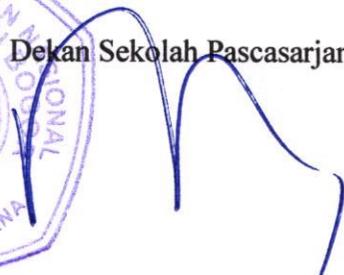
Diketahui

Ketua Program Studi Kimia

Dekan Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. Ir. Latifah K Dariusman, M.S.



Prof. Dr. Ir. Khairil A. Notodiputro, M.S.

Tanggal Lulus: 20 Juli 2010

Tanggal Ujian: 29 Juni 2010

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Tesis ini berjudul "Potensi senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil oktanoil ester dan 2-hidroksinikotinil oktilamida sebagai antikanker" sebagai salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi Kimia, Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor. Penelitian ini dilaksanakan berlangsung selama 10 bulan, mulai bulan Maret 2009 sampai Februari 2010 bertempat di Pusat Penelitian Kimia Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia dan Jurusan Kimia FMIPA Institut Teknologi Bandung.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Ir. Suminar S Achmadi, M.S. dan Dr. Muhammad Hanafi atas semua bimbingan, saran, dan arahnya. Ucapan terima kasih kepada Pusat Penelitian Kimia LIPI yang telah mensponsori penelitian ini. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada suami tercinta, kedua orang tua serta seluruh keluarga, atas doa, dukungan, dan kasih sayangnya.

Semoga tesis ini bermanfaat.

Bogor, 2 Juni 2010

Hariyanti

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 11 September 1977 dari ayah Ahmad Sa'ari dan ibu Murtasih. Penulis merupakan putri ke-enam dari tujuh bersaudara.

Tahun 1995 penulis lulus dari SMU Negeri 1 Serang dan pada tahun yang sama lulus seleksi sebagai mahasiswa Universitas Indonesia melalui jalur Ujian Masuk Perguruan Tinggi Negeri. Penulis memilih Program Sarjana Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Jurusan Farmasi. Penulis lulus pendidikan sarjana pada tahun 2000 dan lulus Pendidikan Profesi Apoteker pada tahun 2001. Pada tahun yang sama penulis diterima bekerja sebagai staf pengajar di Jurusan Farmasi Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Pada tahun 2002 penulis menikah dengan Nurman Irawan, S.E., Ak. dan telah dikaruniai satu orang putri bernama Rizki Qanita Irawan, dan satu orang putra bernama Ahmad Fadhillah Yasin Irawan.

Tahun 2007 penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Kimia, Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRACT	iii
ABSTRAK	iv
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
PENDAHULUAN.....	1
Latar belakang.....	1
Tujuan Penelitian.....	2
Pendekatan Sintesis.....	3
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
Hubungan Struktur dan Aktivitas UK-3A.....	5
Sintesis Senyawa Analog UK-3A.....	7
Perkembangan Sintesis Senyawa Analog UK-3A.....	11
Sel kanker leukemia murin P-388.....	14
Sel kanker Payudara T47D.....	14
Uji Toksisitas Letalitas Larva Udang.....	15
Uji Sitotoksik Antikanker	16
BAHAN DAN METODE.....	17
Alat dan Bahan.....	17
Prosedur	17
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	21
Nilai e-Docking dan Log P Senyawa Analog UK-3A.....	21
Sintesis NSME.....	23
Sintesis NSMOE.....	28
Sintesis NOA.....	33
Letalitas Larva Udang.....	38
Sitotoksitas NSMOE dan NOA.....	38
KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN.....	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Retrosintesis senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil oktanoil ester.....	3
2. Sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil oktanoil ester.....	4
3. Retrosintesis senyawa 2-hidroksinikotinil oktilamida	4
4. Sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil oktilamida	4
5. Struktur senyawa antimisin A ₃ , senyawa UK 2A dan UK 3A	6
6. Reaksi sintesis senyawa analog UK-3A.....	8
7. Mekanisme reaksi dengan aktivator DCC.....	10
8. Mekanisme reaksi pembentukan ester dengan katalis DMAP	10
9. Reaksi sintesis 3-hidroksipikolinil metil fenil propionil serin ester.....	11
10. Struktur inti senyawa analog UK-3A	12
11. Hasil <i>e-docking</i> senyawa NSMOE menggunakan program ArgusLab Versi 4,0.....	21
12. Hasil <i>e-docking</i> senyawa NOA menggunakan program ArgusLab versi 4,0.....	22
13. Perkiraan mekanisme reaksi sintesis NSME.....	23
14. Struktur senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil ester (NSME).....	25
15. Perkiraan mekanisme reaksi sintesis NSMOE.....	28
16. Struktur NSMOE.....	30
17. Perkiraan mekanisme reaksi sintesis NOA.....	32
18. Struktur senyawa 2-hidroksinikotinil oktilamida (NOA)	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Aktivitas sitotoksik senyawa UK-3A, UK-2A, dan Antimisin A ₃	12
2. Nilai log P, <i>e-docking</i> , dan ujiaktivitas antikanker terhadap sel kanker leukemia murin P388.....	13

3. Nilai Log P dan e-docking senyawa target sintesis dan senyawa induk UK3A.....	14
4. Data pergeseran kimia (δ , ppm) spektrum $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) dan $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) untuk senyawa NSME (CD_3OD).....	25
5. Data pergeseran kimia (δ , ppm) spektrum $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) dan $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) untuk senyawa NSMOE (CDCl_3).....	30
6. Data pergeseran kimia (δ , ppm) spektrum $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) dan $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) untuk senyawa NOA (CDCl_3).....	34
7. Hasil uji sitotoksitas (IC_{50}) senyawa analog UK-3A terhadap sel kanker leukemia murin P-388 dan sel kanker payudara T47D	37

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	45
2. Kromatogram dan spektrum LC-MS senyawa NSME, NSMOE, dan NOA.....	47
3. Spektrum FT-IR senyawa serin metil ester hidroklorida, NSME, NSMOE, dan NOA.....	50
3. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa NSME, NSMOE, dan NOA	52
5. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa NSME, NSMOE, dan NOA	54
6. Hasil Uji Letalitas Larva Udang.....	56
6. Sitotoksitas secara <i>in vitro</i>	57