

**SINTESIS DAN UJI SITOTOKSIK *IN VITRO* SENYAWA 2-HIDROKSINIKOTINIL SERIN METIL OKTANOIL ESTER DAN 2-HIDROKSINIKOTINIL OKTILAMIDA TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D**

*(Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity of 2-Hydroxynicotinoyl-Serine-Methyl-Octanoyl-Ester and 2-Hydroxynicotinoyl-Octylamide on Breast Cancer T47D Cells)*

Hariyanti<sup>1</sup>, Suminar S. Achmadi<sup>2</sup>, Muhammad Hanafi<sup>3</sup>

Pascasarjana Kimia Institut Pertanian Bogor<sup>1</sup>, Departemen Kimia Institut Pertanian Bogor<sup>2</sup>, Peneliti Kimia LIPI, Puspiptek Serpong<sup>3</sup>

**Abstract**

*The novel compounds of 2-hydroxynicotinyl serine methyl octanoyl ester (NSMOE) and 2-hydroxynicotinyl octylamide (NOA) were synthesized by modifying of the UK-3A known a compound biologically active to inhibit bacterial and cancer cells growth. Syntheses of these two compounds were carried out in two-step reactions 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 by a Fourier transformed infrared spectrometry, liquid chromatography mass spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectrometry. In vitro test to breast cancer T47D cells demonstrated that the inhibition to growth of cancer cells with the IC<sub>50</sub> for NSMOE, and NOA were 3.19, and 4.67 µg/mL, respectively. The IC<sub>50</sub> values indicated that the synthesis products were sufficiently potential for breast cancer T47D treatment.*

**Key words:** anticancer, UK-3A analog, NSMOE, NOA, breast cancer T47D

Naskah diterima tanggal 18 Juli 2010, disetujui untuk dimuat 1 September 2010

Alamat korespondensi

Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, UHAMKA, Jl. Delima II/IV Perumnas Klender, Jakarta Timur

e-mail: atie\_am@yahoo.com

**PENDAHULUAN**

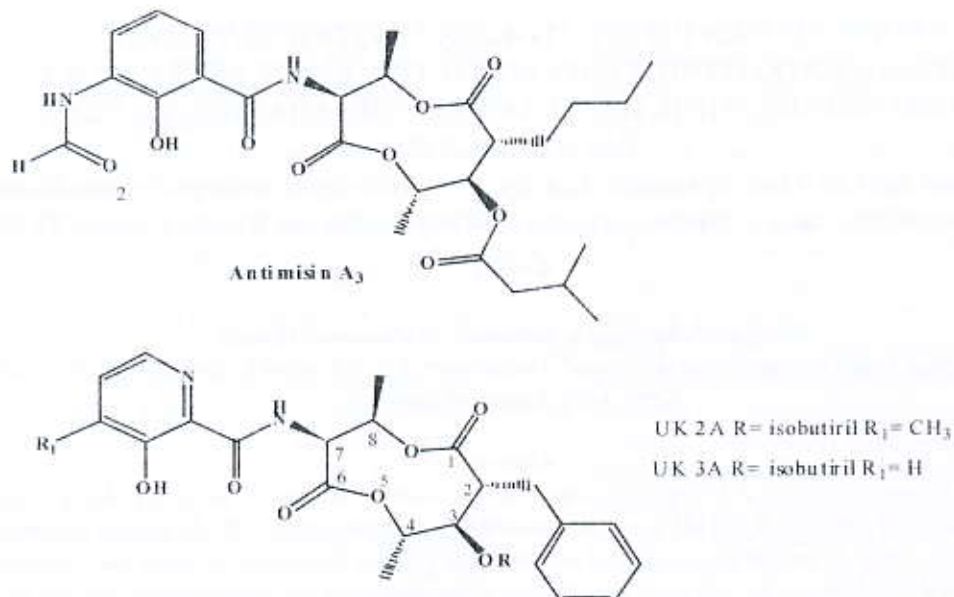
Banyak upaya telah dilakukan untuk mengatasi penyakit kanker, salah satu di antaranya adalah mencari sumber obat baru. Salah satu upaya penemuan obat baru yang lebih disukai dan banyak dilakukan dalam dunia penelitian adalah pengembangan senyawa aktif atau obat melalui modifikasi struktur senyawa yang telah diketahui aktivitasnya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker, untuk mendapatkan senyawa baru dengan mempunyai aktivitas lebih tinggi. Modifikasi molekul mempunyai beberapa keuntungan sebagai berikut: senyawa homolog atau analog kemungkinan besar mempunyai sifat farmakologis yang sama dengan senyawa induk, kemungkinan produk yang dihasilkan mempunyai aktivitas farmakologis yang lebih besar, data yang diperoleh dapat menjelaskan hubungan struktur dan aktivitas, metode sintesis dan uji hayati yang digunakan sama sehingga menghemat waktu dan biaya, dan produksi obat baru menjadi lebih murah. Modifikasi struktur atau membuat senyawa analog yang lebih sederhana banyak dilakukan karena selain lebih cepat, juga lebih murah (1).

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<sub>50</sub> 38 µg/mL. Pada penelitian sebelumnya telah ditunjukkan bahwa gugus hidroksil (-OH), gugus amida (-CONH) dan gugus dilakton merupakan gugus yang menunjukkan aktivitas menghambat pertumbuhan bakteri dan sel kanker (2). Hal ini mendorong perlunya penelitian untuk mensintesis senyawa analog UK-3A yang memiliki aktivitas tinggi sebagai antikanker dengan cara memodifikasi gugus aktif pada senyawa induk UK-3A (Gambar 1).

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, pada 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 tersebut sebesar IC<sub>50</sub> 15,4 µg/mL (4) dan senyawa 3-hidroksipikolinil oktilamida (POA) dengan aktivitas sebesar IC<sub>50</sub> 13,2 µg/mL (5). Pada penelitian ini dicoba dilakukan modifikasi struktur PSMOE dan POA dengan menggantikan substituen pikolinil dengan substituen nikotinil sehingga akan terjadi perbedaan posisi gugus aktif hidroksil dan





Gambar 1. Struktur Senyawa Antimisin A<sub>3</sub> dan Senyawa UK 2A dan UK 3A (3)

diuji aktivitas keduanya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara T47D.

Sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil oktanoil ester (NSMOE) pada penelitian ini dilakukan dengan dua tahap sintesis (Gambar 2) dan sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil oktil amida (NOA) dilakukan satu tahap sintesis (Gambar 3).

**METODE**

**Alat dan Bahan**

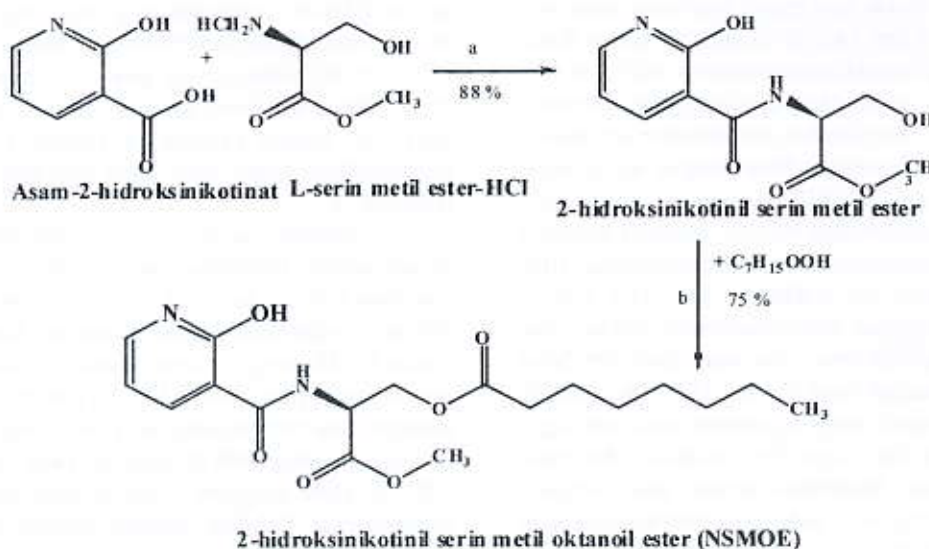
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain spektrofotometer inframerah (FT-IR) Perkin Elmer, FT-NMR JEOL 500 MHz, spektrometri massa (LC-MS), dan seperangkat alat refluks. Bahan yang digunakan antara lain asam 2-hidroksinikotinat, L-serin metil ester, asam oktanoat, oktilamina, DCC, DMAP, sel kanker T47D, media EAGLE, serum fetal bovine.

**Cara Penelitian**

**Sintesis NSMOE dan NOA**

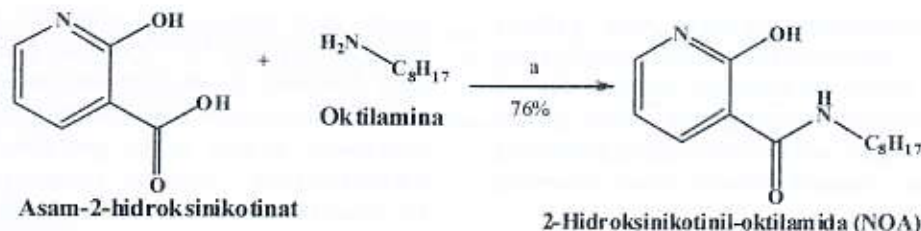
Senyawa NSME disintesis dengan menyediakan labu bulat dua leher, kemudian diisi dengan 2-hidroksinikotinat 8 mmol, aktivator DCC 4,4 mol, dan katalis DMAP 0,8 mmol. Ke dalam labu ditambahkan L-serin metil ester 4 mmol dan ditambah 10 mL pelarut kloroform kemudian reaksi dilakukan pada suhu 55°C selama 24 jam (6). Selama reaksi berlangsung, larutan diperiksa secara kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis silika gel (KLT) dengan fase gerak *n*-diklorometana:metanol 10% untuk memantau hasil senyawa yang terbentuk.

Ke dalam hasil reaksi ditambahkan senyawa magnesium sulfat anhidrat untuk menghilangkan air sebagai reaksi samping, kemudian disaring dan sisa pelarut CHCl<sub>3</sub> diuapkan. Produk dimurnikan dengan kromatografi kolom dengan fase diam silika gel dan fase gerak *n*-



Gambar 2. Sintesis Senyawa 2-hidroksinikotinil Serin Metil Oktanoil Ester (NSMOE). Pereaksi dan Kondisi Reaksi: (a) DCC, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 55°C Selama 24 Jam; (b) DCC, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, Suhu Kamar Selama 4 Jam





Gambar 3. Sintesis Senyawa 2-hidroksinikotinil Oktilamida (NOA). Pereaksi dan Kondisi Reaksi: (a) DCC, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 55°C Selama 24 Jam

diklorometana : metanol secara bergradien. Senyawa hasil 2-hidroksinikotinil serin metil ester (NSME) yang terbentuk diidentifikasi dengan KLT, spektrofotometer FT-IR, LC-MS, <sup>1</sup>H-NMR, dan <sup>13</sup>C-NMR.

Senyawa NSMOE disintesis dengan cara mereaksikan 2-hidroksinikotinil metil ester 0,4 mmol dengan asam oktaoat 2 mmol menggunakan aktivator DCC 2 mmol dan katalis DMAP 0,05 mmol dalam pelarut CHCl<sub>3</sub> pada suhu ruang selama 4 jam. Rendemen sintesis dihitung berdasarkan nisbah terhadap hasil teoretis.

Senyawa NOA disintesis dengan menyediakan labu bulat dua leher, kemudian dengan asam-2-hidroksinikotinat 4 mmol, aktivator DCC 4,4 mmol, dan katalis DMAP 0,4 mol. Ke dalam labu ditambahkan oktilamina 4,2 mmo ditambah 10 mL pelarut kloroform kemudian reaksi dilakukan pada suhu 55°C selama 24 jam (6). Selama reaksi berlangsung, larutan diperiksa secara kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dengan fase gerak *n*-diklorometana:metanol 10% untuk mendeteksi hasil senyawa yang terbentuk.

Magnesium sulfat anhidrat ditambahkan untuk menghilangkan air sebagai reaksi samping, kemudian disaring dan sisa pelarut CHCl<sub>3</sub> diuapkan. Pemurnian dilakukan dengan kromatografi kolom dengan fase diam silika gel dan fase gerak *n*-diklorometana:metanol secara bergradien. Senyawa hasil 2-hidroksinikotinil oktilamin yang terbentuk diidentifikasi dengan KLT, spektrofotometer FT-IR, LC-MS, <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>C-NMR. Rendemen sintesis dihitung berdasarkan nisbah terhadap hasil teoretis.

#### Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis

Spektrum FT-IR dari senyawa hasil reaksi diukur dalam bentuk pelet KBr dengan menggunakan

spektrofotometer Perkin Elmer. Spektrum NMR diukur menggunakan instrumen JEOL 500 MHz. Nilai geseran kimia (δ) sinyal diukur dalam satuan ppm. Pengukuran pada <sup>1</sup>H-NMR menggunakan pelarut CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, dan sebagai standar internal digunakan tetrametilsilana (TMS) pada δ 0,0.

Kromatografi lapis tipis (KLT) dilakukan menggunakan pelat silika gel Merck GF<sub>254</sub> dengan tebal 0,25 mm. Identifikasi spot KLT menggunakan lampu UV pada panjang gelombang 254 dan 366 nm. Kromatografi kolom dilakukan menggunakan silika gel Merck dengan ukuran 70-230 mesh.

#### Uji Aktivitas Antikanker secara *in vitro* terhadap Sel Kanker Payudara T47D

Aktivitas senyawa analog UK-3A diuji terhadap dua senyawa hasil sintesis, yaitu NSMOE dan NOA. Kedua senyawa diuji sebagai antikanker secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara T47D. Aktivitas sitotoksik ini diuji dengan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazo-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida. Metode ini diawali dengan inokulasi sel dengan jumlah 3 x 10<sup>3</sup> sel/mL dalam media RPMI 1640 yang dilengkapi fetal bovine serum (FBS), pada 96 lubang *microplate*. Setelah inokulasi ditambahkan sampel NSMOE atau NOA masing-masing dengan ragam konsentrasi 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30; dan 100 µg/mL. Sebagai kontrol positif digunakan senyawa antikanker cisplatin dengan ragam konsentrasi yang sama. Setelah 48 jam dari penambahan sampel ditambahkan pereaksi MTT dan sel diinokulasi kembali. Setelah 4 jam ditambahkan larutan penghenti untuk menghentikan reaksi MTT. Prinsip pengujian didasarkan pada pengukuran intensitas warna yang terjadi sebagai hasil metabolisme pada sel hidup. Garam MTT (3-(4,5-dimetiltiazo-2-il)-2,5-difeniltetrazolium

Tabel 1. Geseran Kimia (δ, ppm) Spektrum <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz) dan <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz) untuk Senyawa NSME (CD<sub>3</sub>OD)

C/H	Geseran Kimia (δ, J dalam Hz)	
	<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR
1'''	3,78 (s, 3H)	53,16
1'	-	173,00
2'	4,70 (m, 1H, J = 3,7; 7,3)	56,51
3'	4,01 (dd, 1H, J = 3,7; 11)	63,08
	3,90 (dd, 1H, J = 3,7; 11)	
CONH	10,62 (d, 1H, J = 7,3)	166,06
2	-	166,15
3	-	121,53
4	8,49 (dd, 1H J = 2,5; 7,4)	140,68
5	6,59 (t, 1H, J = 7,4)	108,28
6	7,71 (dd, 1H J = 2,5; 6,1)	146,35



bromida) yang ditambahkan pada media, akan direduksi oleh mitokondrial dehidrogenase menjadi formazan (zat warna ungu) (7). Jumlah sel hidup dan sel mati dihitung berdasarkan pengukuran rapat optis (OD) menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 550 nm dan 600 nm. Besarnya intensitas larutan sebanding dengan jumlah sel hidup.

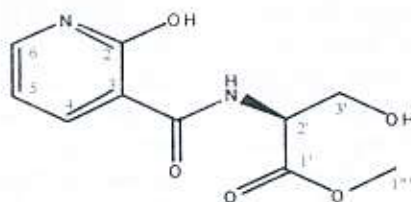
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil reaksi sintesis NSME yang diperoleh berupa larutan tidak berwarna bercampur dengan padatan putih disikloheksilurea (DCU). DCU merupakan hasil samping dari penggunaan aktivator DCC. Pemisahan hasil reaksi dari DCU dipisahkan dengan penyaringan dan pemurnian secara kromatografi. Filtrat yang dihasilkan kemudian dibebaskan dari pelarut menggunakan evaporator putar. Hasil pengukuran menggunakan LC-MS (*liquid chromatography mass spectroscopy*) terhadap senyawa NSME menghasilkan 2 puncak dengan 1 puncak dominan yang muncul pada waktu retensi 1,61 menit (T1,6) dengan luas area 6053,5. Hal ini dibuktikan dari nilai bobot molekul ( $m/z$ ) sebesar 240,23 g/mol ( $M + H = 241,23$  g/mol) yang merupakan bobot molekul senyawa NSME. Spektrum hasil analisis senyawa NSME menggunakan spektrometer  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$  telah menunjukkan adanya gugus nikotinil dan telah terbentuknya ikatan amida. Hal tersebut dapat ditunjukkan dalam Tabel I dan menggunakan panduan Gambar 4.

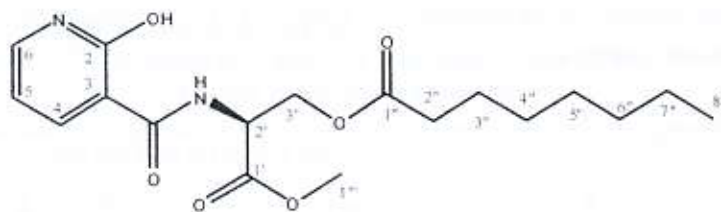
Senyawa NSMOE berupa larutan berwarna jernih. Larutan ini dikeringkan menggunakan evaporator putar, kemudian dilarutkan dalam diklorometana. Larutan ini bercampur dengan padatan putih DCU. DCU dipisahkan dengan penyaringan. Filtrat ditambah dengan magnesium sulfat anhidrat untuk menyerap air yang mungkin masih

tersisa guna menghindari hidrolisis produk. Produk dipisahkan dengan  $\text{MgSO}_4$  dengan penyaringan. Filtrat yang diperoleh dikeringkan dan pemurnian dilakukan dengan kromatografi kolom silika gel. Fase diam yang digunakan adalah silika gel dan fase gerak *n*-diklorometana : metanol secara gradien. Kolom kromatografi dilakukan untuk memurnikan produk dari sisa pereaksi NSME, sisa asam, dan DCU. Senyawa NSMOE yang dihasilkan seperti-minyak (*oily*) berwarna kuning. Hasil analisis LC-MS senyawa NSMOE menunjukkan adanya satu puncak dominan yang muncul pada kromatogram. Puncak ini muncul pada waktu retensi 2,72 menit (T2,7) dengan area 644895,98 yang merupakan produk senyawa NSMOE. Hal ini dibuktikan dari nilai bobot molekul ( $m/z$ ) sebesar 366,12 g/mol ( $M + H = 367,12$  g/mol) yang merupakan bobot molekul NSMOE, muncul pada serapan spektroskopi massa. Spektrum hasil analisis senyawa NSMOE menggunakan spektrometer  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$  telah menunjukkan telah terbentuknya ikatan ester dan adanya pertambahan panjang rantai samping. Hal tersebut dapat ditunjukkan dalam Tabel II dan menggunakan panduan Gambar 5.

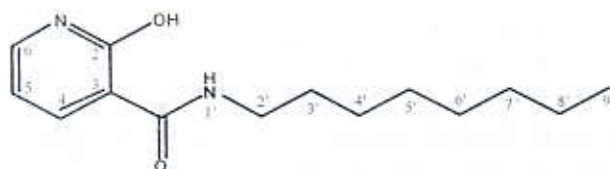
NOA hasil sintesis berupa larutan tidak berwarna bercampur dengan kristal putih DCU. DCU merupakan hasil samping dari penggunaan aktivator DCC. DCU dipisahkan dengan penyaringan dan pemurnian secara kromatografi. Filtrat yang dihasilkan kemudian dibebaskan dari pelarut menggunakan evaporator putar. LC-MS NOA menunjukkan 2 puncak dengan 1 puncak dominan yang muncul pada waktu retensi 2,16 menit (T2,1) dengan area 40093,1. Hal ini dibuktikan dari nilai bobot molekul ( $m/z$ ) sebesar 250,30 g/mol ( $M + H = 251,31$  g/mol) yang merupakan bobot molekul NOA. Spektrum hasil analisis senyawa NSME menggunakan spektrometer  $^1\text{H-NMR}$  dan



Gambar 4. Struktur Senyawa 2-hidroksinikotinil Serin Metil Ester (NSME)



Gambar 5. Struktur NSMOE



Gambar 6. Struktur Senyawa 2-hidroksinikotinil Oktilamida (NOA)



Tabel II. Geseran Kimia ( $\delta$ , ppm) Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz) dan  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz) Senyawa NSMOE ( $\text{CDCl}_3$ )

C/H	Geseran Kimia ( $\delta$ , J dalam Hz)	
	$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$
1''	-	173,62
2''	2,32 ( <i>t</i> , 2H, $J = 7,3$ )	34,23
3''	1,59 ( <i>m</i> , 2H, $J = 7,3$ )	25,09
4''	1,27	29,18
5''	1,27	29,07
6''	1,27	31,80
7''	1,27	22,75
8''	0,84 ( <i>t</i> , 3H, $J = 7,3$ )	14,22
1'''	3,79 ( <i>s</i> , 3H)	52,93
1'	-	170,13
2'	5,03 ( <i>m</i> , 1H, $J = 3,7; 7,4$ )	51,34
3'	4,54 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 4,3; 11,6$ )	63,49
	4,56 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 4,3; 11,6$ )	
-CONH	10,27 ( <i>d</i> , 1H, $J = 7,4$ )	163,73
2	-	164,22
3	-	120,91
4	8,61 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 2,4; 7,3$ )	138,51
5	6,58 ( <i>t</i> , 1H, $J = 6,7$ )	108,20
6	7,69 ( <i>m</i> , 1H, $J = 1,9; 8,8$ )	145,89

$^{13}\text{C-NMR}$  telah menunjukkan adanya gugus nikotinil dan telah terbentuknya ikatan amida. Hal tersebut dapat ditunjukkan dalam Tabel 3 dan menggunakan panduan Gambar 6.

Senyawa NSMOE dan NOA menunjukkan adanya aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara T47D. Hasil uji aktivitas NSMOE dan NOA dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara T47D ditunjukkan pada Tabel 5. Senyawa NSMOE memberikan hasil yang lebih baik daripada senyawa NOA. Hal tersebut ditunjukkan dengan rendahnya nilai  $\text{IC}_{50}$  NSMOE dan NOA, yaitu 3,19 dan 4,67  $\mu\text{g/mL}$ . Akan tetapi, aktivitas NSMOE dan NOA dalam

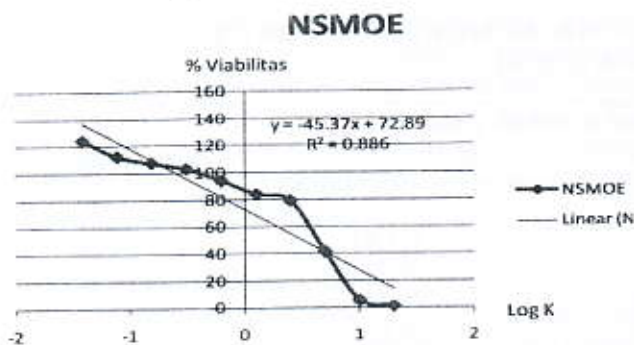
menghambat pertumbuhan sel kanker ini masih lebih rendah dibandingkan senyawa cis-platin sebagai kontrol positif dengan nilai  $\text{IC}_{50} = 1,09 \mu\text{g/mL}$ . Nilai log P juga ditentukan untuk melihat pengaruh perbedaan nilai lipofilisitas/hidrofobisitas senyawa hasil sintesis pada uji aktivitas antikanker. Korelasi antara persentase viabilitas dan log konsentrasi senyawa NSMOE dan NOA dapat dilihat pada Gambar 7 dan 8.

Log P (lipofilisitas/hidrofobisitas) merupakan koefisien partisi senyawa yang diukur berdasarkan nisbah kelarutan zat pada pelarut *n*-oktanol dan air. Log P merupakan suatu parameter krusial yang menentukan kemampuan senyawa/obat menembus membran sel dan

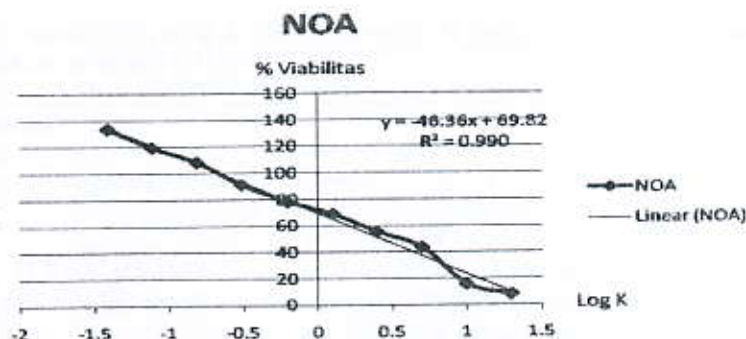
Tabel III. Data Geseran Kimia ( $\delta$ , ppm) Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz) dan  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz) untuk Senyawa NOA ( $\text{CDCl}_3$ )

C/H	Geseran Kimia ( $\delta$ , J dalam Hz)	
	$^1\text{H-NMR}$	$^{13}\text{C-NMR}$
1'	9,60 ( <i>d</i> , 1H, $J = 8$ )	-
2'	3,46 ( <i>q</i> , 2H, $J = 7,4$ )	39,69
3'	1,61 ( <i>dt</i> , 2H, $J = 7,4$ )	31,99
4'	1,32	27,31
5'	1,32	
6'	1,32	29,45
7	1,32	34,03
8'	1,63 ( <i>m</i> , 2H, $J = 7,4$ )	22,82
9'	0,88 ( <i>t</i> , 3H, $J = 7,4$ )	14,27
-CONH	-	163,70
2	-	164,13
3	-	121,95
4	8,63 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 2,5; 7,4$ )	137,44
5	6,55 ( <i>t</i> , 1H, $J = 7,3$ )	107,99
6	7,54 ( <i>dd</i> , 1H, $J = 2,4; 6,7$ )	163,70
2-OH	12,68 ( <i>s</i> , 1H)	-





Gambar 7. Kurva Regresi Sitotoksitas Senyawa NSMOE



Gambar 8. Kurva Regresi Sitotoksitas Senyawa NOA

Tabel IV. Hasil Uji Sitotoksitas ( $IC_{50}$ ) dan Nilai Log P Senyawa Analog UK-3A terhadap Sel Kanker Payudara T47D

Senyawa	Log P	$IC_{50}$ T47D ( $\mu\text{g/mL}$ )
NSMOE	1,49	3,19
NOA	2,50	4,67
Cis platin		1,09

berinteraksi dengan target. Hal ini juga sesuai dengan salah satu faktor pada lima aturan Lipinski yang juga mensyaratkan nilai  $\log P < 5$  karena berhubungan pada kemampuan senyawa/obat untuk melarut dan menembus membran sel. Perubahan yang dilakukan terhadap struktur pada senyawa/obat akan memberikan pengaruh yang signifikan pada nilai  $\log P$  dan juga pada aktivitas hayatinya (8, 9). Nilai  $\log P$  senyawa NSMOE dan NOA adalah 1,49 dan 2,50. Dari hasil nilai  $\log P$  tersebut menunjukkan kemungkinan nilai  $\log P$  NSMOE mendekati nilai  $\log P$  optimum karena senyawa obat yang mendekati nilai  $\log P$  optimum yang dapat memberikan aktivitas yang lebih baik (10).

#### KESIMPULAN

Sintesis senyawa 2-hidroksinikotinil serin metil oktanoil ester (NSMOE) menghasilkan rendemen keseluruhan masih  $<70\%$ , yaitu  $65,4\%$  sedangkan 2-hidroksinikotinil oktilamida (NOA) menghasilkan rendemen yang cukup baik  $>70\%$ , yaitu  $76,1\%$ .

Uji penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara T47D menghasilkan  $IC_{50}$  untuk senyawa NSMOE dan NOA masing-masing  $3,19 \mu\text{g/mL}$  dan  $4,67 \mu\text{g/mL}$ . Nilai  $IC_{50}$  ini menunjukkan bahwa aktivitas kedua senyawa berbeda, senyawa NSMOE menghasilkan aktivitas yang lebih aktif dibandingkan senyawa NOA dan senyawa NSMOE berpotensi sebagai antikanker terhadap sel kanker payudara T47D.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Pusat Penelitian Kimia LIPI, Pusat Penelitian Ilmu Pengetahuan dan

Teknologi (Puspipetek) yang telah mensponsori penelitian ini.

#### DAFTAR RUJUKAN

- Siswandono, Soekardjo B. 2000. *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press: 9-12.
- Hanafi M. 1995. Studies of Novel Antibiotics Metabolites from *Streptomyces* sp. 517-02 [tesis]. Osaka: Department of Chemistry, Faculty of Science, Osaka City University: 116-126.
- Ueki M, Kusumoto A, Hanafi M, Shibata K, Tanaka P, Taniguchi M. 1997. UK-3A a novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* sp. 517-02, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. *J Antibiotisc* 50 (7): 551-555.
- Anita Y, Hanafi M, Putra AMJ, Darmawan A. 2007. Synthesis of UK-3A Analogue and assay on P 388 Murine Leukemia cells. *Indones J Chem* 7 (2): 214-217.
- Hanafi M. 2008. Obat antikanker payudara yang spesifik berbasis analog UK-3A. Program Insentif Riset Dasar. Jakarta: Pusat Penelitian Kimia Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia.
- Hanafi M, Trisnamurti RH, Thelma AB, Herlina. 1997. Optimasi pembentukan senyawa analog antibiotik UK-3, 3-hidroksipikolinil serin metil ester. Prosiding Seminar Nasional, Bandung, 24-27 November 1997. Bandung: Himpunan Kimia Indonesia Cabang Jawa Barat. hlm 69-74.
- Berridge MV, Tan AS, Mc Coy KD, Wang R. 1996. The Biochemical and cellular basis of cell proliferation assays that using tetrazolium salts. *Biochemica*: 15-20.
- Mishra H, Singh N, Lahiri T, Misra K. 2009. A comparative study on the molecular descriptors for predicting drug-likeness of small molecules. *Bioinformation* 3(9): 384-388.
- Patrick G. 2005. *Introduction to Medicinal Chemistry*. Ed ke-3. Oxford: Oxford University Press: 126-129.
- Thomas G. 2003. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. West Sussex: John Wiley: 78-80.