

PENAMBATAN MOLEKUL, SINTESIS, DAN UJI *IN VITRO* SENYAWA ANALOG KURKUMIN MONOKETON BERBAHAN DASAR 3-KLOROBENZALDEHIDA SEBAGAI ANTIKANKER

Adi Berci Esti Rahmani Handrayani Liu

20/466439/PPA/06005

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa analog kurkumin monoketon yang potensial sebagai kandidat obat antikanker. Pada penelitian ini dilakukan penambatan molekul menggunakan Autodock4 terhadap senyawa kurkumin dan enam senyawa analog kurkumin monoketon untuk memprediksi peran regulasinya terhadap empat protein target, yaitu *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *B-cell lymphoma-2* (Bcl-2), *Tumor suppressor p53 wild type*, dan p53 mutan. Senyawa analog kurkumin potensial disintesis secara eksperimental melalui reaksi kondensasi aldol. Elusidasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan FTIR, GC-MS, MS/MS, ¹H- dan ¹³C-NMR. Uji aktivitas antikanker senyawa analog kurkumin dilakukan secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara (T47D), serviks (HeLa) dan sel normal (Vero) melalui metode MTT.

Evaluasi penambatan molekul menghasilkan empat senyawa analog kurkumin potensial sebagai antikanker dengan nilai afinitas ikatan terendah dan interaksi dengan residu asam amino utama pada sisi aktif protein. Hasil sintesis antara 3-klorobenzaldehida dengan empat jenis keton yaitu *N*-benzil-4-piperidon, *N*-metil-4-piperidon, *N*-H-4-piperidon dan sikloheksanon menghasilkan senyawa (3*E*,5*E*)-3,5-*bis*-(3-klorobenziliden)-*N*-benzil-piperidin-4-on (analog A), senyawa (3*E*,5*E*)-3,5-*bis*-(3-klorobenziliden)-*N*-metil-piperidin-4-on (analog B), senyawa (3*E*,5*E*)-3,5-*bis*-(3-klorobenziliden)-*N*-H-piperidin-4-on (analog C), dan senyawa (2*E*,6*E*)-2,6-*bis*-(3-klorobenziliden)sikloheksanon (analog D) dengan persen hasil masing-masing sebesar 70, 65, 76, dan 82%. Hasil uji *in vitro* sitotosisitas menunjukkan bahwa senyawa analog kurkumin monoketon A-D memiliki sitotoksitas yang tinggi terhadap sel kanker payudara T47D dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 0,14; 2,5; 3,2 dan 4,7 µg/mL, sedangkan uji sitotoksitas terhadap sel kanker serviks (HeLa) menunjukkan aktivitas menengah dan tidak aktif dengan nilai IC₅₀ >50 µg/mL untuk analog B dan >100 µg/mL untuk analog A, C, dan D. Oleh karena itu, senyawa yang potensial sebagai kandidat agen antikanker adalah analog A yang menunjukkan afinitas ikatan terendah dari setiap protein target dan menunjukkan aktivitas antikanker yang sangat kuat terhadap sel kanker payudara T47D dengan selektivitas tinggi terhadap sel normal sehingga layak diselidiki lebih lanjut dalam pengembangan kandidat agen antikanker payudara.

Kata kunci: analog kurkumin, penambatan molekul, uji antikanker *in vitro*, 3-klorobenzaldehida.

MOLECULAR DOCKING, SYNTHESIS, AND *IN VITRO* ANTICANCER ASSAY OF CURCUMIN ANALOGS FROM 3-CHLOROBENZALDEHYDE

Adi Berci Esti Rahmani Handrayani Liu
20/466439/PPA/06005

ABSTRACT

This study was aimed to develop monoketone curcumin analogs as anticancer candidates. In this study, molecular docking of curcumin and six analogs was carried out to predict their regulatory role against four target protein, namely Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Tumor suppressor p53 wild type, and p53 mutant using Autodock4. Four recommended potential curcumin analogs were synthesized via aldol condensation. The products were elucidated using FTIR, GC-MS, MS/MS, ¹H- and ¹³C-NMR spectrometers. The *in vitro* cytotoxicity test of curcumin analogs was performed against breast cancer cell (T47D), cervical cell (HeLa) and normal cell (Vero) lines using MTT method.

The evaluation of molecular docking showed four potential curcumin analogs as anticancer with the lowest binding affinity values and interaction with the main amino acid residues on the active site of the proteins. The synthesis reaction between 3-chlorobenzaldehyde with four types of ketones of N-benzyl-4-piperidone, N-methyl-4-piperidone, N-H-4-piperidone and cyclohexanone produce compounds (3E,5E)-3,5-bis-(3-chlorobenzylidene)-N-benzyl-piperidin-4-one (analog A), (3E,5E)-3,5-bis-(3-chlorobenzylidene)-N-methyl-piperidin-4-one (analog B), (3E,5E)-3,5-bis-(3-chlorobenzylidene)-N-H-piperidin-4-one (analog C), and (2E,6E)-2,6-bis-(3-chlorobenzylidene)-cyclohexanone (analog D) in 70, 65, 76, and 82%, respectively. The *in vitro* cytotoxicity test of curcumin analogs A-D had high cytotoxicity against T47D breast cancer cells with IC₅₀ values of 0.14; 2.5; 3.2 and 4.7 µg/mL, respectively. While the cytotoxicity test against cervical cancer cells (HeLa) showed moderate and inactive activity with IC₅₀ values >50 µg/mL for analog B and >100 µg/mL for analog A, C, and D. Based on the results of molecular docking, analog A displayed the lowest binding affinity of each target protein and showed excellent activity as an anticancer agent against T47D breast cancer cell with high selectivity against normal cell and therefore deserves further investigation in the development of breast anticancer agent.

Key words: curcumin analogs, molecular docking, *in vitro* anticancer assay, 3-chlorobenzaldehyde.