

SINTESIS SENYAWA TURUNAN C-DIPRENILASI- TRIHIDROKSIXANTON SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PARU DAN UJI *IN VITRO* TERHADAP SEL NCI-H661

Muhammad Kurnia Akbari¹, Eka Zunita Pratiwi², Dwiki Anggara Putra³, Dhina Fitriastuti⁴

^{1,2,4}Prodi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia

³Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

ABSTRAK

Xanton merupakan suatu metabolit sekunder yang terdapat secara alami pada beberapa tanaman obat dan memiliki aktivitas biologi yang baik seperti antikanker, antibakteri, antiinflamasi dan antimalaria. Kelompok C-prenilasi merupakan substituen yang paling banyak melekat di berbagai posisi pada kerangka xanton hasil isolasi. Selain cara isolasi, senyawa xanton dapat diperoleh dengan cara sintesis. Sintesis senyawa obat baru turunan C-diprenilasi polihidroksi xanton sebagai senyawa dengan aktivitas antikanker paru dan uji secara *in vitro* terhadap sel NCI-H661 merupakan tujuan penelitian ini. Senyawa target disintesis dari asam 2,5-dihidroksi benzoat dan 1,3,5-trihidroksi benzena melalui dua tahap yaitu reaksi asilasi-dehidrasi modifikasi metode Grover, Shah dan Shah (GSS) dan C-prenilasi terhadap senyawa xanton. Senyawa 1,3,7- trihidroksixanton dan 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton telah berhasil disintesis, dipurifikasi dengan kromatografi kolom dan kromatografi lapis tipis preparatif dan dikarakterisasi menggunakan instrumen FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C- NMR. Hasil pengujian *in vitro* terhadap sel NCI-H661 diperoleh hasil senyawa 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton memiliki aktivitas antikanker paru yang lebih baik dibandingkan 1,3,7-trihidroksixanton.

Kata kunci: xanton, sel NCI-H661, antikanker paru

ABSTRACT

Xanthone is a secondary metabolite found in some medicinal plants and has good biological activity such as anticancer, antibacterial, anti-inflammatory and antimalarial. The C-prenylation group is the most substituent attached to various positions on the skeleton of xanthone from isolation. Beside isolation, xanthone can be obtained by synthesis. The synthesis of a novel C-diprenylated polyhydroxy xanthone derivative as an anti-lung cancer and its cytotoxicity of NCI- H661 cells was the aim of this study. The target compound was synthesized from 2,5-dihydroxy benzoic acid and 1,3,5-trihydroxy benzene through two steps, the acylation-dehydration reaction of the modified method of Grover, Shah and Shah (GSS) and C-prenylation for the skeleton of xanthone. 1,3,7-trihydroxyxanthone and 1,3,7-trihydroxy-2,4-diprenylxanthone compounds were successfully synthesized, purified by column chromatography and preparative-thin layer chromatography and characterized using FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR instruments. The results indicate that 1,3,7-trihydroxy-2,4-diprenylxanthone has better activity against NCI-H661 cells than 1,3,7-trihydroxyxanthone respectively.

Keywords: xanthone, NCI-H661 cell, anti-lung cancer

1. PENDAHULUAN

Dewasa ini, kanker merupakan penyebab kematian terbesar kedua yang terjadi di negara berkembang, seperti di Indonesia¹. Biasanya kanker terjadi pada orang dengan usia lanjut, dimana orang yang lebih tua memiliki 10 kali resiko lebih besar terjadi kanker dibandingkan dengan usia dibawah 65 tahun². Kanker disebabkan oleh faktor *endogenous* dan *exogenous* yang menyebabkan perubahan genetik. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (2015) oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI diperoleh prevalensi penderita kanker pada semua umur di Indonesia sebesar 1,4‰, dengan prevalensi penderita kanker tertinggi berada pada Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta sebesar 4,1‰, disusul Provinsi Jawa Tengah dan Bali sebesar 2,1‰ dan 2,0‰³.

Kanker paru merupakan tipe kanker ganas yang menempati urutan pertama penyebab kematian seluruh dunia. Lebih dari 1,61 juta kasus telah dilaporkan dan sebanyak 1,38 juta meninggal dunia (18,2% dari total penderita kanker) akibat kanker paru setiap tahunnya di seluruh dunia⁴. Pada tahun 2014, kanker paru menjadi penyakit kanker yang menempati urutan pertama di Indonesia dan telah membunuh sebanyak 35.185 orang dengan persentase 21,8% dari total penderita kanker di Indonesia⁵.

Ketertarikan para peneliti dalam mengembangkan, membangun dan menemukan obat antikanker yang lebih efektif semakin meningkat pesat dalam kimia medisinal⁶. Pengobatan terhadap sel kanker dapat dilakukan dengan radioterapi, kemoterapi, pembedahan, terapi hormon, dan imunoterapi⁷. Biasanya, kemoterapi dan pembedahan merupakan perawatan yang paling sering dilakukan terhadap pasien kanker paru. Akan tetapi, penggunaan pembedahan dalam pengobatan sangat terbatas dikarenakan atas pertimbangan dari ukuran tumor dan kondisi tenaga medis yang belum memadai⁸. Pengobatan secara radioterapi dapat menyebabkan mutagenik pada beberapa sel hidup yang terdapat pada jaringan⁹. Terapi secara kemoterapi sangat luas digunakan dalam dunia

medis, karena pengobatan sangat ekonomis, efisien dan mudah diterapkan bahkan mampu mengatasi masalah tumor ganas.

Salah satu upaya mengatasi masalah kanker adalah dengan menemukan suatu obat baru. Pengembangan obat biasanya diperoleh dari isolasi bahan aktif dalam tanaman obat dan dengan sintesis senyawa analog dari bahan alamnya. Tanaman obat yang memiliki kandungan aktif melawan sel kanker, seperti *Garcia propinqua*, *Garcinia paucinervis*, *Garcinia speciose*, *Garcinia mckeaniana*, *Kielmeyera coriacea*, *Garcinia paucinervis*, *Garcinia goudotiana*, dan *Garcinia mangostana*¹⁰. Tanaman-tanaman tersebut mengandung kaya senyawa fenolik (hasil metabolit sekunder) dari xanton¹¹. Senyawa-senyawa tersebut memiliki sifat sebagai antikanker, *anti-HIV*, antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri¹². Walaupun memiliki sifat sebagai antikanker, isolat yang terbentuk memiliki rendemen yang sangat rendah, yaitu 0,55% sehingga sangat tidak efektif dijadikan sebagai pengobatan sel kanker paru baik secara *home industry* maupun skala pabrik (komersial)¹³. Oleh karena itu, sintesis senyawa turunan xanton dapat dijadikan langkah yang baik dalam pengobatan kanker paru-paru dikarenakan memiliki keuntungan dari segi kesehatan, sains, dan biaya dibandingkan dari hasil proses isolasi.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan yaitu peralatan gelas laboratorium, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, dan FT-IR. Bahan yang digunakan yaitu asam 2,5-dihidroksibenzoat, floroglusinol (benzena-1,3,5-triol), kalium hidroksida (KOH), aseton, asam klorida (HCl), diklorometana, prenil bromida, reagen Eaton, kloroform, n-heksana, etil asetat, akuades, silika gel, plat silika gel kromatografi lapis tipis 60 F254 dan natrium sulfat anhidrat (Na₂SO₄).

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium terpadu FMIPA Universitas Islam Indonesia dan laboratorium

farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan dilaksanakan dari tanggal 1 April 2019 hingga 30 Juni 2019.

2.3 Prosedur Kerja

2.3.1 Sintesis Senyawa 1,3,7-trihidroksixanton

Sebanyak 7,7 g dari asam 2,5-dihidroksibenzoat dicampurkan dengan 6,31 g floroglusinol ke dalam labu alas bulat 250 mL. Kemudian 100 mL dari reagen Eaton ditambahkan secara perlahan ke dalam campuran. Campuran dipanaskan dalam penangas air pada 80 ± 3 °C selama 2 jam dengan pengadukan yang konstan. Setelah itu, campuran didinginkan hingga temperatur ruangan dalam penangas air dingin. Selanjutnya campuran dicampurkan dalam bongkahan es kecil dan distirer selama 15 menit. Endapan yang terbentuk kemudian disaring dengan corong Bunchner dan dikeringkan dalam oven pada 50 °C semalaman. Sampel yang terbentuk kemudian dimurnikan menggunakan kromatografi kolom dan kromatografi lapis tipis preparatif. Fraksi yang terbentuk kemudian dianalisis menggunakan $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ dan FT-IR.

2.3.2 Identifikasi dan Pemurnian Senyawa 1,3,7-trihidroksixanton

Identifikasi senyawa 1,3,7-trihidroksixanton dilakukan dengan kromatografi lapis tipis. Sebanyak 2 mL larutan n-heksana dan 1 mL larutan etil asetat dicampurkan dan dimasukkan ke dalam gelas beker 100 mL lalu ditutup rapat. Sedikit kristal 1,3,7-trihidroksixanton, standar asam 2,5-dihidroksibenzoat dan floroglusinol dilarutkan dengan etil asetat hingga larut sempurna kemudian masing-masing ditotolkan pada plat silika gel dan dielusi hingga batas atas. Noda yang terbentuk diidentifikasi menggunakan lampu UV. Pemurnian senyawa 1,3,7-trihidroksixanton dilakukan dengan kolom kromatografi. Preparasi kolom dilakukan dengan membuat lapisan yang terdiri atas kapas-natrium sulfat anhidrat-bubur silika gel-impregnasi senyawa target-natrium sulfat lalu dialiri dengan banyak pelarut n-heksana:etil asetat

(2:1). Fraksi yang terbentuk kemudian ditampung ke dalam vial, kemudian setiap vial diidentifikasi dengan kromatografi lapis tipis. Selanjutnya setiap vial dibiarkan menguap semua pelarut hingga tersisa kristal berwarna kuning pucat.

2.3.3 Sintesis Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton

Sebanyak 50 mL larutan KOH 10% dimasukkan ke dalam labu alas bulat 250 mL. Kemudian ditambahkan 0,5 g senyawa 1,3,7-trihidroksixanton ke dalam labu dan distirer selama 15 menit. Selanjutnya, sebanyak 7,16 g senyawa prenil bromida dalam 6 mL aseton diinjeksikan melalui *syringe* ke dalam campuran. Campuran diaduk selama 24 jam di temperatur ruangan. Secara berkala, campuran diasamkan dengan 100 mL HCl 10% diikuti dengan ekstraksi dengan diklorometana. Lapisan organik yang terbentuk kemudian ditampung dan dipisahkan dari pelarut dengan evaporator. Sampel yang dihasilkan dimurnikan menggunakan kromatografi kolom dan kromatografi lapis tipis preparatif. Fraksi yang terbentuk kemudian dianalisis menggunakan $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$.

2.3.4 Preparasi Kultur

Sel NCI-H661 (carcinoma lung cell) dikultur dalam medium DMEM, yang mengandung 10% fetal bovine serum (FBS), 100 U/mL penisilin, 100 $\mu\text{g/mL}$ streptomycin dan diinkubasi pada temperatur 37 °C dengan kelembapan 5% dari CO₂. Sel NCI-H661 dikembangkan hingga mencapai 70-80% pada kondisi yang optimum. Kemudian medium lama dievaporasi dari cawan petri dan dibilas dengan buffer fosfat salin (PBS) sebanyak 2 kali. Sebanyak 2 mL tripsin-EDTA dimasukkan ke atas permukaan sel kultur, lalu diinkubasi pada 37 °C dalam 5% CO₂ selama 5 menit. Sel selanjutnya ditambahkan medium FBS 10% sebanyak 2 mL, lalu disentrifugasi. Sel kemudian ditempatkan di dalam kultur jaringan baru (dalam flask) dengan medium yang baru dan diinkubasi pada 37 °C dalam 5% CO₂.

2.3.5 Uji In Vitro

Sel NCI-H661 dipanen dalam 100 μ L medium (\pm 4000 sel) dan ditumbuhkan pada cawan petri steril dan diinkubasi semalam dengan gas CO₂. Uji sitotoksisitas dilakukan dengan metode MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5- difeniltetrazolium bromida) selama 24 jam. Dibuat seri larutan senyawa hasil sintesis 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton dengan konsentrasi 12,5; 25; 50; 100; 200 μ g/mL dengan pelarut medium sebanyak masing-masing 3 ulangan. Dibuat pula 3 jenis kontrol, yaitu kontrol sel NCI-H661 (100 μ L sel NCI-H661 + 100 μ L medium), kontrol medium (200 μ L medium), dan kontrol sampel (100 μ L 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton + 100 μ L medium). Sebanyak 100 μ L larutan 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton dari setiap konsentrasi dimasukkan ke dalam sumuran mikroplat yang telah berisi sel kanker sebanyak 100 μ L. Mikroplat kemudian diinkubasikan selama 24 jam dalam inkubator CO₂, selanjutnya ditambahkan 10 μ L MTT ke dalam tiap sumuran mikroplat dan diinkubasikan kembali selama 4 jam dalam inkubator CO₂. Reaksi MTT dihentikan dengan penambahan natrium dodesil sulfat (SDS) 10%, selanjutnya mikroplat kembali diinkubasikan selama 12 jam dalam ruang gelap pada suhu kamar. Setelah inkubasi tersebut, absorbansi tiap sumuran diukur dengan spektrofotometer pembaca mikroplat pada panjang gelombang 540 nm.

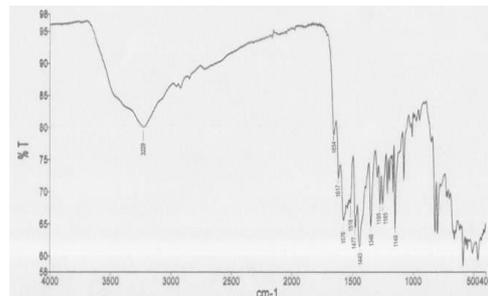
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Karakterisasi Senyawa 1,3,7-trihidroksixanton

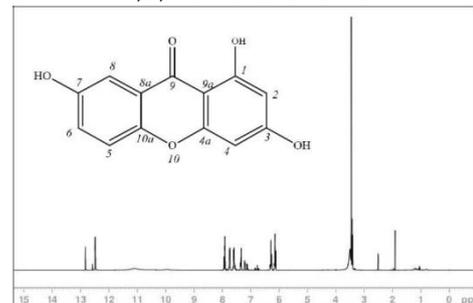
Sintesis 1,3,7-trihidroksixanton dilakukan dengan mereaksikan asam 2,5- dihidroksi benzoat dan floriglusinol dengan reagen Eaton. Campuran dipanaskan selama 30 menit pada suhu 80 °C. Reaksi sintesis 1,3,7-trihidroksixanton merupakan reaksi asilasi-dehidrasi dengan ciri terjadi pelepasan molekul kecil seperti air (H₂O). Metode ini dikembangkan dan dimodifikasi oleh Grover, Shah, Shah (GSS) agar diperoleh kerangka xanton yang posisinya tidak sterik dan rasemik sehingga diharapkan diperoleh produk yang spesifik dan mudah dipisahkan.

Diperoleh hasil yaitu terbentuk padatan berwarna jingga. Padatan jingga tersebut kemudian diuji dengan kromatografi lapis tipis. Berdasarkan data kromatografi lapis tipis menunjukkan bahwa produk yang dihasilkan merupakan campuran yang memiliki 4 noda saat dielusikan dengan n-heksana:etil asetat (2:1). Campuran produk yang diperoleh dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan gradien polaritas pelarut yaitu n-heksana:etil asetat (2:1). Fraksi 18- 50 diduga sebagai 1,3,7-trihidroksixanton yang dibuktikan dengan terbentuknya 2 noda pada plat KLT. Diperoleh kristal kuning pucat dari 1,3,7-trihidroksixanton pada fraksi tersebut kemudian dikarakterisasi dengan spektrofotometer FT-IR, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR.

Spektra FT-IR pada gambar 4.1, menunjukkan adanya puncak kelompok hidroksil (O-H) yang memberikan pita serapan pada 3229 cm⁻¹. Kemudian, terdapat serapan oleh gugus aromatik C=Csp² pada 1617 - 1518 cm⁻¹. Kehadiran gugus karbonil (C=O) juga ditunjukkan pada serapan 1654 cm⁻¹. Selain itu, serapan yang terdapat pada bilangan gelombang sekitar 1200 dan 1050 cm⁻¹ masing-masing mewakili vibrasi peregangan C-O-C asimetris dan simetris.



Gambar 4.1 Spektra FT-IR Senyawa 1,3,7-trihidroksixanton

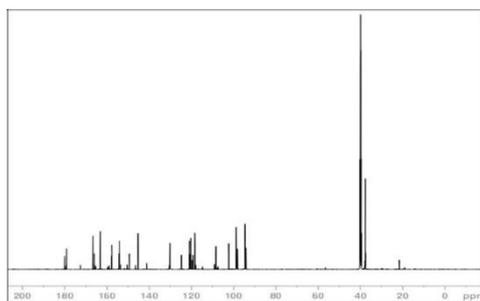


Gambar 4.2 Spektra ¹H-NMR 1,3,7-trihidroksixanton

Tabel 4.1 Data analisis spektra ¹H-NMR senyawa 1,3,7-trihidroksixanton

Posisi H	Pergeseran kimia (ppm)	Multiplisitas	Integrasi	Jenis Proton
2	6,140-6,143 (J=1,8)	Doublet	1H	Aril
4	6,285-6,287 (J=1,2)	Doublet	1H	Aril
5	7,585-7,600 (J=9)	Doublet	1H	Aril
6	7,732-7,752 (J=3;9)	Doublet of doublet	1H	Aril
8	7,908-7,912 (J=2,4)	Doublet	1H	Aril
1-OH	12,829	Singlet	1H	Hidroksil
3-OH	12,480	Singlet	1H	Hidroksil
7-OH	12,585	Singlet	1H	Hidroksil

Spektra ¹H-NMR dari produk yang telah disintesis pada gambar 4.2 menunjukkan bahwa terdapat 5 proton dalam lingkungan kimia dari gugus aromatik dan 3 proton dari gugus hidroksil. Sinyal pada δ 6,140-6,143 ppm dan 6,285-6,287 ppm merupakan milik proton dari gugus aromatik H2 dan H4 yang berpasangan dengan proton pada posisi meta. Sinyal pada δ 7,732-7,752 ppm menunjukkan adanya proton dari gugus aromatik H6 yang berpasangan dengan proton pada posisi orto dan meta. Sinyal pada δ 7,585-7,600 ppm, berasal dari proton dari gugus aromatik H5 yang berpasangan dengan proton dari posisi orto, sedangkan sinyal yang muncul pada δ 7,908-7,912 ppm dengan multiplisitas doublet saling berpasangan pada posisi meta. Adanya gugus hidroksil ditunjukkan oleh sinyal pada δ 12,585-12,829 ppm.

**Gambar 4.3** Spektra ¹³C-NMR Senyawa 1,3,7-trihidroksixanton

Spektra ¹³C-NMR gambar 4.3 menunjukkan bahwa dalam lingkungan kimia terdapat 2 jenis tipe karbon yang teridentifikasi yaitu tipe karbon aril dan karbonil (C=O). Sinyal δ 179,12 ppm menunjukkan spesifikasi dari karbon

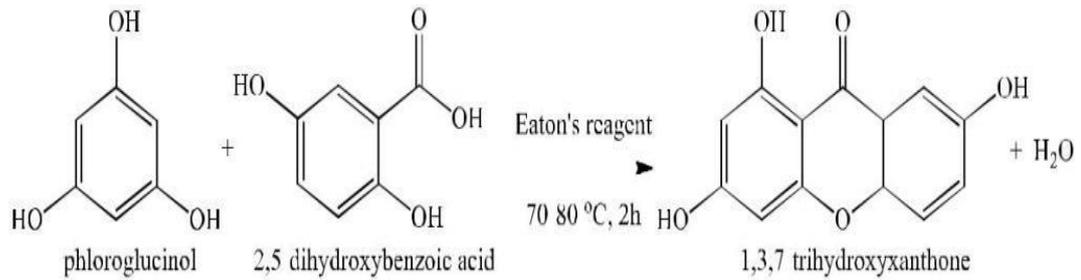
pada karbonil yang menjadi jembatan antara 2 benzena pada struktur xanton. Sedangkan sinyal δ pada rentang 94,60-166,61 ppm menunjukkan tipe karbon yaitu aril pada berbagai posisi di kerangka xanton.

Tabel 4.2 Data analisis spektra ¹³C-NMR senyawa 1,3,7-trihidroksi xanton

Posisi H	Pergeseran kimia (ppm)	Jenis karbon
1	166,61	Aril
2	98,81	Aril
3	163,11	Aril
4	94,60	Aril
4a	157,63	Aril
5	118,35	Aril
6	121,01	Aril
7	154,04	Aril
8	108,37	Aril
9	179,12	karbonil (C=O)
9a	102,26	Aril
10a	145,24	Aril

Data instrumen ¹H-NMR dan ¹³C-NMR menunjukkan bahwa senyawa yang dianalisis memiliki gugus aril, karbonil dan hidroksil, lalu diperkuat lagi dengan spektra FT-IR yang menunjukkan bahwa ada serapan C-O-C (eter) pada 1200 dan 1050 cm⁻¹. Berdasarkan analisis menggunakan spektrofotometer FT-IR, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR, dapat disimpulkan bahwa senyawa 1,3,7-trihidroksixanton berhasil disintesis. Reaksi sintesis 1,3,7-trihidroksi xanton ditampilkan pada

Gambar 4.4.

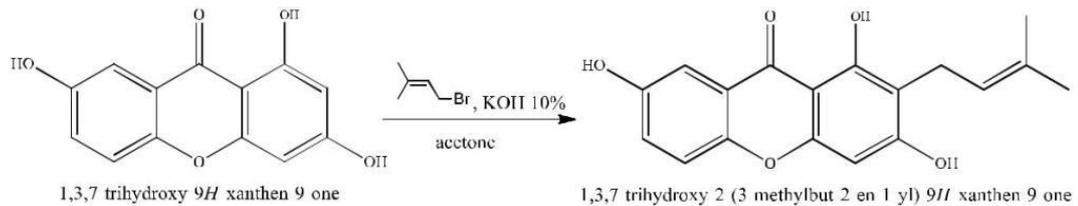


Gambar 4.4 Reaksi Sintesis Senyawa

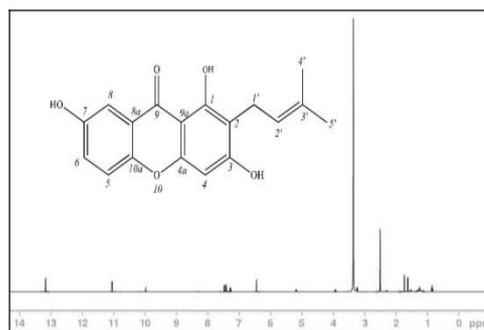
3.2. Karakterisasi Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton

Sintesis senyawa turunan polihidroksi xanton C-terprenilasi dilakukan dengan mereaksikan 1,3,7-trihidroksixanton dengan prenil bromida (*1-bromo-3-methylbut-2-ene*) dalam larutan kalium hidroksida 10%. Produk yang diperoleh dilakukan ekstraksi menggunakan kloroform dengan sedikit diasamkan dengan HCl 10%. Dari ekstraksi diperoleh 2 lapisan, dimana

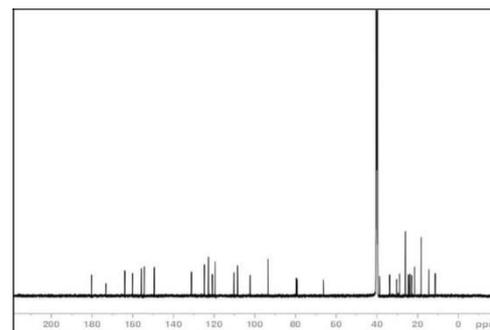
lapisan kloroform (berwarna coklat) diambil dan dipekatkan dengan evaporator untuk menghilangkan pelarut kloroform yang tersisa. Ekstrak senyawa target kemudian dikeringkan dan ditimbang. Pemurnian dilakukan dengan kromatografi kolom dan kromatografi lapis tipis preparatif. Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton hasil pemurnian kemudian dikarakterisasi dengan spektrometer ¹H-NMR dan ¹³C-NMR.



Gambar 4.5 Reaksi Sintesis Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton



Gambar 4.6 Spektra ¹H-NMR Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton



Gambar 4.7 Spektra ¹³C-NMR Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton

Tabel 4.3 Data analisis spektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ Senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton

Posisi	Pergeseran kimia pada	Pergeseran kimia pada
	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)
1-OH	13,168 (s)	-
3-OH	9,979 (s)	-
s7-OH	11,049 (s)	-
1	-	160,00
2	6,443 (s)	93,48
3	-	163,84
4	-	108,43
4a	-	155,72
5	7,464-7,479 (d, $J=9$)	119,4
6	7,265-7,285 (dd, $J = 8,7; 3$)	124,79
7	-	154,27
8	7,412-7,417 (d, $J = 3$)	110,23
8a	-	120,82
9	-	180,21
9a	-	102,20
10a	-	149,39
1'	3,228-3,240 (d, $J=7,2$)	21,39
2'	5,169-5,197 (m, $J=7,2$)	122,69
3'	-	131,12
4'	1,733 (s)	18,16
5'	1,627 (s)	25,95

Spektra $^1\text{H-NMR}$ gambar 4.6 menunjukkan bahwa terdapat lingkungan kimia dengan tipe hidrogen yaitu hidroksil pada δ 9,979-13,168 ppm pada posisi 1,3, dan 7 pada kerangka xanton, selanjutnya terdapat aril pada δ 6,443-7,479 ppm dan terdapat alkil (dari prenil) pada δ 1,627-5,197 ppm. Hal tersebut diperkuat dengan spektra $^{13}\text{C-NMR}$ (gambar 4.7) yang menunjukkan bahwa terdapat lingkungan kimia dengan tipe karbon yaitu aril pada δ 93,48-180,21 ppm dan alkil (dari prenil) pada δ 18,16-122 ppm. Oleh karena itu, berdasarkan analisis spektrometer $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$, dapat disimpulkan bahwa senyawa 1,3,7-trihidroksi-2-prenilxanton berhasil disintesis.

3.1 Hasil Uji In Vitro Terhadap Sel NCI-H661

Sintesis senyawa turunan xanton melalui reaksi asilasidehidrasi modifikasi metode Grover, Shah, Shah (GSS) merupakan metode yang tepat dan cepat serta menghasilkan produk yang spesifik dikarenakan tidak terdapat halangan sterik dan rasemik pada kerangka xanton yang dihasilkan. Selain itu, untuk meningkatkan kemampuan aktivitas biologis senyawa xanton dilakukan C-prenilasi yang memberikan situs aktif sebagai antikanker yang baik. Semakin banyak mol C- prenil yang tersubstitusi pada kerangka xanton maka akan meningkatkan aktivitas biologis senyawa tersebut. Sehingga diharapkan potensi dari sintesis senyawa turunan polihidroksi xanton C-terprenilasi ini adalah sebagai terobosan obat antikanker paru yang efektif untuk mengatasi kasus penyakit kanker paru. Hasil pengujian *in vitro* terhadap sel NCI-H661 diperoleh hasil senyawa 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton memiliki aktivitas antikanker paru yang lebih baik dibandingkan 1,3,7-trihidroksixanton.

4. KESIMPULAN

Sintesis senyawa baru 1,3,7-trihidroksixanton dan 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton telah berhasil disintesis dengan rendemen masing-masing sebesar 52% dan 22%. Pengujian senyawa tersebut terhadap sitotoksitas terhadap sel NCIH661 menunjukkan bahwa senyawa 1,3,7-trihidroksi-2,4-diprenilxanton memiliki aktivitas antikanker paru yang lebih baik dibandingkan 1,3,7-trihidroksixanton. Semakin banyak mol C-prenil yang tersubstitusi pada kerangka xanton maka akan meningkatkan aktivitas biologis senyawa tersebut. Sehingga diharapkan potensi dari sintesis senyawa turunan polihidroksi xanton C-terprenilasi ini adalah sebagai terobosan obat antikanker paru yang efektif untuk mengatasi kasus penyakit kanker paru.

5. REFERENSI

- [1] Domingo EJ, Noviani R, dan Noor M, 2008, Epidemiology and Prevention of Cervical Cancer in Indonesia, Malaysia, Philippines, Thailand and Vietnam, *Vaccine* 26S, M71–M79.
- [2] Yuenyongsawad, S., Bunluepuech, K., Wattanapiromsakul, C., dan Tewtrakul, S., 2015, Anticancer Activity of Compounds from *Bauhinia strychnifolia* Stem, *J. Ethnopharmacol*, 150, 765-769.
- [3] Kementerian Kesehatan RI, 2015, *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI "Stop Kanker"*, Kemenkes RI, Jakarta.
- [4] Ferlay, J. Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., dan Parkin, D.M., 2010, Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008, *Int. J. Cancer*, 127(12), 2893-2917.
- [5] Stewart, B.W., 2014, *World Cancer Report 2014*, World Health Organization, ISBN 9283204298.
- [6] Malayeri, S.O., Najaran, Z.T., Behbahani, F.S., Rashidi, R., Delpazir, S., dan Ghodsi, R., 2018, Synthesis and Biological Evaluation on Benzo[b]furo[3,4-e][1,4]diazepin-1-one Derivatives as Anticancer Agen, *Bioorganic Chemistry*, 80, 631-638.
- [7] Jamal, A., Shahzadi, L., Ahtzaz, S., Zahid, S., Chaudhry, A.N., Rehman, I.-u., dan Yar, M., 2017, Identification of Anticancer Potential of Doxazocin: Loading into Chitosan based Biodegradable Hydrogels for on-site Delivery to Treat Cervical Cancer. *Materials Scie. and Eng.*, 82, 102- 109.
- [8] Zhang, L., Feng, J., Kong, S., Wu, M., Xi, Z., Zhang, B., Fu, W., Lao, Y., Tan, H., dan Xu, H., 2016, Nujiangexanthone A, A Novel Compound from *Garcinia nujiangensis*, Supresses Cervical Cancer Growth by Targeting HnRNPk, *Cancer Letter*, 380, 447-456.
- [9] Zhao, J., Yang, T., Ji, J., Li, C., Li, Z., dan Li, L., 2018, Garcinol Exerts Anticancer Effect in Human Cervical Cancer Cells through Upregulation of T-cadherin, *Biomed. and Pharmacothe*, 107, 957-966.
- [10] Yokoyama T., M. Ueda, Y. Ando, dan M. Mizuguchi, 2015, Discovery of γ - Mangostin as an Amyloidogenesis Inhibitor, *Nat. Publ. Gr.*, 1–10.
- [11] Naidoo, J. M., 2009. Novel Methodology for The Synthesis of Xanthenes. *Thesis*, University of the Witwatersrand, Johannesburg.
- [12] Laphookhieo S, Maneerat W, dan Koysomboon S., 2009, Antimalarial and Cytotoxic Phenolic Compounds from *Cratoxylum maingayi* and *Cratoxylum cochinchinense*, *Molecules*, 14, 1389.
- [13] Hay, A.-E., Hélesbeux, J.-J., Duval, O., Labaïed, M., Grellier, P., dan Richomme, P., 2004, Antimalarial Xanthenes from *Calophyllum caledonicum* and *Garcinia vieillardii*, *Life Sci.*, 75, 3077–3085.