

Sintesis Senyawa Polihidroksi Xanthone 1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one Sebagai Kandidat Anti Kanker Payudara

Nurchahyo Iman Prakoso ¹⁾, Dhina Fitriastuti ²⁾,
Izdihar Qatrunnada Wafiya ³⁾, Ahmad Saeful ⁴⁾

^{1),2),3),4)}Program Studi Kimia, Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang KM 14,5 Yogyakarta
Email : nurchahyo.ip@uii.ac.id

Abstrak. Kanker merupakan salah satu penyakit yang sangat berbahaya di dunia. Ada banyak jenis kanker di dunia salah satunya adalah kanker payudara. Kanker payudara yang termasuk penyakit tidak menular saat ini menjadi masalah kesehatan utama baik di Indonesia maupun di dunia. Pada penelitian ini dimulai dengan sintesis senyawa xanthone dari senyawa asam 2,5-dihidroksi benzoat dengan phloroglucinol dengan reagen Eaton kemudian dipanaskan dalam penangas air pada suhu 80 ± 3 °C selama 30 menit dengan pengadukan konstan. Campuran produk kemudian dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan gradien polaritas pelarut. Fraksi 1 diidentifikasi sebagai 1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one sebagai padatan kuning dalam 52% hasil. Karakterisasi senyawa ini menggunakan spektrofotometer FT-IR dan ¹H-NMR

Kata kunci: Xanthone, Anti Kanker, 1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one

1. Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit yang sangat berbahaya di dunia. Ada banyak jenis kanker di dunia salah satunya adalah kanker payudara. Kanker payudara termasuk penyakit tidak menular saat ini menjadi masalah kesehatan utama baik di Indonesia maupun di dunia. Kanker payudara merupakan penyebab kematian kedua akibat kanker pada wanita setelah kanker mulut rahim yang merupakan kanker yang paling banyak terjadi pada wanita (Kementrian Kesehatan RI, 2010).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementrian Kesehatan RI, didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%. Prevalensi kanker tertinggi berada pada Provinsi DI Yogyakarta yaitu sebesar 4,1%, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan angka nasional. Prevalensi tertinggi berikutnya berada pada Provinsi Jawa Tengah dan Bali, yaitu sebesar 2,1% dan 2,0% (Kementrian Kesehatan RI, 2015)

Menurut WHO (2012) kejadian kanker payudara sebanyak 1.677.000 kasus. Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak diderita oleh kaum wanita dengan jumlah 883.000 kasus. Sementara itu, kanker payudara menjadi penyebab kematian pada wanita di negara berkembang sebanyak 324.000 kasus. Insidennya semakin tinggi diseluruh dunia (Houghton, 2012).

Insiden kanker payudara ini baik di Indonesia maupun di luar negeri (Eropa-AS) cenderung meningkat (Ramli, 2015) namun sejauh ini belum ada yang mampu mengobati kanker payudara dengan maksimal. Sehingga perlu dilakukan suatu upaya yang mampu mengatasi masalah kanker payudara dengan maksimal yang sedang merajalela selama ini. Penemuan obat adalah upaya untuk mengatasi masalah kesehatan, termasuk kanker payudara. Hal ini dapat dilakukan dengan cara mengisolasi senyawa aktif dari tanaman obat, baik secara tradisional dan secara empiris untuk mengobati kanker payudara.

Tanaman obat yang telah terbukti secara klinis menampilkan aktivitas antikanker yaitu Manggis. Dalam manggis terdapat senyawa xanthone yaitu gartanin dan α -mangostin. Senyawa tersebut kaya akan C5- isoprenoid yang terikat dengan struktur xanthone di posisi 4. Senyawa dari kedua tumbuhan tersebut memberikan aktivitas anti kanker (Liu *et al.*, 2013) dan anti virus influenza (Ikram *et al.*, 2015).

Senyawa α -mangostin memiliki aktivitas anti-inflamasi sebaik aktivitasnya sebagai antikanker (Walker, 2007). Terlepas dari kenyataan bahwa mereka memiliki aktivitas antikanker yang baik, proses isolasi hanya memberi hasil yang sangat rendah yaitu sekitar 0,55% (Hay *et al.*, 2004). Oleh karena itu, sintesis xanthone lebih mudah dan menguntungkan dari segi kesehatan, sains dan ekonomi jika dibandingkan dengan proses isolasi.

Sintesis xanthone merupakan suatu upaya untuk memperoleh xanthone dari gabungan dua senyawa atau lebih dengan bantuan reagen untuk mereaksikan kedua senyawa awal tersebut menjadi xanthone yang merupakan senyawa ampuh calon antikanker. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa target *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one* dari asam 2,5-dihidroksibenzoat dan *Phloroglucinol*

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan utama sintesis senyawa turunan Xanthone *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one* dari asam 2,5-dihidroksibenzoat dan *Phloroglucinol* dan melakukan elusidasi strukturnya.

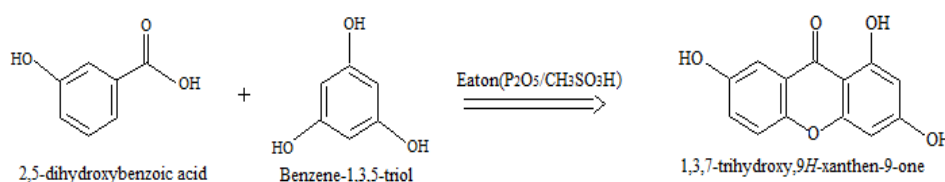
1.3 Metodologi Penelitian

a. Alat dan Bahan

Alat-alat yang akan digunakan pada penelitian ini adalah gelas laboratorium (Gelas bekker 50 mL, pengaduk kaca, gelas arloji, pipet ukur 5 mL), pengaduk magnetik, corong *Buchner*, evaporator *Buchii*, alat timbang elektrik, spektrometer inframerah FT-IR (Nicolet Avatar) dan Spektrometer ^1H NMR. Bahan utama penelitian ini adalah asam 2,5-dihidroksi benzoat, *Phloroglucinol*, reagen Eaton, Aseton, HCl, diklorometana, Na_2SO_4 *anhydrous*, dan beberapa bahan pendukung lainnya.

b. Cara Kerja

Campuran 5 mmol (1,54 g) asam 2,5-dihidroksi benzoat dan 5 mmol (1,262 g) *Phloroglucinol* dicampurkan dalam labu 250 mL. Kemudian 20 mL reagen Eaton ditambahkan perlahan-lahan ke dalam campuran. Campuran dipanaskan dalam penangas air pada suhu $80 \pm 3^\circ\text{C}$ selama 30 menit dengan pengadukan konstan. Setelah itu, campuran didinginkan pada suhu kamar dengan merendam ke dalam air dingin. Campuran didinginkan kemudian dituangkan ke dalam es yang dihancurkan dan diaduk selama 15 menit. Endapan disaring dengan menggunakan penyaringan *Buchner*, dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama semalam. Sampel dianalisis menggunakan FT-IR dan ^1H -NMR.



Gambar 1 Skema Sintesis *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*

1.4 Tinjauan Pustaka

a. Kanker Payudara

Kanker payudara atau *Carsinoma Mammae* adalah pertumbuhan sel yang tidak terkedali pada kelenjar puting susu (*lobular*), saluran kelenjar dari lobular ke puting payudara (*duktus*) dan jaringan penunjang payudara yang mengelilingi lobular, duktus, pembuluh darah dan pembuluh limfe, tetapi tidak termasuk kulit payudara (American Cancer Society, 2013)

Kanker Payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak diderita wanita di seluruh dunia. Sebagian besar penyakit kanker (lebih dari 95%) disebabkan karena pengaruh *epigenetik* dimana gen-gen dipengaruhi oleh berbagai faktor eksternal seperti makanan dan lingkungan. Kondisi-kondisi yang dapat menyebabkan pertumbuhan sel normal menjadi sel kanker adalah hiperplasia, displasia dan neoplasia. Pertumbuhan sel yang tidak terkendali disebabkan kerusakan DNA sehingga menyebabkan mutasi pada gen vital (Tussanti, *et al.*, 2014)

b. Sel T47D

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor *ductal* payudara seorang wanita berusia 54 tahun. Cell line adalah sel yang disubkulturkan dari *primary cultures*, yaitu sel dari organ atau jaringan yang dikultur dalam media dan kondisi yang sesuai. *Continuous cell line* sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penanganannya, memiliki

kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003)

c. Xanthone

Xanthone merupakan golongan bioflavonoid yang terdapat dalam kulit manggis. Senyawa turunan xanthone termasuk senyawa heterosiklik yang mengandung oksigen, berwarna kuning dan mempunyai rangka utama berupa *dibenzo- γ -pyrone*. Salah satu aktivitas farmakologis xanthone yang banyak diteliti adalah antikanker, yang ditandai dengan aktivitas sitotoksiknya dan dikaitkan dengan bentuk heterosiklik senyawa tersebut. Beberapa senyawa heterosiklik telah terbukti bersifat antikanker. Sifat xanthone sebagai antikanker diperantai oleh kemampuannya sebagai antioksidan, baik melalui kelator logam, peredam radikal bebas, maupun inhibitor peroksidasi lipid (Aulani dan Muchtaridi, 2017)

Xanthone dapat dihasilkan dari metode isolasi, biosintesis, dan sintesis kimia. Namun, metode sintesis kimialah yang mampu menghasilkan presentase hasil produk yang dapat dioptimalkan dengan mengubah parameter sintesis. Manfaat dari sintesis kimia adalah ahli kimia mampu merancang dan mensintesis beberapa struktur xanthone yang diinginkan atau yang tidak dapat ditemukan di alam. Sedangkan metode isolasi atau biosintesis hanya menghasilkan jenis derivative Xanthone yang terbebas dalam jumlah relatif kecil (Ling, 2013).

2. Pembahasan

2.1 Hasil Sintesis *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*

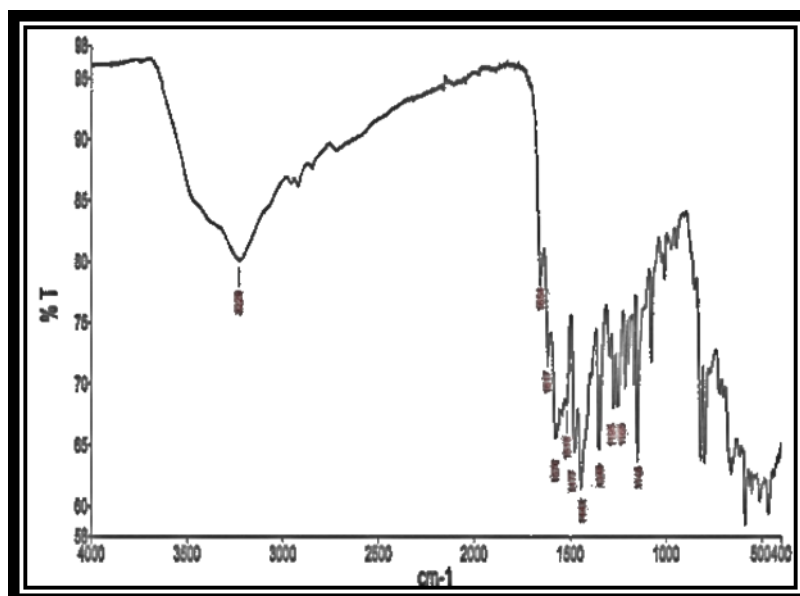
Sintesis *1,3,7-trihidroksiksanton* dilakukan dengan mereaksikan asam 2,5-dihidroksibenzoat dan phluoroglucinol dengan reagen Eaton. Reaksi dipantau dengan kromatografi lapis tipis. Campuran dipanaskan selama 2 jam pada 80 °C. Campuran produk kemudian dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan gradien polaritas pelarut. Fraksi 1 diidentifikasi sebagai *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one* sebagai padatan kuning dalam 52% hasil. Produk ini kemudian dikarakterisasi dengan spektrofotometer FT-IR dan ¹H-NMR.



Gambar 2. Kristal *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*

2.2 Karakterisasi dengan Spektrofotometer FT-IR

Karakterisasi FT-IR bertujuan untuk mengetahui gugus fungsi yang terdapat pada hasil sintesis *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*.



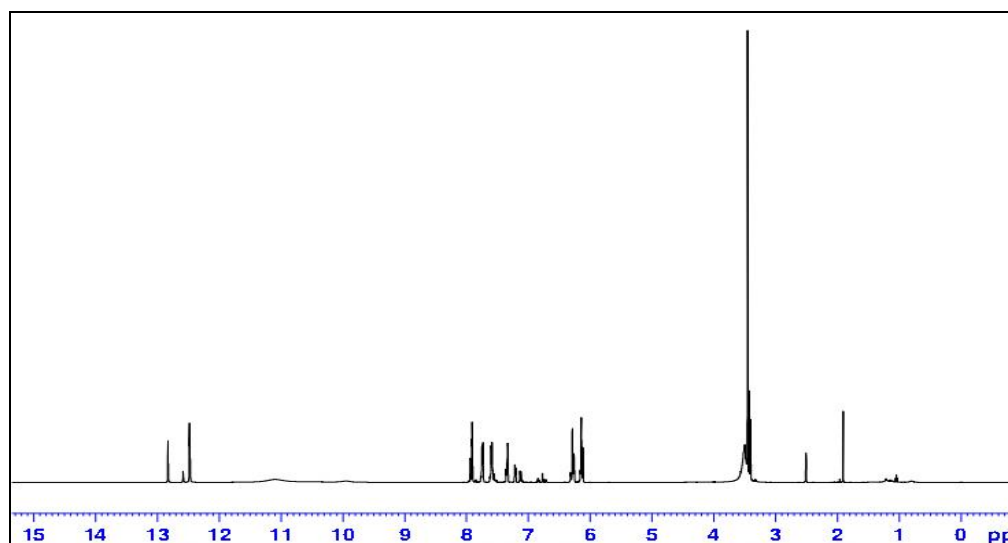
Gambar 3. spektra FTIR dari senyawa hasil sintesis *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*

Tabel 1. Hasil analisis FT-IR <i>1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one</i>	
Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Gugus Fungsi
3229	-OH
3078	C _{sp2} -H
1518 dan 1617	C=C aromatis
2931 dan 2845	C _{sp3} -H
1427	-CH ₂ -
1654	C=O karbonil

Gambar 3 dan Tabel 1 menunjukkan analisis spektra FTIR dari senyawa hasil sintesis *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*. Berdasarkan spektrum IR pada gambar dibawah ini, dapat dilihat bahwa puncak kelompok hidroksil sampel memberikan pita serapan luas pada 3229 cm⁻¹. Kemudian, absorpsi gugus aromatik C = C_{sp2} menunjukkan pada 1617 - 1518 cm⁻¹, masing-masing. Kehadiran gugus karbonil (C = O) ditunjukkan pada serapan 1654 cm⁻¹. Selain itu, penyerapan sekitar 1200 dan 1050 cm⁻¹ mewakili asimetris dan vibrasi peregangan C-O-C simetris, masing-masing.. Dari identifikasi gugus fungsi yang ada dapat diketahui bahwa gugus fungsi-gugus fungsi tersebut sudah sesuai dengan gugus fungsi yang seharusnya dimiliki oleh senyawa *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*.

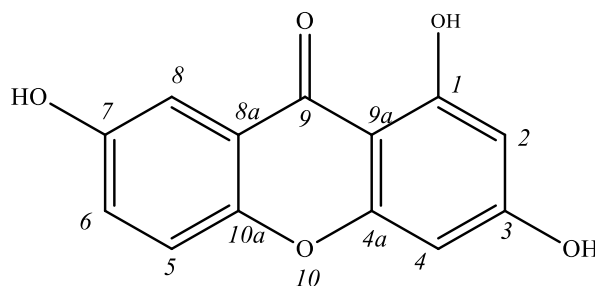
2.2 Karakterisasi dengan spektrofotometer ¹H-NMR

Karakterisasi ¹H-NMR digunakan untuk menentukan struktur dari komponen suatu senyawa hasil dari sintesis *1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one*. Spektrum ¹H-NMR pada Gambar 4 dari produk yang disintesis menunjukkan bahwa ada 5 proton dalam lingkungan kimia dari gugus aromatik dan 3 proton dari gugus hidroksil.



Gambar 4. Spektrum ^1H -NMR 1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one

Sinyal pada δ 6,140-6,143 ppm dan 6,285-6,287 ppm milik proton dari gugus aromatik H2 dan H4 yang berpasangan dengan proton dari metadat. Sinyal pada δ 7,732-7,752 ppm mewakili proton dari gugus aromatik H6 yang berpasangan dengan proton dari orto dan posisi meta. Sinyal pada δ 7,585-7,600 ppm, berasal dari proton dari gugus aromatik H5 yang berpasangan dengan proton dari orto- posisi sementara sinyal yang muncul pada δ 7,908-7,912 ppm dengan multiplisitas doublet saling berpasangan pada posisi meta. Kehadiran gugus hidroksil muncul dalam spektrum ini pada δ 12,585-12,829 ppm. Dari data FTIR dan NMR yang didapat maka dapat diperoleh struktur dari senyawa 1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one ditunjukkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur dari senyawa 1,3,7-trihydroxy-9H-xanthen-9-one

3. Kesimpulan

Senyawa 1,3,7-trihydroxy-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-9H-xanthen-9-one telah berhasil disintesis dengan persen yield sebesar 52%.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terimakasih dan memberikan apresiasi kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Islam Indonesia (DPPM UII) yang telah memberikan bantuan dana penelitian kepada penulis sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik. Selain itu kami juga mengucapkan terima kasih kepada Fakultas MIPA, Program Studi Kimia dan Laboratorium Terpadu UII yang telah memberikan bantuan sarana dan prasarana sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

Daftar Pustaka

- [1]. Kementrian Kesehatan RI. 2010. *Rencana Strategis Kementrian Kesehatan Tahun 2010-2014*. NO. HK. 03 01/60/I/2010, Jakarta.
- [2]. Kementrian Kesehatan RI. 2015. *info DATIN, Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, Stop Kanker*. Jakarta.
- [3]. Houghton, R. A. dan Gray, D. 2012. *Gejala dan tanda dalam kedokteran klinis*. Jakarta: PT Indeks.
- [4]. Ramli, M., Panigoro, S.S. dan Kurnia, A. 2011. *Kelainan Pada Payudara. Dalam : Anwar, M., Baziad, A., Prabowo R.P., editor. Ilmu Kandungan Edisi 3*. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- [5]. Liu, Z., Antalek, M., Nguyen, L., Li, X., 2013. The effect of gartanin, a naturally occurring xanthone in mangosteen juice, on the mTOR pathway, autophagy, apoptosis, and the growth of human urinary bladder cancer cell lines. *Nutr Cancer*, 65 Suppl1, 68-77.
- [6]. Ikram, N. K., Durrant, J. D., Muchtaridi, M., Zalaludin, A. S., Purwitasari, N., Mohamed, N., Rahim, A. S., Lam, C. K., Normi, Y. M., Rahman, N. A., Amaro, R. E., and Wahab, H. A. 2015. A virtual screening approach for identifying plants with anti H5N1 neuraminidase activity. *J Chem Inf Model*, 55(2), 308-316.
- [7]. Walker. 2007. HPLC analysis of selected xanthenes in mangosteen fruit. *J. Sep. Sci.*, 30, 1229–1234.
- [8]. Hay, A.-E., Hélesbeux, J.-J., Duval, O., Labaïed, M., Grellier, P., and Richomme, P. 2004. Antimalarial xanthenes from *calophyllum caledonicum* and *Garcinia vieillardii*. *Life Sci*, 75, 3077-3085.
- [9]. American Cancer Society. 2013. *Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.
- [10]. Tussanti, I., Johan, A., dan Kisdjamiatun. 2014. Sitotoksitas in vitro ekstrak etanolik buah parijoto (*Medinilla speciosa*, reinw.ex bl.) terhadap sel kanker payudara T47D. *Jurnal Gizi Indonesia (ISSN : 1858-4942) Vol. 2, No. 2*, 53-58.
- [11]. Burdall, E. S. And Landsdown, M, R. 2003. Breast Cancer Cell Line. *Breast Cencer Res*, 89-95.
- [12]. Aulani, F. N. Dan Muchtaridi. 2017. Aspek Kimia Medisinal Senyawa Xanthone sebagai Anti Kanker. *Farmaka Volume 4 Nomor 4 Suplemen 1*, 417-432.
- [13]. Ling, C. S. 2013. Synthesis And Antioxidant Activity Of Prenylated Xanthenes Derived From 1,3,6-Trihydroxyxanthone. *Tesis*, Universiti Tunku Abdul Rahman, Malaysia.