

**Sintesis, *Molecular Docking* dan Aktivitas Sitotoksik Senyawa Analog Kalkon Berbasis Alfa Tetralone terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7**

**Synthesis, Molecular Docking, and Cytotoxic Activity of Alpha Tetralone Based Chalcone Analogue Compounds against MCF-7 Breast Cancer Cells**

**Agung Rahmadani<sup>1,\*</sup>, Indriana Tasya<sup>1</sup>, Wahyu Yunita Lestari<sup>1</sup>, Nurdianah Abdul Kadir<sup>1</sup>, Mitha Saputri<sup>1</sup>, Farah Erika<sup>1</sup>, Usman<sup>1</sup>, Sukemi<sup>1</sup>, Hanggara Arifian<sup>2</sup>, Supriatno Salam<sup>2</sup>, Herman<sup>2</sup>, Laode Rijai<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Mulawarman, Samarinda, 75123, Indonesia

<sup>2</sup>Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis", Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia

\*Email Korespondensi: [agungrahmadani@fkip.unmul.ac.id](mailto:agungrahmadani@fkip.unmul.ac.id)

**Abstrak**

Senyawa kalkon merupakan salah satu prekursor dari senyawa flavonoid dan pirazolina. Kalkon mengandung dua cincin aromatis (A dan B) dan satu atom karbon  $\alpha,\beta$ -tak jenuh. Senyawa kalkon dapat disintesis melalui reaksi kondensasi *Claisen Schmidt*. Kalkon disintesis menggunakan bahan dasar alfa tetralone dan analog benzaldehida. Dalam penelitian ini senyawa kalkon disintesis selama 48 jam pada suhu ruang menggunakan pelarut etanol dan katalis natrium hidroksida serta bahan dasar alfa tetralone, 3,4-dimetoksibenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida. Senyawa hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan metode spektroskopi meliputi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dan spektroskopi massa. Karakterisasi menggunakan metode spektroskopi menunjukkan kedua senyawa analog kalkon berhasil disintesis dengan rendemen diatas 70%. Hasil pengujian sitotoksik menunjukkan bahwa kedua senyawa analog kalkon tidak aktif terhadap sel kanker payudara MCF-7. Simulasi penambatan molekuler menunjukkan bahwa kedua analog kalkon menghasilkan tingkat energi dan interaksi intramolekuler yang tidak lebih baik dibandingkan dengan 4-hidroksitamoksifen.

**Kata Kunci:** analog kalkon, alfa tetralone, sitotoksik

**Abstract**

The chalcone compound is a precursor of flavonoid and pyrazoline compounds. Chalcone has two aromatic rings (A and B) and one  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbon atom. Chalcone compounds can be

synthesized via the Claisen Schmidt condensation reaction. Chalcone synthesis uses the basic ingredients of alpha tetralone and benzaldehyde analogues. In this research, chalcone synthesis took place for 48 hours at room temperature. Synthetic materials using ethanol solvent and sodium hydroxide catalyst, as well as basic ingredients alpha tetralone, 3,4-dimethoxybenzaldehyde and 4-methoxybenzaldehyde. Characterization of synthesized compounds using spectroscopic methods, including  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , Fourier Transform Infrared (FTIR) and mass spectroscopy. Characterization results using spectroscopic methods showed that the two chalcone analogue compounds were successfully synthesized with yields above 70%. Both chalcone compounds showed low activity against MCF-7 cancer cells. Molecular docking simulations showed that both chalcone analogues produced energy levels and intramolecular interactions that were no better than 4-hydroxytamoxifen.

**Keywords:** chalcone analogues, alpha tetralone, cytotoxic

---

**Diterima:** 25 September 2023

**Disetujui:** 29 Februari 2024

---

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i1.2092>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).  
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.  
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

#### Cara Sitasi:

Rahmadani, A., Tasya, I., Lestari, W. Y., Kadir, N. A., Saputri, M., Erika, F., Usman, U., Sukemi, S., Arifian, H., Salam, S., Herman, H., Laode Rijai, L., 2024. Sintesis, *Molecular Docking* dan Aktivitas Sitotoksik Senyawa Analog Kalkon Berbasis Alfa Tetralone terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *J. Sains Kes.*, **6**(1). 149-157. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i1.2092>

## 1 Pendahuluan

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya sel yang abnormal yang bisa berkembang tanpa terkendali dan memiliki kemampuan untuk menyerang dan berpindah antar sel dan jaringan tubuh. Penyakit ini berawal dari kerusakan gen, materi genetika atau DNA sel [1]. Berdasarkan data *The Global Cancer Observatory* tahun 2020, kanker payudara di Indonesia termasuk kanker paling banyak ditemukan pada perempuan dengan proporsi 30,8% dari total kasus kanker lainnya [2]. Saat ini, pencarian obat kanker banyak dilakukan baik melalui bahan sintesis maupun bahan alam. Dalam beberapa pengujian pengembangan obat kanker, sel kanker

payudara MCF-7 banyak digunakan untuk mempelajari kanker payudara [3].

Kalkon merupakan senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid yang dapat ditemukan pada beberapa jenis tumbuhan. Senyawa kalkon dan turunannya dikenal memiliki beragam aktivitas biologi yang menarik, seperti antimikroba antimalaria, antioksidan, antitumor, anti-inflamasi dan antikanker [4,5]. Dalam bidang sintesis, senyawa kalkon telah banyak digunakan untuk membuat berbagai macam senyawa heterosiklik seperti isoksazol, quinolinon, benzodiazepin, flavonoid, pirazolina dan turunannya [4,6-8]. Oleh karena itu, senyawa-senyawa kalkon banyak dijadikan sebagai molekul target untuk keperluan

pencarian senyawa-senyawa aktif sebagai kandidat obat, salah satunya sebagai kandidat obat antikanker [9].

Kalkon dapat disintesis melalui kondensasi *Claisen Schmidt* antara keton dan aldehida aromatik dalam medium asam maupun basa. Medium basa dapat digunakan pada hampir semua reaksi sintesis kalkon [10,11]. Gupta & Jain [12] berhasil mensintesis kalkon baru dengan struktur dasar cincin A berasal dari alfa tetralone. Senyawa analog kalkon ini diketahui memiliki aktivitas sebagai antijamur [12]. Analog kalkon sintesis dari alfa tetralone memiliki aktivitas antikanker [13]. Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan sintesis analog senyawa kalkon berbasis alfa tetralone sebagai struktur dasar cincin A dan benzaldehida tersubstitusi metoksi pada cincin B serta melakukan pengujian sitotoksik senyawa hasil sintesis terhadap sel kanker MCF-7 disertai studi penambatan molekuler.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Sintesis senyawa analog kalkon (1 dan 2)

Alfa tetralone (Sigma Aldrich) 5 mmol dilarutkan dalam etanol p.a (Merck) direaksikan masing-masing dengan 3,4-dimetoksibenzaldehida (Sigma Aldrich) 5 mmol dan 4-metoksibenzaldehida (Merck) 5 mmol. Ditambahkan 5 mL NaOH 40% (Merck) ke dalam kedua larutan tersebut. Reaksi dilakukan selama 48 jam pada suhu kamar. Jika reaksi telah selesai tambahkan HCl 10% (Merck) pada suhu 0°C hingga terbentuk endapan. Padatan yang terbentuk disaring, dicuci dengan aquades kemudian dikeringkan. Produk yang terbentuk kemudian dimurnikan dengan metode kromatografi kolom dengan perbandingan eluen *n*-heksana (Merck) : etil asetat (Merck) (9:1).

### 2.2 Uji sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7

#### 2.2.1 Preparasi media dan sampel

Disiapkan media kultur cair *Roswell Park Memorial Institute Medium* (RPMI) dan kontrol positif Cisplatin. Dibuat larutan stok dari sampel dan disiapkan larutan kerja *PrestoBlue™ Cell Viability Reagent*.

#### 2.2.2 Preparasi sel

Sel yang akan digunakan telah konfluen min 70%. Dibuang media pada disk, lalu bilas sel sebanyak 2× dengan 1 mL PBS. Ditambahkan 1 mL larutan Trypsin-EDTA lalu diinkubasi selama 5 menit agar lapisan sel terdispersi. Selanjutnya sel dipindahkan ke dalam *tube* yang telah berisi media. Sel disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit. Supernatan dibuang, lalu pelet dilarutkan kedalam *tube* berisi media.

#### 2.2.3 Seeding sel ke dalam 96 well plate

Jumlah dan viabilitas sel ditentukan dengan *trypan blue exclusion*, dan *resuspend* sel dengan kepadatan sel akhir 170.000 sel/mL dalam media (17.000 sel/well). Dibersihkan hemacytometer dan tutup slip menggunakan etanol 70% kemudian dikeringkan. Dimasukkan 10 µL larutan sel-*trypan blue* ke salah satu sisi bilik/chamber. Dihitung jumlah sel yang sehat (viabel) per mL. *Seeding*/kultur sel kedalam 96 wellplate, kemudian diinkubasi selama 24 jam (atau sampai sel konfluen min. 70%) pada suhu 37°C dan 5% gas CO<sub>2</sub>.

#### 2.2.4 Pemberian reagen presto plue dan pengukuran absorbansi

Disiapkan 9 mL media pada tube yang ditambahkan 1 mL "PrestoBlue™ Cell Viability Reagent" (10 µL reagen untuk 90 µL media), lalu dimasukkan 100 µL campuran larutan tersebut kedalam tiap *well microplate* kemudian diinkubasi selama 1-2 jam sampai terlihat perubahan warna. Saat memasuki sel hidup, reagen PrestoBlue® akan direduksi dari senyawa biru resazurin tanpa nilai fluorescent intrinsik, menjadi senyawa resorufin yang berwarna merah dan sangat berpendar. Konversi nilai sebanding dengan jumlah sel yang aktif secara metabolik dan oleh karena itu dapat diukur secara kuantitatif. Untuk mengukur absorbansi, digunakan spektrum absorbansi untuk resazurin dan resorufin Selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang 570 nm menggunakan multimode reader.

## 2.3 Studi Penambatan Molekuler (Molecular Docking)

### 2.3.1 Pemodelan Struktur

Kedua ligan (kalkon 1 dan kalkon 2) digambar menggunakan MarvinSketch 23.4 [14]. Kemudian, semua ligan yang digambar dioptimalkan secara geometris dalam perangkat lunak Avogadro 1.2.0 [15]. Proses optimasi geometri menggunakan medan gaya MMFF94 [16].

### 2.3.2 Simulasi Penambatan Molekuler

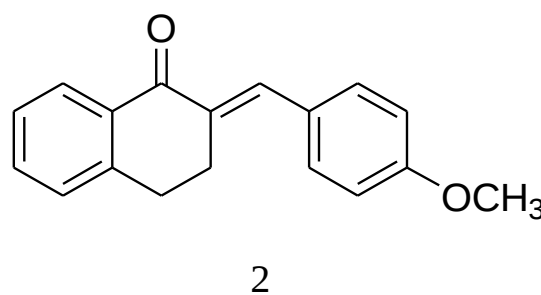
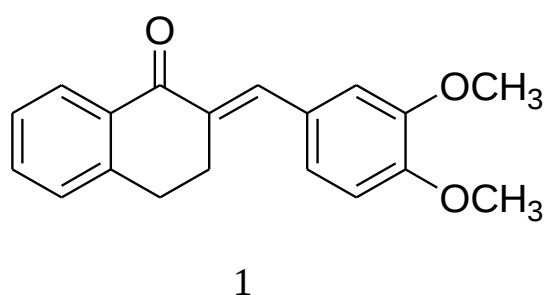
Reseptor yang digunakan adalah *Estrogen Receptor Alpha* (ER $\alpha$ ), yang diperoleh dari *Protein Data Bank* dengan PDB ID: 3ERT. Reseptor dan ligan dipreparasi menggunakan AutoDockTools 1.5.6 [17]. Protonasi dilakukan pada reseptor dan ligan. Muatan Kollman telah ditambahkan ke reseptor sebagai makromolekul, sedangkan muatan Gasteiger telah ditambahkan ke ligan. File parameter grid diatur sesuai dengan kotak grid ukuran 40 $\times$ 40 $\times$ 40 dan berpusat pada situs aktif ER $\alpha$  (x= 30.010, y= -1.913, dan z= 24.207) [18]. Simulasi penambatan molekul dilakukan menggunakan AutoDock 4.2 [19]. File parameter *docking* Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) dilakukan sebanyak 100 kali. Dari kluster yang terbentuk, konformasi ligan dengan energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) terendah

dipilih. Interaksi reseptor-ligan diperiksa menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020 [20].

## 3 Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Sintesis senyawa (E)-2-(3,4-dimetoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (Kalkon 1) dan (E)-2-(4-metoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (Kalkon 2)

Kalkon 1 disintesis dengan mereaksikan alfa tetralone dengan 3,4-dimetoksibenzaldehida selama 48 jam pada suhu kamar. Selanjutnya dihasilkan krud dan dilakukan pemurnian menggunakan teknik kromatografi kolom menghasilkan senyawa murni berbentuk padatan berwarna kuning dengan rendemen sebesar 70,96%. Kalkon 2 disintesis dengan mereaksikan alfa tetralone dengan 4-metoksibenzaldehida selama 48 jam pada suhu kamar. Dilakukan pemurnian dengan teknik yang sama menghasilkan senyawa murni berbentuk padatan berwarna kuning dengan rendemen sebesar 72,34%. Karakterisasi senyawa hasil sintesis (kalkon 1 dan 2, struktur kimianya dapat dilihat pada Gambar 1) menggunakan metode spektroskopi meliputi  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FTIR dan spektroskopi massa.



Gambar 1. Struktur senyawa kalkon 1 dan 2

Data  $^1\text{H-NMR}$  (Tabel 1) kalkon 1 menunjukkan keberadaan 18 atom H. Pada pergeseran kimia 3,89 dan 3,91 ppm menunjukkan adanya 6 proton dari 2 gugus metoksi pada kalkon 1. Pada Tabel 1 terlihat jelas nilai pergeseran kimia 7,23 ppm; (1H, *d*, *J* = 7,5 Hz, H8); 7,34 ppm (1H, *t*, *J* = 7,5 Hz, H7); 7,47

ppm (1H, *ddd*, *J* = 2; 7,5; 7,5 Hz, H6) dan 8,10 ppm (1H, *dd*, *J* = 1; 8; Hz, H5). Proton-proton ini memiliki kesesuaian tipe multiplisitas dan nilai konstanta kopling, sehingga menunjukkan keberadaan 4 proton pada cincin A. Sedangkan pergeseran kimia pada 2,94 ppm (2H, *t*, *J* = 6,5 Hz, H3); 3,15 ppm (2H, *ddd*, *J* = 1,5; 6,5; 6,5 Hz,

H4) menunjukkan keberadaan proton-proton dari 2 metilen yang saling bertetangga. Proton-proton pada cincin B keberadaannya ditunjukkan dengan adanya pergeseran kimia 6,90 ppm; (1H, *d*, *J* = 8,5 Hz, H5'); 6,98 ppm (1H, *d*, *J* = 2 Hz, H2') dan 7,07 ppm (1H, *dd*, *J* = 2; 8 Hz, H6'). Sedangkan proton beta dari gugus enon muncul pada pergeseran kimia 7,82 ppm (1H, *s*, Hβ).

Data <sup>13</sup>C-NMR (Tabel 1) kalkon 1 menunjukkan sinyal karbon dengan total 19 pergeseran kimia. Pergeseran kimia 187,8 ppm

merupakan ciri khas dari karbon sp<sup>2</sup> C=O senyawa kalkon. Adanya 14 sinyal karbon sp<sup>2</sup> C=C pada pergeseran kimia 100,9 – 149,6 ppm menunjukkan keberadaan 12 karbon C=C dari cincin A dan B serta 2 karbon C=C dari gugus enon. Gugus metilen pada C3 dan C4 ditunjukkan pada pergeseran kimia 27,3 dan 28,8 ppm. Pergeseran kimia 56,0 dan 56,1 ppm menunjukkan adanya karbon sp<sup>3</sup> teroksidasi yang merupakan ciri khas dari 2 gugus metoksi senyawa kalkon 1.

Tabel 1. <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) senyawa kalkon 1 dan 2

| Posisi              | Kalkon 1                                         |                              | Kalkon 2                                         |                              |
|---------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
|                     | <sup>1</sup> H-NMR δH (ppm), mult, <i>J</i> (Hz) | <sup>13</sup> C-NMR δC (ppm) | <sup>1</sup> H-NMR δH (ppm), mult, <i>J</i> (Hz) | <sup>13</sup> C-NMR δC (ppm) |
| 1                   | -                                                | 187,8                        | -                                                | 187,9                        |
| 2                   | -                                                | 133,6                        | -                                                | 133,6                        |
| 3                   | 2,94 (2H; <i>t</i> ; <i>J</i> = 6,5)             | 27,3                         | 2,94 (2H; <i>t</i> ; <i>J</i> = 6,5)             | 27,3                         |
| 4                   | 3,15 (2H; <i>ddd</i> ; <i>J</i> = 1,5; 6,5; 6,5) | 28,8                         | 3,13 (2H; <i>ddd</i> ; <i>J</i> = 2; 6,5; 6,5)   | 28,8                         |
| 5                   | 8,10 (1H; <i>dd</i> ; <i>J</i> = 1; 8)           | 128,7                        | 8,11 (1H; <i>dd</i> ; <i>J</i> = 1,5; 8)         | 128,4                        |
| 6                   | 7,47 (1H; <i>ddd</i> ; <i>J</i> = 2; 7,5; 7,5)   | 133,2                        | 7,47 (1H; <i>ddd</i> ; <i>J</i> = 2; 7,5; 7,5)   | 133,2                        |
| 7                   | 7,34 (1H; <i>t</i> ( <i>J</i> = 7,5)             | 128,2                        | 7,35 (1H; <i>d</i> ( <i>J</i> = 7,5)             | 128,1                        |
| 8                   | 7,23 (1H; <i>d</i> ( <i>J</i> = 7,5)             | 127,0                        | 7,23 (1H; <i>d</i> ( <i>J</i> = 7,5)             | 127,0                        |
| 9                   | -                                                | 143,1                        | -                                                | 143,1                        |
| 10                  | -                                                | 133,8                        | -                                                | 133,7                        |
| 1'                  | -                                                | 128,1                        | -                                                | 128,2                        |
| 2'                  | 6,98 (1H; <i>d</i> ; <i>J</i> = 2)               | 113,3                        | 7,42 (1H; <i>d</i> ; <i>J</i> = 9,5)             | 131,8                        |
| 3'                  | -                                                | 149,6                        | 6,94 (1H; <i>d</i> ; <i>J</i> = 9,5)             | 114,0                        |
| 4'                  | -                                                | 148,7                        | -                                                | 160,0                        |
| 5'                  | 6,90 (1H; <i>d</i> ; <i>J</i> = 8,5)             | 110,9                        | 6,94 (1H; <i>d</i> ; <i>J</i> = 9,5)             | 114,0                        |
| 6'                  | 7,07 (1H; <i>dd</i> ; <i>J</i> = 2; 8)           | 123,3                        | 7,42 (1H; <i>d</i> ; <i>J</i> = 9,5)             | 131,8                        |
| B                   | 7,82 (1H; <i>s</i> )                             | 136,9                        | 7,83 (1H; <i>s</i> )                             | 136,7                        |
| 3'-OCH <sub>3</sub> | 3,91 (3H; <i>s</i> )                             | 56,1                         | -                                                | -                            |
| 4'-OCH <sub>3</sub> | 3,89 (3H; <i>s</i> )                             | 56,0                         | 3,84 (3H; <i>s</i> )                             | 55,4                         |

Berdasarkan data spektrum FTIR kalkon 1 menunjukkan keberadaan gugus C=O pada bilangan gelombang 1665 cm<sup>-1</sup>. Serapan pada bilangan gelombang ini sangat khas menunjukkan serapan gugus karbonil dari senyawa kalkon. Diperkuat dengan keberadaan C=C pada bilangan gelombang 1596 cm<sup>-1</sup> dan C=C fenil pada 1508 cm<sup>-1</sup>. Adanya gugus metoksi yang terikat pada cincin benzena ditunjukkan pada bilangan gelombang 1238 cm<sup>-1</sup> (C-O-Fenil) dan 1031 cm<sup>-1</sup> (C-O-C). Analisis massa molekul dilakukan dengan menggunakan spektroskopi massa. Hasil analisis spektroskopi massa (HR-TOF-MS) kalkon 1 menunjukkan *m/z* 317,1158 g/mol dengan massa terhitung sebesar 317,1154 g/mol sebagai [M+Na]<sup>+</sup> dengan rumus molekul C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na. Berdasarkan analisis data spektroskopi meliputi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FTIR

dan spektroskopi massa menunjukkan senyawa kalkon 1 telah berhasil disintesis.

Karakterisasi senyawa kalkon 2 dilakukan sama halnya seperti senyawa kalkon 1 menggunakan metode spektroskopi. Data <sup>1</sup>H-NMR (Tabel 1) kalkon 2 menunjukkan keberadaan 16 atom H. Pada pergeseran kimia 3,84 ppm menunjukkan adanya 3 proton dari 1 gugus metoksi pada kalkon 2. Proton-proton pada cincin A ditunjukkan pada pergeseran kimia 7,23 ppm; (1H, *d*, *J* = 7,5 Hz, H8); 7,35 ppm (1H, *t*, *J* = 7,5 Hz, H7); 7,47 ppm (1H, *ddd*, *J* = 2; 7,5; 7,5 Hz, H6) dan 8,11 ppm (1H, *dd*, *J* = 1,5; 8 Hz, H5). Proton-proton ini memiliki kesesuaian tipe multiplisitas dan nilai konstanta kopling sehingga keberadaannya pada satu cincin benzena yang sama. Sedangkan pergeseran kimia pada 2,94 ppm; (2H, *t*, *J* = 6,5 Hz, H3); 3,13 ppm (2H, *ddd*, *J* = 2; 6,5; 6,5 Hz, H4)

menunjukkan keberadaan proton-proton dari 2 gugus metilen yang saling bertetangga. Proton-proton pada cincin B keberadaannya ditunjukkan dengan adanya pergeseran kimia 6,94 ppm; (2H, *d*, *J* = 9,5 Hz, H3' & H5'); 7,42 ppm (2H, *d*, *J* = 9,5 Hz, H2' & H6'). Sedangkan proton beta dari gugus enon muncul pada pergeseran kimia 7,83 ppm (1H, *s*, Hβ).

Data <sup>13</sup>C-NMR (Tabel 1) kalkon 2 menunjukkan sinyal karbon dengan total 18 pergeseran kimia. Pergeseran kimia 187,9 ppm merupakan ciri khas dari karbon sp<sup>2</sup> C=O dari senyawa kalkon. Adanya 14 sinyal karbon sp<sup>2</sup> C=C pada pergeseran kimia 114,0 – 160,0 ppm menunjukkan keberadaan 12 karbon C=C dari cincin A dan B serta 2 karbon C=C dari gugus enon. Gugus metilen pada C3 dan C4 ditunjukkan pada pergeseran kimia 27,3 dan 28,8 ppm. Pergeseran kimia 55,4 ppm menunjukkan adanya karbon sp<sup>3</sup> teroksigenasi yang merupakan ciri khas dari 1 gugus metoksi senyawa kalkon 2.

Berdasarkan data spektrum FTIR kalkon 2 menunjukkan keberadaan gugus C=O pada bilangan gelombang 1670 cm<sup>-1</sup>. Serapan pada bilangan gelombang ini sangat khas menunjukkan serapan gugus karbonil dari senyawa kalkon. Diperkuat dengan keberadaan C=C pada bilangan gelombang 1586 cm<sup>-1</sup> dan C=C fenil pada 1501 cm<sup>-1</sup>. Adanya gugus metoksi yang terikat pada cincin benzena ditunjukkan pada bilangan gelombang 1247 cm<sup>-1</sup> (C-O-Fenil) dan 1032 cm<sup>-1</sup> (C-O-C). Analisis massa molekul dilakukan dengan menggunakan spektroskopi massa. Hasil analisis spektroskopi massa (HR-TOF-MS) kalkon 2 menunjukkan *m/z* 287,1057 g/mol dengan massa terhitung sebesar 287,1048 g/mol sebagai [M+Na]<sup>+</sup> dengan rumus molekul C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na. Berdasarkan analisis data spektroskopi meliputi <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FTIR dan spektroskopi massa menunjukkan senyawa kalkon 2 telah berhasil disintesis.

### 3.2 Uji sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7

Uji sitotoksik dilakukan untuk mendapatkan gambaran interaksi suatu senyawa sampel terhadap inhibitor proliferasi sel kanker payudara MCF-7. Pada uji ini digunakan parameter *inhibition concentration* 50% (IC<sub>50</sub>), yaitu konsentrasi yang menghambat aktivitas proliferasi sel kanker

sebesar 50% dari populasi sel. Hasil perhitungan nilai IC<sub>50</sub> didapatkan dari regresi linear antara log konsentrasi sampel dengan persentase viabilitas sel kanker. Berdasarkan hasil viabilitas sel, menunjukkan hubungan yang linear antara konsentrasi senyawa analog kalkon dengan interaksi hambatan proliferasi sel kanker.

Tabel 2. Aktivitas penghambatan sel kanker MCF-7

| Senyawa                                                                                   | Rumus Molekul                                  | Nilai IC <sub>50</sub> (μg/mL) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|
| ( <i>E</i> )-2-(3,4-dimetoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2 <i>H</i> )-on (Kalkon 1) | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> | >1000                          |
| ( <i>E</i> )-2-(4-metoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2 <i>H</i> )-on (Kalkon 2)     | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> | 501,9                          |

Tabel 2 menunjukkan bahwa kalkon 1 dan 2 tidak memiliki aktivitas sitotoksik. Hal ini ditunjukkan dengan nilai IC<sub>50</sub> pada kalkon 1 yaitu lebih dari 1.000 μg/mL dan kalkon 2 yaitu 501,9 μg/mL. Sehingga hasil dari pengujian sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 menunjukkan bahwa kedua senyawa baik kalkon 1 dan 2 tidak aktif terhadap sel kanker payudara MCF-7.

### 3.3 Simulasi Penambatan Molekuler (*Molecular Docking*)

Hasil penambatan molekul senyawa kalkon menunjukkan bahwa keduanya memiliki afinitas yang lebih lemah dibandingkan 4-hidroksitamoksifen. Kedua senyawa kalkon memiliki nilai afinitas sebesar -8,67 kkal/mol dan -8,88 kkal/mol, sedangkan senyawa 4-hidroksitamoksifen (4OHT) dengan tingkat energi sebesar -11,87 kkal/mol (Tabel 3). Perbedaan afinitas antara 4OHT dengan kedua senyawa kalkon mungkin dipengaruhi oleh tidak adanya interaksi hidrogen dari kedua senyawa kalkon terhadap target ERα.

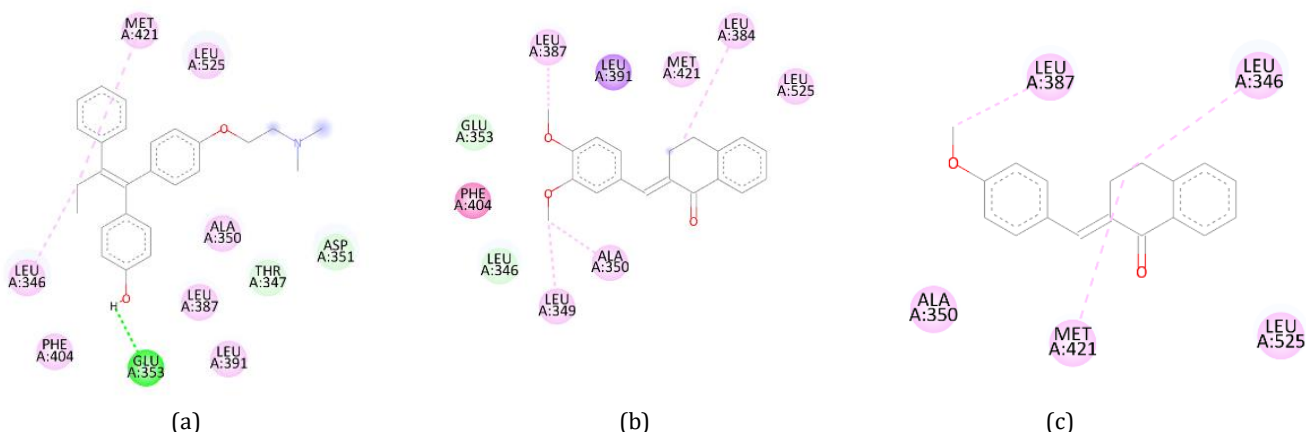
Kemudian untuk penelusuran lebih lanjut bagaimana ligan mampu berperan sebagai antagonis terhadap ERα bisa diperkirakan melalui interaksi yang dibentuk terhadap residu-residu penting milik ERα (Gambar 2). Ligan-ligan yang ditujukan sebagai antagonis ERα setidaknya menunjukkan interaksi hidrogen terhadap residu GLU353 atau ARG394 [21]. Selain itu, tidak munculnya interaksi hidrogen terhadap residu HIS524 berpeluang

untuk ligan bisa berperan sebagai antagonis  $ER\alpha$  [22]. Dari ketiga ligan, kesemuanya tidak menunjukkan interaksi hidrogen terhadap residu HIS524 yang berarti ligan-ligan tersebut memiliki potensi untuk bertindak sebagai antagonis  $ER\alpha$ . Akan tetapi, hanya 4OHT yang menunjukkan interaksi penting terhadap residu

GLU353. Hal tersebut yang mungkin mempengaruhi potensi aktifitas ligan sebagai antagonis  $ER\alpha$ . Interaksi penting tersebut yang mungkin mempengaruhi aktivitas *in vitro* dari kedua senyawa kalkon yang tidak aktif terhadap sel kanker MCF-7.

Tabel 3. Energi bebas dan interaksi intramolekuler hasil *molecular docking*

| Senyawa              | $\Delta G$ (kkal/mol) | Interaksi |                                |
|----------------------|-----------------------|-----------|--------------------------------|
|                      |                       | Hidrogen  | Hidrofobik                     |
| 4-hidroksitamoksifen | -11.87                | GLU353    | LEU346, MET421                 |
| Kalkon 1             | -8.67                 |           | LEU384, LEU387, ALA350, LEU349 |
| Kalkon 2             | -8.88                 |           | LEU387, LEU346, MET421         |



Gambar 2. Interaksi ligan-ligan terhadap  $ER\alpha$ ; (a) 4OHT, (b) kalkon 1, (c) kalkon 2

#### 4 Kesimpulan

Senyawa kalkon 1 (*E*)-2-(3,4-dimetoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-on dan kalkon 2 (*E*)-2-(4-metoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-on sebagai senyawa analog kalkon telah berhasil disintesis dengan rendemen masing-masing 70,96% dan 72,34%. Sitotoksitas senyawa kalkon 1 (*E*)-2-(3,4-dimetoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-on dan senyawa kalkon 2 (*E*)-2-(4-metoksibenziliden)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-on terhadap sel kanker payudara MCF-7 masing-masing dengan nilai  $IC_{50}$  yaitu sebesar  $>1000 \mu\text{g/mL}$  dan  $501,19 \mu\text{g/mL}$ . Kedua senyawa analog kalkon diketahui tidak aktif terhadap sel kanker payudara MCF-7. Penelusuran simulasi penambatan molekuler menunjukkan bahwa kalkon 1 dan kalkon 2

menghasilkan tingkat energi dan interaksi intramolekuler yang tidak lebih baik dibandingkan dengan 4-hidroksitamoksifen.

#### 5 Pernyataan

##### 5.1 Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih atas hibah penelitian dari Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Mulawarman (SK Nomor 1506/UN17/HK.02.03/2023) sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

##### 5.2 Penyandang Dana

Penelitian ini didanai oleh Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Mulawarman.

### 5.3 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

### 5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

## 6 Data Pendukung

Data pendukung dapat diakses secara online.

## 7 Daftar Pustaka

- [1] Ningrum, M. P. dan Rahayu, RR. S. R. 2021. Determinan Kejadian Kanker Payudara Pada Wanita Usia Subur (15-49) Tahun. *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*. 1(3). 362-370.
- [2] Globocan. 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2021. *Estimated Number of Deaths in 2020 Worldwide, Indonesia, Female, All Ages*.
- [3] Qodria, L. dan Nurrachma, M. Y. 2020. Pemilihan Sel yang Tepat Untuk Penelitian Kanker Payudara. *BioTrends*. 11(2). 17-28.
- [4] Goyal, K., Kaur, R., Goyal, A., and Awasthi, R. 2021. Chalcones: A Review On Synthesis and Pharmacological Activities. *J. Appl. Pharm. Sci*. 11(1). 1-14.
- [5] Salehi, B., Quispe, C., Chamki, I., El Omari, N., Balahbib, A., Sharifi-Rad, J., Bouyahya, A., Akram, M., Iqbal, M., Docea, A.O., Caruntu, C., Leyva-Gomez, G., Dey, A., Martorell, M., Calina, D., Lopez, V., and Les, F. 2021. Pharmacological Properties of Chalcones: A Review of Preclinical Including Molecular Mechanism and Clinical Evidence. *Front. Pharmacol*. 11. 592654.
- [6] Khotimah, N., Rahmadani, A., Rahmawati, D., and Ardana, M. 2018. Synthesis and Bioactivity of 3-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-Hydroxy-3-Methoxyphenyl) Pyrazoline. *J. Trop. Pharm. Chem*. 4(4). 189-193.
- [7] Santi, F. N., Nur, Y., Rahmadani, A., Herman, and Kuncoro, H. 2019. Synthesis and Bioactivity of New Pyrazoline Derivative: N-Carbamide-3-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-Hydroxy-3-Methoxyphenyl) Pyrazoline. *Res. J. Chem. Environ*. 23(12). 55-59.
- [8] Shidiq, N., Rahmadani, A., Wijaya, V., dan Rijai, L. 2018. Sintesis Senyawa Turunan Flavanon dan Uji Bioaktivitas Senyawa Kalkon sebagai Senyawa Antara dalam Sintesis Flavanon. *Proc. Mul. Pharm. Conf*. 8(1). 68-74.
- [9] Ikhtiarudin, I., Lelani, Zamri, A., Teruna, H.Y., dan Yuharmen. 2014. Sintesis dan Uji Toksisitas Senyawa Analog Kalkon Turunan 2'-Hidroksiasetofenon dan Halobenzaldehid. *Jurnal Photon*. 5(1). 57- 63.
- [10] Fauziah, L. dan Wahyuningsih, T.D. 2016. Synthesis of Chalcones Substituted with Nitro and Hydroxyl Group in Alkaline Medium. *Eksakta: Journal of Sciences and Data Analysis*. 16(2). 103-114.
- [11] Suirta, I. W. 2016. Sintesis Senyawa Kalkon serta Uji Aktivitas Sebagai Antioksidan. *Jurnal Kimia*. 10(1), 75-80.
- [12] Gupta, D and Dain, J. K. 2015. Chalcone Derivates as Potential Antifungal Agents: Synthesis and Antifungal Activity. *J. Adv. Pharm. Technol. Res*. 6(3). 114-117.
- [13] Shirmila, D. A., Jonathan, D. R., KhrisnaPriya, M., Laavanya, K., Hemalatha, J., and Usha, G. 2022. Synthesis, In-vitro and In-silico Antikanker Activity Studies of Methoxy Chalcone Substitued Tetralone-Based Chalcone Derivates. *Rasayan J. Chem*. 15(4). 2249-2257.
- [14] Csizmadia, P. 1999. MarvinSketch and MarvinView: Molecule Applets for the World Wide Web. The 3<sup>rd</sup> International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry.
- [15] Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., and Hutchison, G. R. 2012. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *J. Cheminform*. 4(8). 1-17.
- [16] Atwell, T. L., Townsend, P. A., and Grayson, M. N. 2021. Comparisons of Different Force Fields in Conformational Analysis and Searching of Organic Molecules: A Review. *Tetrahedron*. 79. 131865.
- [17] Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., and Olson, A. J. 2016. Computational Protein-Ligand Docking and Virtual Drug Screening with the AutoDock Suite. *Natureprotocols*. 11(5). 905-919.
- [18] Aldaghi, L., Rad, A., Arab, A., Kasaian, J., Iranshasi, M., Sadr, A. S., and Soltani, F. 2016. In Silico and In Vitro Evaluation of Cytotoxic Activities of Farnesiferol C and Microlobin on MCF-7, Hela and KYSE Cell Lines. *Drug. Res*. 66(10). 532-538.
- [19] Huey, R., Morris, G. M., and Forli, S. 2012. *Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial*. The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory. California. USA.
- [20] Baroroh, U., Muscipa, Z. S., Destiarani, W., Rahmatullah, F. G., and Yusuf, M. 2023. Molecular Interaction Analysis and Visualization of Protein-Ligand Docking Using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology*. 2(1). 22-30.

- [21] Wang, Z., Li, Y., Ai, C., and Wang, Y. 2010. In Silico Prediction of Estrogen Receptor Subtype Binding Affinity and Selectivity Using Statistical Methods and Molecular Docking with 2-Arylnaphthalenes and 2-Arylquinolines. *Int. J. Mol. Sci.* 11(9). 3434–3458.
- [22] Shylaja, R., Loganathan, C., Kabilan, S., Vijayakumar, T., and Meganathan, C. 2021. Synthesis and Evaluation of the Antagonistic Activity of 3-acetyl-2H-benzo[g]chromen-2-one Against Mutant Y537S Estrogen Receptor Alpha via E-Pharmacophore Modeling, Molecular Docking, Molecular Dynamics, and In-Vitro Cytotoxicity Studies. *J. Mol. Struct.* 1224. 129289.