

I. PENDAHULUAN

I. Latar Belakang

Kanker merupakan pertumbuhan sel-sel baru secara abnormal yang tumbuh melampaui batas normal, dan yang kemudian dapat menyerang bagian sebelah tubuh dan menyebar ke organ lain. Proses ini disebut metastasis, Metastasis merupakan penyebab utama kematian akibat kanker (WHO, 2009). Salah satu pencegahan kanker adalah dengan mengonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran, yang memiliki kandungan senyawa aktif yang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker. Salah satu senyawa aktif yang memiliki sifat farmakologis yang baik adalah flavonoid.

Flavonoid merupakan metabolit sekunder dari polifenol ditemukan hampir secara luas ditemukan pada tanaman dan memiliki efek bioaktivitas seperti antiVirus, anti-inflamasi (Wang *et al.*, 2016), antidiabetes dan antikanker (Marzouk, 2016). Tiga cincin fenolik A, B dan C, aktivitas metabolit flavonoid bergantung pada struktur dan orientasi dari gugus fungsi tersebut.

Salah satu senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas beragam adalah kuersetin. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid hampir menggambarkan seluruh sifat farmakologis dan biologis flavonoid. Dimana kuersetin memiliki aktivitas farmakologis yang sangat beragam, seperti antioksidan, antiinflamasi, antibakteri dan antikanker. Salah satu contohnya kuersetin yang di ekstrak dari anggur merah misalnya memiliki aktivitas antioksidan yang sebanding dengan α -tokoferol dalam menghambat peroksidasi lipid (Sweetman, 2009). Kuersetin secara teratur melalui pangan nabati, seperti buah apel, teh, dan bawang dapat melindungi LDL dari reaksi oksidasi yang pada gilirannya dapat mengurangi resiko penyakit jantung koroner dan stroke (Kusuma *et al.*, 2010). Salah satu sumber kuersetin yang dapat ditemukan dari tanaman sungkai *P. canescens*. Berdasarkan penelitian Triana (2022), ditemukan isolat senyawa kuersetin dari ekstrak etanol dari daun sungkai. Kuersetin dan turunan memiliki sifat farmakologis yang sangat banyak. Salah satu riset atau modifikasi dari senyawa kuersetin adalah metilasi. Metilasi adalah masuknya gugus metil (CH_3) pada suatu senyawa. Metilasi sendiri biasanya dibagi menjadi 2 yaitu O-metilasi dan C-metilasi. O-metilasi merupakan penambahan gugus metil yang terjadi pada atom oksigen (O) pada gugus hidroksi dan dapat terjadi dengan adanya katalis basa (Asnawati, 2015), sedangkan reaksi C-metilasi merupakan reaksi penambahan gugus metil pada ikatan rangkap $\text{C}=\text{C}$ yang dapat terjadi dengan katalis asam (Lidyawati, 2012). Metilasi pada senyawa merupakan salah satu modifikasi yang sering dilakukan untuk banyak metabolik sekunder yang baru (Magar dan Shong, 2020). Bentuk metilasi pada kuersetin biasanya membuat

lebih stabil dan mudah diaplikasikan dalam bioaktivitasnya. Metilasi pada senyawa flavanoid khususnya kuersetin dapat meningkatkan aktivitasnya dan memberikan aktivitas berbeda dari induknya (Cao *et al.*, 2013).

Berdasarkan penelitian metilasi pada senyawa kuersetin menunjukkan aktivitas yang beragam, Seperti *3-O-methylquercetin* dan *3,4,7-O-trimethylquercetin* memiliki aktivitas dalam peningkatan sel Melanin (Yamauchi *et al.*, 2014). Penelitian lain juga pada senyawa *3,3',4',7-tetra-O-methylate quercetin* dan *3,3',4',5,7-penta-O-methylated* menunjukkan menghambat *Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)* (Yuan *et al.*, 2012 ; Juvalle *et al.*, 2013), Salah pengujian pada senyawa kanker payudara. Penelitian yang lain menunjukkan *Tamarixetin* yang merupakan kuersetin yang termetilasi pada gugus hidroksil pada posisi 4' memiliki aktivitas antiinflamasi yang sangat baik daripada kuersetin. Beberapa hasil metilasi juga telah ditemukan dan di uji bioaktivitasnya seperti *obuine* (*3,5,3'-trihydroxy-7,4'-dimetoxylavon*) dan *pachypodol* (*5,4'-dihydroxy-3,7,3'-trimetoxylavon*) menunjukkan aktivitas anti mutagenik terhadap senyawa-senyawa penginduksi (Miyazawa *et al.*, 2000). Selain meningkatkan aktivitas farmkologisnya metilasi pada senyawa kuersetin juga meningkatkan stabilitas metaboliknya dan meningkatkan transportasi membran dari senyawa hasil metilasi(Arifin dan Ibrahim, 2018). Kuersetin termetilasi sendiri dapat ditemukan dalam tanaman, seperti dilaporkan oleh Rahman *et al.*,(2020) *pachypodol* dan *ayanin* dapat ditemukan dari kulit batang *melicope quercifolia*. Dimana hasil isolat yang didapatkan adalah berupa padatan kuning.

Melihat potensi dan hasil aktivitas bioaktivitas yang dihasilkan, metilasi menjadi salah satu cara untuk meningkatkan aktivitas kuersetin. Metilasi kuersetin dari penelitian juga pernah dilakukan, dimana metilasi dilakukan dengan biotransformasi menggunakan Bakteri *E. Coli* menghasilkan senyawa 3'-Metil and the 3',4'-dimetil Kuersetin (Kim *et al.*, 2005). Dari penelitian lain metilasi kuersetin dengan menggunakan bakteri yang sama ditemukan kuersetin termetilasi pada posisi 4' (Pandey *et al.*, 2015).

Metilasi pada kuersetin diharapkan dapat memetilasi gugus hidroksil pada posisi 3, 5, 7, 3', 4'. Dimana reaksi menggunakan katalis NaOH, NaOH disini akan membentuk anion fenoksida yang dimana akan melepaskan atom (H^+) dari gugus hidroksil. Selanjutnya akan mengalami reaksi S_N2 dengan agen metilasi Dimetilsulfat. Dimetilsulfat dipilih karena bersifat stabil dan mampu memberikan rendemen yang tinggi.

Sintesis organik juga dipengaruhi beberapa hal seperti pelarut, suhu, lama reaksi dan katalis (Fesseden, 1997). Dimana reaksi S_N2 akan cepat dalam pelarut aprotik, yaitu pelarut polar yang tidak membentuk ikatan hidrogen

intermolekuler, contoh pelarut aprotik adalah Dimetilsulfoksida (DMSO), Dimetilformamida (DMF) dan Asetonitril (Morrison dan Boyd, 2002).

Setelah melakukan metilasi, Untuk mengetahui kemurnian senyawa perlu dilakukan uji kemurnian terhadap senyawa hasil metilasi. Uji kemurnian dilakukan menggunakan melting point dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Melting point adalah uji mengukur titik leleh senyawa tersebut sedangkan KLT menguji kepolaran dari senyawa hasil metilasi. Selain itu, Untuk memastikan senyawa hasil metilasi menggunakan Spektrofotometer Infra Merah.

Salah satu uji awal untuk melihat apakah senyawa aktif memiliki kemampuan uji kanker menggunakan uji BSLT menggunakan Udang *Artemia Salina* L. Metode pengujian BSLT ini didasarkan pada bahan senyawa aktif dari tumbuhan yang bersifat toksik dan mampu membunuh larva udang *Artemia salina* (sebagai hewan uji). Hasil uji toksisitas dengan metode ini terbukti memiliki korelasi dengan daya sitotoksik senyawa antikanker. Selain itu, metode ini juga mudah dikerjakan, murah, cepat, dan cukup akurat (Sukadirman *et al.*, 2004).

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang senyawa turunan kuersetin dikarenakan senyawa hasil metilasi dapat meningkatkan sifat antikanker, Selain itu juga dapat meningkatkan stabilitas metabolik. Dimana kuersetin tersebut direaksi menggunakan reagen Dimetilsulfat (DMS) dengan katalis basa NaOH, gugus fungsi yang dilakukan dimodifikasi adalah gugus OH pada kuersetin menjadi gugus fungsi metoksi. Dan melakukan penelitian dengan judul **“SINTESIS SENYAWA O-METILKUERSETIN DAN UJI AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA HASIL METILASI”**.

1.2 Identifikasi dan Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan. Salah satu caranya untuk meningkatkan farmakologis senyawa kuersetin adalah dengan melalui reaksi metilasi. Metilasi merupakan reaksi penambahan gugus metil pada senyawa kuersetin maka berdasarkan uraian diatas rumusan masalah pada penelitian adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh waktu terhadap rendemen hasil sintesis senyawa O-metilkuersetin ?
2. Bagaimana karakteristik senyawa O-metilkuersetin ?
3. Bagaimana aktivitas antikanker senyawa O-metilkuersetin setelah dilakukan sintesis ?

1.3 Tujuan penelitian

Adapun tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Menganalisis jumlah rendemen yang dihasilkan dari hasil reaksi.
2. Mengidentifikasi senyawa O-metilkuersetin setelah dilakukan reaksi metilasi dengan menggunakan Spektrofotometer IR.
3. Menganalisis aktivitas antikanker senyawa O-metilkuersetin hasil sintesis menggunakan BSLT.

1.4 Hipotesis

Apakah senyawa hasil sintesis dapat meningkatkan aktivitas antiKanker hingga dibawah 100 ppm kuersetin sebagai antikanker dalam pengujian *artemia salina* Lench

1.5 Manfaat penelitian

Manfaat dari penelitian sebagai berikut :

1. Memperoleh hasil metilasi yang optimal.
2. Memperoleh informasi tentang sifat kimia senyawa O-metilkuersetin hasil reaksi.
3. Memperoleh informasi mengenai jumlah rendemen yang dihasilkan terhadap reagen yang digunakan.