



SINTESIS DAN AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA C-4-ALILOKSI-3-METOKSIFENILKALIKS[4]RESORSINARENA

Endah Sayekti^{1*}, Jumina², Dwi Siswanta², Mustofa³

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura, Pontianak 78124, Indonesia

²Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia

³Jurusan Farmakologi dan Terapi, Pusat Penyakit Tropis, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia

* Penulis Korespondensi, email : endah.sayekti@chemistry.untan.ac.id

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 April 2020

Accepted 29 April 2020

Available online 30

Keywords:

synthesis,
calix[4]resorcinarene,
anticancer

ABSTRACT

The aims of this study was to synthesize of C-4-allyloxy-3-methoxyphenylcalix[4]resorcinarene (3). The synthesis was conducted by condensation reaction of resorcinol with 4-allyloxy-3-methoxybenzaldehyde (2) in ethanol with hydrochloric acid as a catalyst. The (2) compound was synthesized by the reaction of the 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (vanillin) (1) via allylation reaction using an allylbromide with the sodium metal as a catalyst in ethanol. A (3) compound was orange solid. m.p. of 176–177 °C (dec.). Yield (78%). FTIR (KBr, v; cm⁻¹): 3441 (-OH); 3086 and 3008 (Csp²-H); 2939 (Csp³-H); 1612 (C=C aliphatic); 1512 (C=C aromatic); 1427 (>CH- methine); 1234, 1211, 1080 and 1018 (C-O-C asymmetric); 925 (C=CH₂ terminal). ¹H-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz) δ (ppm): 8,50 (8H, s, OH); 6,43 (4H, s, ArC-H); 6,36-6,38 (4H, d, J=10 Hz); 6,32 (4H, s, ArC-H); 6,26-6,28 (4H, d, J=10 Hz); 6,13 (4H, s, ArC-H); 6,00-6,05 (4H, m, =C-H); 5,38-5,40 (4H, d, J=10 Hz); 5,31 (4H, s, >C-H methine); 5,16-5,18 (4H, d, J=10 Hz); 4,34-4,36 (8H, d, J=10 Hz); 3,29 (12H, s, -OCH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz) δ_C (ppm): 33 (4 x CH methine); 55 (4 x CH₃); 69 (4 x CH₂-); 101 (4 x ArC-H); 112 (4 x ArC-H); 113 (4 x ArC-H); 116 (4 x =CH allyl terminal); 120 (4 x ArC-H); 122 (8x ArC-); 132 (4 x ArC-H); 134 (4 x =CH allyl); 137 (4 x ArC-); 145 (4 x ArC-O); 148 (4 x ArC-O); 152 (8 x ArC-OH). MS (ESI) *m/z*: 1137.5 (M⁺). Anticancer evaluation was performed on (3) compound by MTT (3-(4,5-dimethyltiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) method showed that (3) compound has a cytotoxic activity against HeLa and T47D cells which IC₅₀ value respectively are 13,58 and 65,26 µg/mL.

© 2020 IJoPAC. All rights reserved

1. Pendahuluan

Kaliks[n]arena adalah kelompok makromolekul siklik yang terbentuk melalui kondensasi fenol dengan aldehida yang memiliki geometri molekul berongga dengan jembatan metilen sebagai

penghubung. Turunan dari kaliks[n]arena disebut dengan kaliks[n]resorsinarena atau kaliks[n]arena turunan resorsinol^[1].

Penelitian tentang aplikasi kaliks[n]resorsinarena telah dikembangkan di berbagai bidang. Beberapa aplikasi kaliks[n]resorsinarena yang telah dilakukan diantaranya dalam bidang membran cair^[2], ekstraksi^[3], surfaktan^[4], dan adsorben ion logam berat^[5-8].

Beberapa kaliks[n]arena dan turunannya adalah molekul yang berguna dalam bidang farmasi sebagai pembeda molekul kiral, pengantar obat, diagnostik, terapi penyakit dan peniru enzim^[9]. Aktivitas biologis kaliks[n]arena diantaranya adalah anti tuberkulosis, antivirus, aktivitas antitrombotik, penghambatan enzim, saluran ion, protein dan kompleks nukleosida^[10], anti bakteri^[11] dan pengobatan kontaminasi uranium^[12-13]. Kaliks[n]arena dan kaliks[n]resorsinarena yang larut dalam air digunakan sebagai agen pelarut obat^[14]. Sifat ini disebabkan oleh kemampuan kaliks[n]arena dan kaliks[n]resorsinarena tersebut dalam meningkatkan kelarutan berbagai molekul obat dalam media berair dan mudah membentuk kompleks inang-tamu dengan molekul hidrofobik dalam media berair^[14]. Kaliks[n]arena dan kaliks[n]resorsinarena telah digunakan juga dalam formulasi *solid lipid nanoparticles* (SLNs) atau nanopartikel lipid padat^[15], karena kapabilitas spesifiknya dalam ruang antar partikel maupun dalam rongga host serta kapasitasnya untuk fungsionalisasi.

Penelitian kaliks[n]resorsinarena sebagai antioksidan juga telah dilaporkan^[16-23]. Gugus hidroksil sebagai polifenol pada kaliks[n]resorsinarena yang menyebabkan adanya sifat antioksidan. Sifat antioksidan dari kaliks[n]resorsinarena juga disebabkan oleh kemampuannya sebagai agen pengkhelat, mencegah lipooksigenase, dan menangkap radikal bebas^[24-25].

Aktivitas antikanker dari bermacam-macam kaliks[n]arena juga telah dilaporkan, yang disebabkan oleh bentuk geometris dari kaliksarena yang dapat berperan sebagai agen pengantar obat dengan membentuk kompleks^[26-27]. Senyawa kaliksplatin (kompleks platina-kaliksarena) menunjukkan aktivitas antikanker yang efektif terutama melawan sel kanker paru *human non-small cell*^[28]. Senyawa *p-phosphonated calix[4]arene vesicle*(PCV) yang digabung dengan *paclitaxel* (PTX) dan konjugasi dengan ligan berikatan polietilenglikol (PEG)-asam folat dapat meningkatkan khasiat obat antikanker^[29].

Uji sitotoksitas merupakan langkah awal untuk mengetahui aktivitas bahan aktif sebagai antikanker. Dalam penelitian ini, senyawa C-4-aliloksi-3-metoksifenilkaliks[4]resorsinarena (3) disintesis dan dikarakterisasi. Aktivitas antikanker senyawa (3) terhadap sel kanker HeLa (kanker serviks) dan T47D (kanker payudara) diuji menggunakan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida). Belum dilaporkan adanya uji aktivitas antikanker dari golongan senyawa kaliks[4]resorsinarena. Hasil penelitian diharapkan akan diperoleh informasi tentang aktivitas antikanker senyawa (3) terhadap sel HeLa dan T47D.

2. Metode

2.1. Alat dan Bahan

Alat : Alat-alat untuk sintesis : satu set alat refluks, satu set hotplate dilengkapi pengaduk magnetik, evaporator Buchi R-114, neraca analitik (Libror EB-330 Shimadzu), alat penentu titik lebur (Elektrotermal-9100), oven, alat-alat gelas laboratorium, kertas pH universal, plat KLT aluminium F254, kertas saring. Alat-alat untuk uji antikanker *in vitro:laminar air flow (LAF) cabinet*, seperangkat alat untuk kultur sel, *microplate 96 well* (Iwaki), tabung konikal, tabung *eppendorf*, inkubator 5% CO₂ (NAPCO model 6200, Haraeus), *microplate ELISA reader* (BIO-RAD Benchmark), mikroskop inverted (Olympus CKX41-1X2SL), *tissue culture dish* diameter 10 cm, *yellow tip* dan *blue tip* dan alat gelas lainnya. Spektrofotometer FTIR (Shimadzu Prestige-21 FTIRpelet KBr). Alat-alat identifikasi : Spektrofotometer ¹H-NMR dan ¹³C-NMR (TMS, DMSO-d6) (JEOL JNM ECA 500

MHz); GC-MS (SHIMADZU QP2010S); LC-MS (Mariner Biospectrometry, ESI) dan LC-TOF MicroTOF Focus II (Bruker Microtof II SDT1).

Bahan : Bahan–bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini dengan kualitas *pro analysis* diperoleh dari Sigma-Aldrich® dan Merck®. Bahan untuk sintesis senyawa meliputi 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida, logam natrium, alil bromida, natrium hidroksida, resorsinol, etanol, diklorometana, metanol, dimetil sulfoksida, asam klorida, natrium sulfat anhidrat. Bahan untuk uji antikanker *in vitro*: sel kanker *T47D*, sel kanker *HeLa*, sel Vero dan doksorubisin

2.2. Prosedur kerja

2.2.1 Sintesis 4-aliloksi-3-metoksibenzaldehida (2)

4-aliloksi-3-metoksibenzaldehida (2) disintesis dengan mengikuti prosedur analog dalam rujukan sintesis senyawa 4-aliloksibenzaldehida^[22] tetapi 4-hidroksibenzaldehida diganti dengan menggunakan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (1). Campuran logam natrium (0,38 g; 16,50 mmol) dan 10 mL etanol diaduk hingga terbentuk campuran yang homogen. 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (1,24 g; 8,20 mmol) ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk pada suhu 40 °C selama 30 menit. Alilbromida (2,98 g; 24,60 mmol) ditambahkan perlahan ke dalam campuran. Campuran reaksi kemudian direfluks selama 24 jam. Campuran dibiarkan sampai dingin dan pelarut diuapkan dengan evaporator. Residu diencerkan dengan akuades dan ditambahkan 5 mL NaOH 0,1M. Larutan diekstraksi dengan diklorometana. Lapisan organik dipisahkan dan dibilas dengan akuades kemudian dikeringkan dengan menambahkan natrium sulfat anhidrat. Larutan disaring dan filtrat diuapkan pada suhu kamar menggunakan rotatory evaporator. Cairan kuning muda diperoleh. Hasil (83%). FTIR (KBr, v; cm⁻¹): 1689 (C = O aldehida); 2839 dan 2731 (C_{sp2}-H aldehida); 3078 (ArC-H); 1265 dan 1002 (C – O – C asimetris); 2939 (C_{sp3}-H); 1512 (C = C aromatik); 3185 (C_{sp2}-H alifatik); 933 (terminal C = CH₂). ¹H-NMR (CDCl₃; 500 MHz) δH (ppm): 9,74 (1H, s, O = CH); 7,35-7,37 (2H, d, J = 10 Hz); 7,24 (1H, s, ArC-H); 6,89-6,91 (1H, d, J = 10 Hz); 5,97-6,06 (1H, m, = C-H); 5,37-5,39 (1H, d, J = 10 Hz); 5,26-5,28 (1H, d, J = 10 Hz); 4,62-4,64 (2H, d, J = 10 Hz); 3,86 (3H, s, OCH₃). MS (m / z): 192 (M⁺); 151 (M-CH₂CHCH₂)⁺; basepeak 41 (ion alil).

2.2.2 Sintesis C-4-aliloksi-3-metoksifenilkaliks[4]resorsinarena(3)

Reaksi ini dilakukan dengan prosedur dan kondisi yang sama dalam jumlah mol seperti pada rujukan dalam sintesis C-4-aliloksifenilkaliks[4]resorsinarena^[22] tetapi 4-aliloksibenzaldehida diganti dengan menggunakan 4-aliloksi-3-metoksibenzaldehida (2). Campuran resorsinol (0,50 g; 4,54 mmol), 4-aliloksi-3-metoksibenzaldehida (2) (0,93 g, 4,54 mmol), etanol (10 mL), asam klorida pekat (0,5 mL) ditambahkan ke dalam labu leher tiga yang dilengkapi dengan kondensor refluks, kemudian campuran direfluks selama 24 jam. Endapan yang terbentuk disaring, dinetralkan dengan etanol: akuades (1: 1) kemudian dikeringkan. Padatan oranye. t.l. 176–177 °C (dek.). Hasil (78%). FTIR (KBr, v; cm⁻¹): 3441 (-OH); 3086 and 3008 (Csp²-H); 2939 (Csp³-H); 1612 (C=C alifatic); 1512 (C=C aromatik); 1427 (>CH- metin); 1234, 1211, 1080 and 1018 (C-O-C asimetri); 925 (C=CH₂ terminal). ¹H-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz) δ (ppm): 8,50 (8H, s, OH); 6,43 (4H, s, ArC-H); 6,36-6,38 (4H, d, J=10 Hz); 6,32 (4H, s, ArC-H); 6,26-6,28 (4H, d, J=10 Hz); 6,13 (4H, s, ArC-H); 6,00-6,05 (4H, m, =C-H); 5,38-5,40 (4H, d, J=10 Hz); 5,31 (4H, s, >C-H metin); 5,16-5,18 (4H, d, J=10 Hz); 4,34-4,36 (8H, d, J=10 Hz); 3,29 (12H, s, -OCH₃). ¹³C-NMR (DMSO-d₆; 500 MHz) δ_C (ppm): 33 (4 x CH metin); 55 (4 x CH₃); 69 (4 x CH₂-); 101 (4 x ArC-H); 112 (4 x ArC-H); 113 (4 x ArC-H); 116 (4 x =CH allyl terminal); 120 (4 x ArC-H); 122 (8x ArC-); 132 (4 x ArC-H); 134 (4 x =CH alil); 137 (4 x ArC-); 145 (4 x ArC-O); 148 (4 x ArC-O); 152 (8 x ArC-OH). MS (ESI) m/z: 1137.5 (M⁺).

2.2.3 Uji Aktivitas Antikanker

Metode yang digunakan berdasarkan rujukan Prosedur Tetap Uji sitotoksik menggunakan MTT^[30]. Disiapkan larutan stok senyawa (3) dengan cara melarutkan 10 mg senyawa (3) dalam 0,1 mL

DMSO. Larutan uji dibuat dari larutan stok senyawa (3) dengan konsentrasi masing-masing 7,81; 15,62; 31,25; 62,50; 125; 250 dan 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dalam media kultur yang sesuai. Uji sitotoksitas secara *in vitro* terhadap sel uji dilakukan dengan metode uji MTT. Sebanyak 100 μL sel uji dengan kerapatan 1×10^5 sel/ mL dimasukkan ke dalam *microplate 96 well* dan diinkubasi selama 24 jam. Setelah inkubasi 24 jam, kondisi sel dilihat dengan *inverted microscope*, dan apabila sel terlihat telah menempel pada dasar sumuran, media dibuang kemudian ditambahkan dengan 100 μL larutan (3) pada berbagai konsentrasi (7,81; 15,62; 31,25; 62,5; 125; 250; 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) secara multiplikat ke dalam *microplate 96 well*. Kultur yang mengandung bahan uji selanjutnya diinkubasikan selama 24 jam. Setelah waktu inkubasi selesai, media dibuang kemudian ditambahkan dengan 100 μL media baru dan 10 μL MTT. Kultur diinkubasikan kembali dalam inkubator CO_2 pada suhu 37 °C selama 4 jam, kemudian ditambahkan SDS 10% dalam HCl 0,01 N lalu diinkubasikan selama 24 jam. Setelah selesai inkubasi selanjutnya absorbansinya diukur pada panjang gelombang 595 nm menggunakan ELISA reader. Data absorbansi yang diperoleh digunakan untuk menghitung % hambatan dengan rumus (1).

$$\% \text{ viabilitas} = \frac{(a - b)}{(c - b)} \times 100\%$$

$$\% \text{ hambatan} = 100\% - \% \text{ viabilitas}$$

(1)

Keterangan:

a = absorbansi sampel

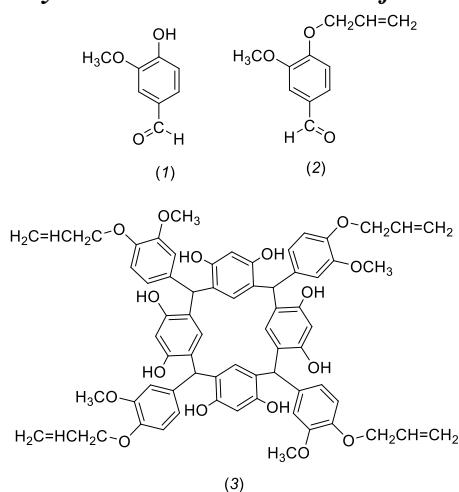
b = absorbansi kontrol media

c = absorbansi kontrol sel

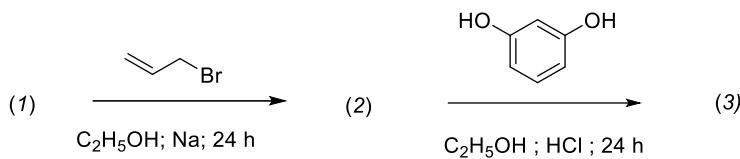
Berdasarkan hubungan antara log konsentrasi larutan uji dengan persentase hambatan maka dapat ditentukan nilai IC₅₀ menggunakan analisis regresi probit (SPSS 23forWindows).

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Sintesis dan Karakterisasi Senyawa C-4-aliloksi-3-metoksifenilkaliks[4]resorsinarena (3)



Gambar 1. Struktur senyawa 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (1), 4-aliloksi-3-metoksibenzaldehida (2) dan C-4-aliloksi-3-metoksifenilkaliks[4]resorsinarena (3)



Gambar 2. Skema sintesis senyawa (3)

Sintesis senyawa (3) dilakukan melalui reaksi kondensasi resorsinol dengan 4-aliloksi-3-metoksibenzaldehida (2), sedangkan senyawa (2) disintesis melalui reaksi alilasi 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (vanilin) (1) menggunakan alilbromida dengan katalis logam natrium dalam pelarut etanol. Struktur senyawa dan skema sintesis senyawa (3) yang melibatkan dua tahap ditunjukkan pada Gambar 1 dan Gambar 2.

Spektra IR (KBr) senyawa (3) menunjukkan serapan melebar pada bilangan gelombang 3441 cm^{-1} menunjukkan rentangan gugus $-\text{OH}$ resorsinol. Serapan pada bilangan gelombang 1612 cm^{-1} menunjukkan adanya vibrasi ikatan $\text{C}=\text{C}$ alifatik. Terbentuknya senyawa (3) diperkuat oleh data serapan dari rentangan $>\text{CH}-$ jembatan metin yang muncul sebagai serapan medium pada 1427 cm^{-1} . Munculnya bilangan gelombang berturut-turut pada 1234 , 1211 , 1080 dan 1018 cm^{-1} menunjukkan bahwa pada senyawa AMFK terdapat 2 jenis rentangan $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ dari eter. Rentangan $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ tersebut masing-masing dari gugus eter alkiloksi dan metoksi.

Analisis senyawa (3) dengan MS-Direct (LC-TOF) diperoleh data $m/z = 1137,5$ sesuai dengan massa molekul AMFK. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan adanya resonansi proton pada jembatan metin ditunjukkan oleh puncak singlet pada pergeseran kimia $5,31\text{ ppm}$. Puncak pada pergeseran kimia $8,50\text{ ppm}$ menunjukkan resonansi proton dari gugus $\text{O}-\text{H}$ resorsinol.

Pada spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ muncul puncak pada pergeseran kimia $36,0\text{ ppm}$ menunjukkan resonansi atom karbon pada jembatan metin. Puncak pada pergeseran kimia $116,8\text{ ppm}$ menunjukkan resonansi atom karbon dari alkena terminal. Dua puncak pada pergeseran kimia $152,5\text{ ppm}$ menunjukkan adanya resonansi karbon yang berikatan dengan gugus OH pada resorsinol.

Berdasarkan analisis struktur menggunakan spektrometer IR, MS-Direct, $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil reaksi adalah senyawa (3).

2.3 Uji Aktivitas Antikanker

Uji aktivitas antikanker senyawa (3) dilakukan terhadap sel kanker HeLa (kanker serviks) dan T47D (kanker payudara) menggunakan metode MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida). Hasil aktivitas antikanker senyawa (3) terhadap sel HeLa dan sel T47D ditunjukkan pada Tabel 1.

Berdasarkan pada Tabel 1, dapat dilihat nilai IC_{50} senyawa (3) terhadap sel HeLa sebesar $13,58\text{ }\mu\text{g/mL}$, sedangkan nilai IC_{50} senyawa (3) terhadap sel T47D sebesar $65,26\text{ }\mu\text{g/mL}$. Dibandingkan dengan doksorubisin sebagai kontrol positif, aktivitas sitotoksik senyawa (3) terhadap sel HeLa dan sel T47D jauh lebih kecil yang dapat dilihat dari nilai IC_{50} senyawa (3) yang lebih besar dari nilai IC_{50} doksorubisin. Akan tetapi senyawa (3) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa dan T47D meskipun dengan kategori lemah karena memiliki nilai IC_{50} pada rentang $10\text{--}25\text{ }\mu\text{g/mL}$ ^[31].

Tabel 1. Hasil uji sitotoksitas senyawa (3) terhadap sel HeLa dan T47D

Senyawa	$\text{IC}_{50}(\mu\text{g/mL})$	
	HeLa	T47D
Senyawa (3)	13,58	65,26
Doksorubisin ^[32]	1,13	21,48

Perbedaan efek suatu senyawa terhadap sel kanker yang berbeda pada umumnya disebabkan oleh perbedaan karakteristik pertumbuhan dan perkembangbiakan masing-masing sel. Siklus sel mewakili serangkaian peristiwa terintegrasi yang memungkinkan sel tumbuh dan berkembang biak. Pada bagian tertentu kemungkinan suatu senyawa akan berperan sebagai antikanker [33-36].

4. Kesimpulan

Senyawa (3) dapat disintesis dari reaksi kondensasi senyawa (2) dengan resorsinol menggunakan katalis HCl dalam pelarut etanol. Padatan oranye. t.l. 176–177 °C (dek.). Hasil (78%). Hasil uji aktivitas antikanker senyawa (3) secara *in vitro* dengan metode uji MTT terhadap sel kanker HeLa dan sel T47D memberikan nilai IC₅₀ berturut-turut adalah 13,58 dan 65,26 µg/mL, dengan kategori aktivitas sitotoksik lemah.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Direktorat Jenderal Sumber Daya IPTEK dan DIKTI yang telah memberikan beasiswa BPPDN untuk mengikuti pendidikan Program Doktor dan Hibah Penelitian Disertasi Doktor.

Daftar Pustaka

- [1] Gutsche, C.D., 2008, *Calixarenes*, Monograph in Supramolecular Chemistry, Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- [2] Jain, V.K dan Mandalia, H.C., (2009), Liquid-liquid Extraction, Separation, Preconcentration and Spectrophotometric Determination of Vanadium(V) by Tetra Functionalized Calix[4]pyrrole Hydroxamic Acid, *Macroheterocycles*, 2(1), 23-29
- [3] Jain, V.K., Pillai, S.G., Pandya, R.A., Agrawal, Y.K., and Shrivastav, P.S., (2005), Selective Extraction, Preconcentration and Transport Studies of Thorium(IV) using Octa-Functionalized Calix[4]resorcinarene-Hydroxamic Acid, *Anal. Sci.*, 21 (2), 129–135.
- [4] Morozova, J., Syakaev, V., Shalaeva, Y., Ermakova, A., Nizameev, I., Kadirov, M., dkk., (2017), Unusual Nanosized Associates of Carboxy-calix[4]resorcinarene and Cetylpyridinium Chloride : The Macrocycle as a Glue for Surfactant Micelles., *Soft. Matter.*, 13, 10, 2004-2013
- [5] Jumina, Sardjono, R.E., Paramitha, B., Hendaryani, I., Siswanta, D., Santosa, S.J., Anwar, C., Sastrohamidjojo, H., Ohto, K. dan Oshima, T., (2007), Adsorption Characteristics of Pb(II) and Cr(III) onto C-4-methoxyphenylcalix[4]resorcinarene in Batch and Fixed Bed Column Systems, *J. Chin. Chem. Soc.*, 54, 1167-1178
- [6] Sardjono, R.E., Jumina, Nur wahidin, Taufik, W.A., Sastrohamidjojo, H. dan Santosa, S.J., (2008), Adsorption Characteristics of Pb(II) onto C-4-Hydroxy-3-methoxyphenylcalix[4]resorcinarene in Batch and Fixed Bed Column Systems, *Proceeding of the International Seminar on Chemistry*, Jatinangor, ISBN 978-979-18962-0-7, 419-425
- [7] Utomo, S.B., Jumina, Siswanta, D. dan Mustofa, (2012), Kinetics and Equilibrium Model of Pb(II) and Cd(II) Adsorption onto Tetrakis-thiomethyl-C-4-methoxyphenylcalix[4]resorcinarene, *Indones. J. Chem.*, 1, 49-56
- [8] Wulandari, R. and Siswanta, D., (2016), C-3,4-Dimethoxyphenylcalix[4]resorcinarene Triphenylphosphonium Chloride Adsorbent for Hexavalent Chromium Removal, *Int. J. Chemtech. Res.*, 9, 11, 16-23.
- [9] Shah, M.D, dan Agrawal, Y.K., (2012), Calixarene: A New Architecture in The Analytical and Pharmaceutical Technology, *J. Sci. Ind. Res.*, 71, 21-26
- [10] Da Silva, E., Bernard, C., Lazar, A., Coleman, A.W., (2004), Biopharmaceutical Applications of Calixarenes Biopharmaceutical Applications of Calixarenes, *J. Drug. Del. Sci. Tech.*, 14, 3–20.

- [11] Kellici, S., Acord, J., Vaughn, A., Power, N.P., Morgan, J., Heil, T., dkk., (2016), Calixarene Assisted Rapid Synthesis of Silver-Graphene Nanocomposites with Enhanced Antibacterial Activity, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 1-30
- [12] Spagnul, A., Bouvier-capely, C., Phan, G., Landon, G., Tessier, C., Suhard, D., Rebière F., Michelle Agarande,M., Fattal E., (2011), Ex vivo Decrease in Uranium Diffusion through Intact and Excoriated Pig Ear Skin by a Calixarene Nanoemulsion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* ,79, 258–267.
- [13] Phan G, Semili N, Bouvier-Capely C, Landon G, Mekhloufi G, Huang N, Rebière F, Agarande M, Fattal E, (2013), Calixarene Cleansing Formulation for Uranium Skin Contamination, *Health Phys.*,105(4):382-9.
- [14] Hoskins, C. and Curtis, A.D.M., (2015), Simple Calix[n]arenes and Calix[4] resorcinarenes as Drug Solubilizing Agents., *Nanomed. Res. J.*, 2 (3): 2-8
- [15] Montasser, I., Shahgaldian, P., Perret, F., and Coleman, A.W., (2013), Solid Lipid Nanoparticle-Based Calix[n]arenes and Calix-Resorcinarenes as Building Blocks : Synthesis, Formulation and Characterization., *Int. J. Mol. Sci.*,14, 21899-21942.
- [16] Vovk, A.I., Shivanyuk, A.M., Bugas, R. V., Muzychka, O. V., and Melnyk, A.K., (2009), Antioxidant and Antiradical Activities of Resorcinarene Tetranitroxides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1314–1317.
- [17] Yamin, B.M., M Abosadiya, H., Aisah Hasbullah, S., and Jumina, J., (2014), Structural, Antioxidant and Antivarial Studies of C-3-nitrophenyl calix[4]resorcinarene, *Int. J. Adv. Sci. Eng. Inf. Technol.*, 4, 125.
- [18] Hasbullah, A. and Yamin, B.M., (2013), Synthesis , Structural and Antioxidant Properties of C-p-methoxyphenylcalix[4]resorcinarene, *Int. J. Adv. Sci. Eng. Inform. Technol.*, 3, 2, 36–39.
- [19] Oliveira, C.B.S., Meurer, Y.S.R., Oliveira, M.G., Medeiros, W.M.T.Q., Silva, F.O.N., Brito, A.C.F., (2014), Comparative Study on the Antioxidant and Anti-Toxoplasma Activities of Vanillin and Its Resorcinarene Derivative, *Molecules*, 19, 5898–5912.
- [20] Handayani, S.N., Swasono, T., and Mada, G., (2016), Antioxidant Assay of C-2-Hydroxyphenylcalix[4]Resorcinarene using DPPH Method., *Int. J. ChemTech Res.*, 9, 2, 278–283.
- [21] Handayani, S.N. dan Swasono, R.T., (2016), Synthesis and Antioxidant Assay of C-2-Etoxyphenylcalix[4]Resorcinarene, *Int. J. PharmTech. Res.* 9, 103–109.
- [21] Sayekti, E.; Siswanta, D.; Mustofa; Jumina, (2016), Synthesis and Antioxidant Properties of C-4-allyloxyphenylcalix[4]resorcinarene, *Int. J. ChemTech. Res.*; 9 (8); 594-569.
- [23] Sayekti, E.; Jumina ; Siswanta, D.; Mustofa, (2020), Universitas Tanjungpura, Proses Pembuatan Senyawa C-4etoksifenilkaliks[4]resorsinarena, Sertifikat Paten, IDP000067126, Kemenhumham RI
- [24] Simić, A., Manojlović D., Šegan D., dan TodorovićM., (2007),Electrochemical Behavior and Antioxidant and Prooxidant Activity of Natural Phenolics, *Molecules* , 12, 2327-2340
- [25] Joshi, R., Mishra, P., and Patni, V., 2016, Research Article Untapped Ornamental Vines of Convolvulaceae-Potential Source of Antioxidants., *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 36 (20): 120–123.
- [26] De Fátima, Â., Fernandes, S.A. and Sabino, A.A., (2009), Calixarenes as New Platforms for Drug Design Calixarenes as New Platforms for Drug Design, *Curr. Drug Discov. Technol.*, 6, 3, 1-20
- [27] Yousaf, A., Hamid, S.A., and Bunnori, N.M., (2015), Applications of Calixarenes in Cancer Chemotherapy : Facts and Perspectives, *Drug. Des. Devel. Ther.* 9, 2831–2838.
- [28] Pur, N.F., and Dilmaghani, K.A., (2014), Calixplatin: Novel Potential Anticancer Agent based on The Platinum Complex with Functionalized Calixarene, *J. Coord. Chem.*, 67, 3, 440–448.

- [29] Mo, J., Eggers, P.K., Yuan, Z., Raston, C.L., and Lim, L.Y., 2016, Paclitaxel-loaded Phosphonated Calixarene Nanovesicles as a Modular Drug Delivery platform., *Nat. Publ. Gr.* 1–12.
- [30] Cancer Chemoprevention Research Centre (CCRC), Dokumen No : CCRC-02-010-00, Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta
- [31] Shier, W.T., (1991), Mammalian Cell Culture on \$5 a day: A lab manual of low cost methods. Nat. Inst. Of Biotech and Appl. Micro. (BIOTECH), pp 64-71. Philipines: Laguna.
- [32] Yuanita, E., (2017), QSAR, Docking Molekul dan Sintesis Senyawa Turunan Hidroksixanton sebagai Antikanker dan Antioksidan, *Disertasi*, FMIPA, UGM, Yogyakarta
- [33] Schwartz, G.K. and Shah, M.A, 2005, Targeting the Cell Cycle: A New Approach to Cancer Therapy, *J. Clin. Oncol.*, 23 (36), 9408-9421
- [34] DiPaola, R.S., (2002), To Arrest or not to G(2)-M Cell-cycle arrest : commentary re: A. K. Tyagi dkk., Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G(2)-M arrest, and apoptosis, *Clin. Cancer Res.*, 8, 3512-3519
- [35] Park, M.T., dan Lee, S.J., [2003], Cell Cycle and Cancer , *J. Biol. Mol. Biol.*, 36(1), 60-65
- [36] Meiyanto, E., Sismindari, Candra, L., dan Moordiani, 2003, Efek Antiproliferatif Ekstrak Etanol Daun dan Kulit batang Tanaman Cangkring (*Erythrina Fusca Lour.*) terhadap Sel HeLa, *Majalah Obat Tradisional*, 11 (41) : 1-11, 2007