

## AKTIVITAS *IN VITRO* DAN STUDI PERBANDINGAN BEBERAPA SENYAWA ORGANOTIMAH(IV) 4-HIDROKSIBENZOAT TERHADAP SEL KANKER LEUKEMIA, L-1210

Elianasari dan Sutopo Hadi\*

Jurusan Kimia, Universitas Lampung Bandar Lampung 35145 Indonesia

\*Alamat untuk korespondensi: [sutopohadi@unila.ac.id](mailto:sutopohadi@unila.ac.id)

### ABSTRAK

Telah dibuat senyawa turunan dibutil-, difenil- dan trifeniltimah(IV) dengan asam 4-hidroksibenzoat. Senyawa hasil diperoleh dengan mereaksikan berturut-turut dibutiltimah(IV) diklorida, difeniltimah(IV) diklorida dan trifeniltimah(IV) klorida melalui senyawa antara dibutiltimah(IV) oksida, difeniltimah(IV) dihidroksida dan trifeniltimah(IV) hidroksida dengan asam 4-hidroksibenzoat. Senyawa-senyawa yang dihasilkan kemudian diuji aktifitas antikankernya terhadap sel kanker leukemia L-1210. Senyawa-senyawa hasil sintesis dikarakterisasi dengan spektroskopi IR dan UV sinar tampak dan juga berdasarkan data mikroanalisis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat memberikan hambatan tertinggi pada uji antikanker dibandingkan senyawa sejenis dari dibutiltimah(IV) dan difeniltimah(IV).

**Katakunci:** uji aktivitas antikanker, IC<sub>50</sub>, sel kanker leukemia, organotimah(IV) 4-hidroksibenzoat

### ABSTRACT

A series of dibutyl-, diphenyl- and triphenyltin(IV) 4-hydroxybenzoate has been prepared. The products were obtained by reacting the dibutyltin(IV) dichlorides, diphenyltin(IV) dichlorides and triphenyltin(IV) chloride respectively via the dibutyltin(IV) oxide, diphenyltin(IV) dihydroxides and triphenyltin(IV) hydroxide with 4-hydroxybenzoate acid. The targeted compounds have been tested with anticancer activity against leukemia cancer cell, L-1210. The compounds were mainly characterized by IR and UV-Vis spectroscopies as well as based on the microanalytical data. The results showed that triphenyltin(IV) 4-hydroxybenzoate prepared exhibit higher anticancer activity than those of dibutyltin(IV) and diphenyltin(IV) analogous.

**Keywords:** anticancer activity test, IC<sub>50</sub>, leukemia cancer cell, organotin(IV) 4-hydroxybenzoate

## 1. PENDAHULUAN

Ketertarikan terhadap senyawa organotimah(IV), tidak hanya karena sifat kimia dan strukturnya yang sangat menarik<sup>1-3</sup>), tetapi juga karena penggunaannya sebagai biosida pertanian yang terus meningkat<sup>4,5</sup>), antifungi<sup>6-9</sup>), agen antikanker/antitumor<sup>7,10</sup>). Keaktifan biologis dari senyawa organotimah(IV) ditentukan oleh jumlah dan sifat dasar dari gugus organik yang terikat pada atom pusat Sn<sup>5</sup>). Anion yang terikat hanya sebagai penentu sekunder keaktifan senyawa organotimah(IV).

Dewasa ini, pengujian aktifitas antikanker senyawa organotimah(IV) sebagai bahan alternatif antikanker telah banyak dilakukan dan masih menarik untuk terus dilakukan mengingat potensi besar yang terdapat dalam senyawa golongan ini<sup>8,10-12</sup>). Hal ini juga dilandasi semakin tingginya kasus kejadian kanker di seluruh dunia, yang membuat para peneliti dalam bidang ini berusaha untuk mencari obat alternatif yang potensial sebagai bahan obat antikanker.

Menurut data terbaru dari GLOBOCAN<sup>13</sup>), pada tahun 2008, di seluruh dunia tercatat lebih dari 12,7 juta kasus penyakit kanker dan 7,6 juta pasien diantaranya meninggal dunia. GLOBOCAN juga memperkirakan bahwa sampai dengan tahun 2030, diperkirakan terdapat sekitar 21,4 juta pasien yang terjangkit kanker setiap tahunnya dan dari sejumlah itu 13,2 juta diantaranya diprediksi akan meninggal.

Dalam makalah ini dilaporkan studi perbandingan dan uji *in vitro* senyawa turunan dibutil-, difenil- dan trifeniltimah(IV) dengan asam 4-hidroksi benzoat terhadap sel kanker leukemia, L-1210.

## 2. METODE PENELITIAN

### 2.1. Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan adalah zat-zat kimia yang terdiri dari: Di-*n*-butiltimah(IV) diklorida ( $[(n-C_4H_9)_2Cl_2]$ ), difeniltimah(IV) diklorida ( $[(C_6H_5)_2Cl_2]$ ), trifenyiltimah(IV) klorida ( $[(C_6H_5)_3Cl]$ ), NaOH, metanol, DMSO (dimetil sulfoksida), asam 4-hidroksi benzoat dengan kualitas p.a. (*Pro Analysis*) dan digunakan langsung tanpa dilakukan pemurnian.

### 2.2. Sintesis Senyawa organotimah(IV) 4-hidroksibenzoat

Prosedur untuk sintesis senyawa organotimah(IV) 4-hidroksibenzoat, misalnya  $[(C_6H_5)_2Sn(p-OOCC_6H_4(OH))_2]$  (**6**) adalah sebagai berikut:  $[(C_6H_5)_2SnCl_2]$  direaksikan dengan 0,1 M NaOH untuk mengganti ligan klor dengan hidroksida untuk mendapatkan  $[(C_6H_5)_2Sn(OH)_2]$ <sup>14</sup> (**catatan**: pertimbangan tidak membeli langsung  $[(C_6H_5)_2Sn(OH)_2]$  karena harganya jauh lebih mahal dibanding  $R_2SnCl_2$ ) dan penggantian klor menjadi oksida relatif sangat mudah dengan tingkat keberhasilan >95 %.

Setelah diperoleh  $[(C_6H_5)_2Sn(OH)_2]$ , maka direaksikan dengan asam 4-hidroksibenzoat dengan perbandingan mol 1 : 2 dalam pelarut metanol kering dan direfluks dalam variasi 4 jam dengan pemanasan dengan prosedur mengadopsi prosedur yang telah dipergunakan sebelumnya<sup>8-10</sup>. Setelah reaksi sempurna, metanol diuapkan dengan penguap putar dan padatan yang diperoleh direkristalisasi dengan pelarut toluena dan dikeringkan dibawah desikator vakum sampai diperoleh kristal kering,  $[(C_6H_5)_2Sn(p-OOCC_6H_4(OH))_2]$  (**3**) Kristalnya siap untuk dianalisis/ dikarakterisasi dan uji antikanker. Cara yang sama digunakan untuk membuat dibutiltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat dan trifenyiltimah(IV) 4-hidroksibenzoat.

### 2.3. Pengujian Aktivitas Antikanker Terhadap Sel Leukimia L-1210

Prosedur untuk pengujian aktivitas antikanker pada penelitian ini diadopsi dari prosedur yang dilakukan oleh<sup>10</sup>.

Pembuatan media RPMI-1640 seberat 10,4 g yang mengandung L-glutamin dilarutkan dalam 1 L air steril (A). Kemudian 1,3 g  $NaHCO_3$  dilarutkan dalam 50 mL air steril (larutan B). Sebanyak 25 mL larutan B ditambahkan ke dalam 475 mL larutan A, maka diperoleh 500 mL media (C). Untuk keperluan uji, 15 mL *calf bovine serum* ditambahkan ke dalam 85 mL larutan C. Semua pekerjaan dilakukan di ruang steril.

Sel leukimia L-1210 yang menjadi target uji aktivitas antikanker ini adalah sel leukimia yang diperoleh dari sel limfosit tikus putih betina jenis DBA (*Dilute Brown Non-Agouti Mouse*) yang berumur 8 bulan. Sel leukimia ini diperoleh dari *The Institute of Physical and Chemical Research, Japan*. Sel leukimia disuspensikan ke dalam media yang telah mengandung *calf bovine serum* sehingga jumlah sel sekitar  $2 \times 10^6$  sel/mL.

Pengujian aktivitas dilakukan terhadap sampel uji yang dilarutkan dalam DMSO. Pengujian aktivitas sitotoksik sampel uji dilakukan dengan 5 variasi dosis yaitu 1, 2, 4, 8 dan 16  $\mu g/mL$ . Pengujian kontrol positif dengan menggunakan doksorubisin dilakukan dengan 5 variasi dosis, yaitu 0,02, 0,04, 0,08, 0,16, 0,32  $\mu g/mL$ . Media yang telah mengandung suspensi sel leukimia L-1210 ( $2 \times 10^6$  sel/mL) dimasukkan ke dalam *multi well plate tissue's culture* sebanyak 1 mL dalam setiap sumuran. Sebagai kontrol digunakan 10  $\mu L$  DMSO yang telah ditambahkan 990  $\mu L$  suspensi sel. Percobaan dilakukan triplo, selanjutnya suspensi sel yang telah diisi zat uji diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C dalam inkubator 5%  $CO_2$ .

Perhitungan sel dilakukan menggunakan *haemocytometer Neubauer improved*. Untuk membedakan antara sel hidup dengan sel mati maka sebelum dilakukan penghitungan, 90  $\mu L$  suspensi dimasukkan ke dalam *sero cluster plate* (96 sumuran) dan ditambah 10  $\mu L$  larutan 1% larutan *tryphan blue* dan dihomogenkan. Campuran sampel uji yang telah diwarnai *tryphan blue* sebanyak 10  $\mu L$  larutan dialirkan ke dalam *haemocytometer Neubauer improved*. Setelah itu, jumlah sel yang masih hidup dihitung di bawah mikroskop. Sel hidup terlihat sebagai bulatan bening dengan bintik biru inti sel di tengah bulatan, sedangkan sel mati terlihat sebagai bercak biru pekat yang bentuknya tidak teratur.

Persentase penghambatan zat uji terhadap pertumbuhan sel leukimia L-1210 dihitung sebagai berikut :

$$\% \text{ inhibisi} = \left( 1 - \frac{A}{B} \right) \times 100\%$$

A : jumlah sel hidup dalam media yang mengandung zat uji

B : jumlah sel hidup dalam media yang tidak mengandung zat uji (kontrol)

Selanjutnya data persentase inhibisi diplotkan ke tabel probit untuk memperoleh nilai probit. Kemudian dibuat grafik antara log konsentrasi (x) dan probit (y) sehingga diperoleh persamaan regresi linier  $y = a + bx$ . Dengan memasukkan nilai  $y = 5$  (probit dari 50%), maka diperoleh nilai x (log konsentrasi), nilai  $IC_{50}$  dengan mengkonversikan nilai log konsentrasi ke bentuk anti log.  $IC_{50}$  yaitu konsentrasi zat uji yang dapat menghambat perkembangbiakan sel sebanyak 50% setelah masa inkubasi 48 jam. Aktivitas kristal (isolat) dikatakan aktif sebagai antikanker bila nilai  $IC_{50} \leq 50 \mu\text{g/mL}^{15}$ .

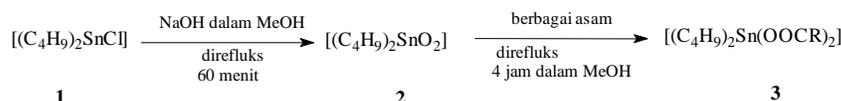
### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis dibutiltimah(IV), difeniltimah(IV) dan trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat dilakukan dengan mereaksikan dibutiltimah(IV) diklorida, difeniltimah(IV) diklorida dan trifeniltimah(IV) klorida melalui senyawa antara dibutiltimah(IV) oksida, difeniltimah(IV)dihidroksida dan trifeniltimah(IV) hidroksida dengan asam 4-hidroksibenzoat dengan prosedur sama seperti yang telah dilaporkan sebelumnya<sup>8-10</sup>. Sedangkan hasil mikroanalisis yang menunjukkan kemurnian dari senyawa yang disintesis terdapat pada Tabel 1. Dari Tabel 1 tampak bahwa senyawa hasil sintesis secara umum memiliki kemurnian yang sangat tinggi.

**Tabel 1.** Hasil mikroanalisis unsur

Senyawa	Komposisi unsur (%)	
	C	H
$[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{SnO}]$	38,60 (38,60)	7,20 (7,30)
$[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(p\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO})_2]$	52,30 (52,10)	5,80 (5,60)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Sn}(\text{OH})_2]$	46,50 (46,90)	3,80 (3,90)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Sn}(p\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO})_2]$	56,40 (57,00)	3,60 (3,70)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(\text{OH})]$	58,40 (58,90)	4,30 (4,40)
$[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sn}(p\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO})]$	60,70 (61,10)	4,20 (40,10)

Sebagai contoh reaksi yang terjadi pada pembuatan senyawa dibutiltimah(IV) karboksilat seperti ditunjukkan pada reaksi yang terdapat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Rute sintesis dibutiltimah(IV) karboksilat

**Tabel 2.** Serapan IR Pilihan dari senyawa yang disintesis

Senyawa	1	2	3	6	9	Referensi
Sn-O	346,3	-	435,7	591,6	755,41	800-400
Sn-O-C	-	572,6	1028,1	1290,1	1298,7	1050-900
Sn-Bu	1479,7; 728,1	1480,2; 719,6	678,3	-	-	740-660
CO <sub>2</sub> asim	-	-	1418,2	1596,8	1562,3	1600-1400
CO <sub>2</sub> sim	-	3050,4	1560,7	1690,2	1698,74	1700-1550
C-H alifatis	1430,2	1427,2	2955 – 2866	-	-	2960 – 2850
fenil	-	-	-	1490,8; 725,2	1430,2; 729,53	1450, 730

Hasil penting serapan spektrum IR untuk senyawa yang disintesis seperti terdapat dalam Tabel 2. Dari Tabel 2 tampak bahwa senyawa 1 memiliki serapan karakteristik dengan munculnya serapan utama dari ikatan Sn-Cl pada daerah  $390 - 310 \text{ cm}^{-1}$  dan pada spektrum ini serapan ini muncul pada frekuensi  $346,3 \text{ cm}^{-1}$

1. Karakteristik lain dari senyawa ini adalah munculnya serapan pada daerah 1479,7 dan 728,1  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan serapan gugus fenil dan vibrasi C=C pada daerah 1430,2  $\text{cm}^{-1}$ . Hal ini seperti terangkum pada Tabel 2. Ketika senyawa 1 ini diubah menjadi senyawa 2 maka pita serapan frekuensi 346,3  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan serapan khas Sn – Cl hilang dan muncul serapan utama baru pada 572,6  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan serapan khas dari munculnya ikatan Sn-O pada senyawa 2<sup>8-10</sup>.

Analisis spektroskopi UV-vis juga dilakukan terhadap semua contoh senyawa baik bahan awal maupun senyawa hasil sintesis, Data panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\text{maks}}$ ) hasil pengukuran terdapat pada Tabel 3. Data yang diperoleh seperti tampak pada Tabel 3 nampak jelas bahwa terdapat pergeseran walaupun kecil pada semua senyawa yang dianalisis, Misalnya pada senyawa 1  $\lambda_{\text{maks}}$  adalah 207 nm, sementara pada senyawa 2 memiliki  $\lambda_{\text{maks}}$  204 nm. Data ini memberikan petunjuk bahwa terdapat pergeseran ke panjang gelombang yang lebih pendek pada saat terjadi perubahan senyawa 1 ke senyawa 2, Pergeseran panjang gelombang  $\lambda_{\text{maks}}$  dapat terjadi karena pengaruh pelarut yang digunakan atau efek auksokrom, Namun demikian dalam penelitian ini hal ini bukan karena pengaruh pelarut, karena pelarut yang digunakan dalam semua pengukuran sama, yaitu methanol, Sehingga dalam analisis ini, pergeseran terjadi karena ada efek auksokrom, Pada senyawa 1 dan 2 dapat dianalisis bahwa pada senyawa 2 terdapat gugus oksida yang menghasilkan panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\text{maksimum}}$ ) lebih pendek dari gugus klorida pada senyawa 1<sup>16</sup>. Pengamatan yang sama juga nampak pada semua senyawa yang dilakukan pengukuran spektroskopi UV-Vis, Seperti terlihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\text{maks}}$ ) senyawa hasil sintesis pada pengukuran dengan spektroskopi UV-Vis

Senyawa	Panjang gelombang (nm)			
	Hasil Penelitian			Referensi
	n- $\sigma$ *	$\pi$ - $\pi$ *	n- $\pi$ *	
[ (n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub> ]	207	-	-	210
[ (n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> SnO]	204	-	-	202
[ (n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> Sn(p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)COO) <sub>2</sub> ]	-	214	247	-
[ (n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub> ]	-	215	262	288
[ (n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Sn(OH) <sub>2</sub> ]	-	203	-	289
[ (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Sn(p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)COO) <sub>2</sub> ]	-	213	255	-
[ (n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SnCl]	-	204	293	-
[ (n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SnOH]	-	215	258	-
[ (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Sn(p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)COO)]	-	206	254	-

Hasil uji *in vitro* senyawa hasil sintesis terdapat pada Tabel 4. Dari Tabel 4 tampak bahwa senyawa turunan trifeniltimah(IV) memiliki nilai IC<sub>50</sub> paling kecil, dibandingkan difeniltimah(IV) dan dibutiltimah(IV). Menurut Mans *et al.*<sup>15</sup>, aktivitas kristal (isolat) dikatakan aktif sebagai antikanker bila nilai IC<sub>50</sub> ≤ 50  $\mu\text{g/mL}$  dan berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat memiliki nilai IC<sub>50</sub> = 2,42  $\mu\text{g/mL}$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat lebih aktif sebagai antikanker dibandingkan dengan difeniltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat (IC<sub>50</sub> 9,35  $\mu\text{g/mL}$ ) dan dibutiltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat (IC<sub>50</sub> 19,47  $\mu\text{g/mL}$ ). Urutan kekuatan antikanker dapat ditulis sebagai berikut : trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat > difeniltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat > dibutiltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat. Urutan tersebut dipengaruhi oleh delokalisasi elektron gugus fenil pada trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat dan difeniltimah(IV) di-4-hidroksibenzoat menyebabkan ion timah(IV) menjadi lebih positif, sehingga mudah untuk diserang nukleofil (basa N-7 dari guanosisin). Dalam hal ini kompleks yang terbentuk antara trifeniltimah(IV) dengan basa guanin lebih stabil karena interaksi elektrostatis yang terjadi semakin kuat. Karena pada trifeniltimah terdapat tiga gugus fenil, atom pusat Sn lebih positif dibandingkan dengan difeniltimah(IV) yang hanya memiliki dua gugus fenil maka trifeniltimah(IV) 4-hidroksibenzoat bersifat lebih kuat sebagai antikanker. Pada senyawa dibutiltimah(IV) tidak terdapat gugus fenil, melainkan gugus butil

yang merupakan gugus pendorong elektron ke arah atom pusat Sn yang menyebabkan atom pusat bersifat kurang positif sehingga lebih sulit diserang nukleofil. Senyawa organotin yang memiliki tiga gugus organik sebagai alkil atau aril memiliki aktivitas antikanker yang lebih baik jika dibandingkan dengan senyawa organotin yang memiliki dua gugus alkil atau aril<sup>5</sup>. Ion  $RnSn(IV)^{(n-1)+}$  yang mempengaruhi kekuatan antikanker dari senyawa organotin. Ligan asam karboksilat yang digunakan ikut mempengaruhi penembusan ion efektif  $RnSn(IV)^{(n-1)+}$  ke dalam sel<sup>4</sup>, tetapi hanya sebagai faktor sekunder penentu aktivitas antikanker.

Dalam uraian tentang aktifitas antifungi senyawa organotin(IV) yang disintesis dalam penelitian ini<sup>8-9</sup> menunjukkan bahwa aktifitas penghambatan yang optimal telah ditunjukkan pada senyawa yang memiliki jumlah karbon dari ligan alkil atau aril yang paling banyak dan hal ini sesuai dengan hasil yang dilaporkan oleh Chohan and Rauf<sup>17</sup> bahwa jumlah atom karbon yang terikat pada logam berperan penting dalam proses penghambatan. Pada uji antifungi, secara umum hasil paling baik ditunjukkan oleh senyawa turunan trifeniltin(IV) karboksilat yang memiliki 18 karbon dari gugus fenil seperti telah dilaporkan pada makalah kami sebelumnya<sup>8-9</sup>. Hasil yang tak terduga dan ternyata sama dengan pengamatan pada pengujian antifungi, dan juga telah teramati dalam pengujian antikanker yang telah dilaporkan sebelumnya<sup>10</sup>.

Hasil yang ditampilkan pada Tabel 4 juga menunjukkan bahwa 3 buah senyawa hasil sintesis menunjukkan keaktifan yang tinggi sebagai antikanker berdasarkan pernyataan oleh Mans *et al.*<sup>15</sup>. Sehingga dari hasil yang telah diperoleh sangat menjanjikan penggunaannya sebagai bahan antikanker yang memiliki aktifitas setara dengan cisplatin, *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] yang saat ini sangat banyak digunakan untuk terapi berbagai macam kanker,

**Tabel 4.** Hasil uji *in vitro* antikanker terhadap sel kanker leukemia L-1210

Senyawa	IC <sub>50</sub> (µg/mL)
$[(n-C_4H_9)_2Sn(p-C_6H_4(OH)COO)_2]$ ( <b>3</b> )	19,47
$[(C_6H_5)_2Sn(p-C_6H_4(OH)COO)_2]$ ( <b>6</b> )	9,35
$[(C_6H_5)_3Sn(p-C_6H_4(OH)COO)]$ ( <b>9</b> )	2,42

Hasil yang dilaporkan ini hampir mirip dengan hasil yang diperoleh oleh beberapa peneliti lain seperti Gielen<sup>7</sup> dan Pellerito *et al.*<sup>18</sup>. Yang lebih menjanjikan bahwa berdasarkan data IC<sub>50</sub> yang terdapat dalam literatur tersebut, hasil yang diperoleh dalam penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa yang telah disintesis ternyata menunjukkan keaktifan sebagai antikanker yang lebih tinggi dibandingkan *cisplatin*. Hasil yang diperoleh ini tentu sangat menjanjikan bahwa senyawa organotin(IV) dapat digunakan sebagai kandidat obat antikanker berbasis logam di masa yang akan datang.

## SIMPULAN

Hasil yang diperoleh dengan jelas menunjukkan bahwa senyawa organotin(IV) 4-hidroksibenzoat hasil sintesis memiliki keaktifan sebagai antikanker yang cukup tinggi. Senyawa trifeniltin(IV) 4-hidroksibenzoat menunjukkan sebagai senyawa yang paling aktif dalam pengujian yang dilakukan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada DP2M DIKTI Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan melalui Hibah Kompetensi 2011 yang telah memberikan dana untuk melakukan penelitian ini dengan nomor kontrak 364/SP2H/PL/Dit.Litabmas/IV/2011. Terima kasih juga disampaikan kepada Prof. Bohari M. Yamin, Universitas Kebangsaan Malaysia yang membantu dalam melakukan mikroanalisis unsur.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tiekink, E.R.T. 1991. Structural Chemistry of Organotin Carboxylates: a Review of the Crystallographic Literature, *App. Organomet. Chem.*, **5**: 1-30.

- Shahid, K., Ali, S., Shahzadi, S. & Akhtar, Z. 2003. Organotin(IV) Complexes on Aniline Derivatives Part-II-Synthesis and Spectroscopic Characterization of Organotin(IV) Derivatives of 2-[4-Bromoaniline]carboxyl]benzoic Acid, *Turk. J. Chem.*, **27**: 209-215.
- Bhatti, M.H., Ali, S., Huma, F. & Shahzadi, S. 2005. Organotin(IV) Derivatives of N-Maleoylamino Acids: Their Synthesis and Structural Elucidation. *Turk. J. Chem.* **29**: 463-476.
- Bonire. J.J., Ayoko, G.A., Olurinola, P.F., Ehinmidu, J.O., Jalil, N.S.N. & Omachi, A.A. 1998. Syntheses and Antifungal Activity of some organotin(IV)carboxylates, *Metal-Based Drugs*, **5** (4): 233 – 236.
- Pellerito, L. & Nagy, L. 2002. Organotin(IV)<sup>n+</sup> complexes formed with biologically active ligands: equilibrium and structural studies, and some biological aspects, *Coord. Chem. Rev.*, **224**: 111 – 150.
- Ruzicka, A., Dostal, L., Jambor, R., Butcha, V., Brus, J., Cisarova, I., Holcapek, M. & Holecek, J. 2002. Structure and *in vitro* antifungal activity of [2,6-bis(dimethyl-minomethyl)phenyl]diphenyltin(IV) compounds, *Appl. Organometal. Chem.*, **16**(6): 315 – 322.
- Gielen, M. 2003. An Overview of Forty Years Organotin Chemistry Developed at the Free Universities of Brussels ULB and VUB, *J. Braz. Chem. Soc.*, **14** (6): 870-877.
- Hadi, S., Irawan, B. & Efri, 2008. The Antifungal Activity Test of Some Organotin(IV) Carboxylates, *Journal of Applied Science Research*, **4** (11): 1521-1525.
- Hadi S., Rilyanti, M. & Nurhasanah, 2009. Comparative Study on the Antifungal Activity of Some Di- and Tributyltin(IV) Carboxylate Compounds, *Modern Applied Science*, **3** (2): 12-17.
- Hadi, S. & Rilyanti, M. 2010. Synthesis and *in vitro* anticancer activity of some organotin(IV) benzoate compounds, *Oriental Journal of Chemistry*, **26** (3): 775-779.
- Li, Y., Li, Y., Niu, Y., Jie, L., Shang, X., Guo, J. & Li, Q. 2008. Synthesis and antitumor activity of a new mixed-ligand complex di-n-butyl-(4-chlorobenzohydroxamato)tin(IV) chloride, *Journal of Bioinorganic Chemistry*, **102**: 1731–1735.
- Rehman, W., Badshah, A., Khan, S. & Tuyet, L.T.A. 2009. Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor screening of some diorganotin(IV) complexes of 2-[(9H-Purin-6-ylimino)]-phenol, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44** (10): 3981–3985.
- GLOBOCAN, 2010. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*, <http://globocan.iarc.fr/> (Diakses 1 Februari 2011).
- Szorcsik, A., Nagy, L., Gadjia-Schranz, K., Pellerito, L., Nagy, E. & Edelmann, E.T. 2002. Structural studies on organotin(IV) complexes formed with ligands containing {S, N, O} donor atoms, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **252** (3): 523 – 530.
- Mans, D.R.A., da Rocha, A.B. & Schwartzmann, G. 2000. Anti-Cancer Drug Discovery and Development in Brazil: Targeted Plant Collection as a Rational Strategy to Acquire Candidate Anti-Cancer Compounds, *The Oncologist*, **5** (3): 185-198.
- Sudjadi, 1985. *Penentuan Struktur Senyawa Organik*, Penerbit Ghalia, Jakarta, 327 hal.
- Chohan, Z.H. & Rauf, A. 1996. Some Biologically Active Mixed Ligand Complexes of Co(II), Cu(II) and Ni(II) with ONO, NNO and SNO Donor Nicotinoylhydrazine-Derived Ligands. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **26**: 591-604.
- Pellerito, C., Nagy, L., Pellerito, L. & Szorcsik, A. 2006. Biological activity studies on organotin(IV)<sup>n+</sup> complexes and parent compounds, *Journal of Organometallic Chemistry*, **691**: 1733–1747.