

REVIEW ARTIKEL

AKTIVITAS FARMAKOLOGI DARI SENYAWA KALKON DAN DERIVATNYA

Alsya Utami Rahayu, Ami Tjitraresmi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor 45363
Telepon: (022) 7796200, Faksimile: (022) 7796200
alsyautami@gmail.com, amitjitra@gmail.com

ABSTRAK

Kalkon (1,3-difenil-2propen-1-on) merupakan senyawa prekursor dari golongan flavonoid dan merupakan intermediet penting dalam sintesis organik, seperti senyawa heterosiklik (flavon, flavanol, flavanon). Kalkon banyak dikembangkan dan disintesis oleh peneliti untuk mendapatkan derivatnya dan diuji aktivitas farmakologinya. Dalam review jurnal ini, berbagai aktivitas farmakologi dari senyawa kalkon dan derivatnya dikumpulkan dan diulas kembali. Aktivitas farmakologi dari senyawa kalkon dan derivatnya antara lain antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antimalaria, antimikroba, dan anti-HIV.

Kata kunci: Kalkon, sintesis, aktivitas farmakologi.

ABSTRACT

Chalcone (1,3-diphenyl-2propen-1-on) is a precursor compound of the flavonoid and are important intermediates in organic synthesis, such as heterocyclic compounds (flavones, flavanols, flavanones). Chalcone developed and synthesized by researchers to obtain derivatives and tested pharmacologic activity. In a review of this journal, various pharmacological activity of the compound and its derivatives chalcone collected and reviewed again. Chalcone pharmacological activity of the compound and its derivatives include anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, antimalarial, antimicrobes, and anti-HIV.

Keyword: Chalcone, synthesis, pharmacological activity.

I. PENDAHULUAN

Kalkon (1,3-difenil-2propen-1-on) merupakan senyawa yang mengandung dua cincin aril yang terhubung dengan keton α,β tak jenuh (Solomon dan Lee, 2012). Kalkon adalah intermediet penting dalam sintesis organik (Ameta *et al.*, 2011). Gugus kalkon merupakan struktur umum pada tanaman yang memiliki

kandungan metabolit sekunder flavonoid

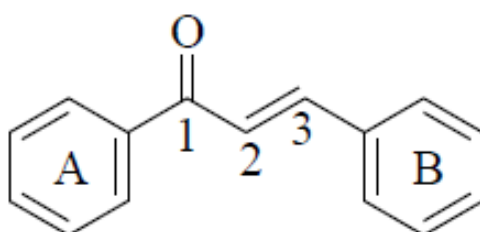
(Solomon dan Lee, 2012).

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang ditemukan sebagai metabolit sekunder pada tanaman. Berbagai macam aktivitas farmakologi telah diketahui dimiliki oleh flavonoid, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Mahapatra *et al.*, 2015).

Flavonoid (C6-C3-C6) memiliki struktur kimia yang mengandung dua cincin aromatik fenil (α, β) dan sebuah cincin heterosiklik. Perbedaanannya dengan struktur kimia flavonoid dan kalkon terletak pada cincin C3 yang terbuka (Orlikova *et al.*, 2011).

Kalkon dapat disintesis melalui kondensasi *Claisen-Schmidt* dari aldehid dan keton aromatik dengan menggunakan katalisator berupa asam atau basa yang diikuti oleh reaksi dehidrasi. Katalis asam yang biasa digunakan antara lain HCl (Jayapal dan Sreedhar, 2010) dan SOCl_2 (Jayapal *et al.*, 2010), sedangkan katalis basa yang biasa digunakan adalah NaOH (Choudhary dan Juyal, 2011).

Kalkon memiliki gugus etilen keto ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$) yang reaktif. Gugus tersebut menyebabkan kalkon memiliki aktivitas biologis yang bermacam-macam (Jayapal dan Sreedhar, 2010).



Gambar 1. Struktur Kalkon

Kanker merupakan sel yang berproliferasi secara abnormal dan merupakan penyebab kematian kedua pada manusia setelah penyakit kardiovaskular (Fadeti *et al.*, 2008). Sudah banyak pengobatan untuk antikanker, seperti kemoterapi dan radioterapi. Namun, toksisitas yang tinggi dan resistensi obat membatasi hasil yang sukses pada umumnya (Zhuang *et al.*, 2010). Oleh karena itu, pencarian terhadap anti kanker baru diperlukan untuk memaksimalkan efektivitas dari obat anti kanker.

II. AKTIVITAS ANTIKANKER

Bahan alam telah menunjukkan aktivitas anti kanker yang menjanjikan. Salah satu senyawa andalan dalam kemoterapi kanker adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa heterogen polifenol stabil yang diklasifikasikan menjadi 9 kelas, yaitu flavonol, flavon, flavanon, flavan-3-ols, antosianin, isoflavon, proantosianidin, auron, dan kalkon (Mahapatra *et al.*, 2015). Berdasarkan, data yang dipublikasikan kalkon memiliki aktivitas antiproliferasi

kuat terhadap MCF-7 (Subarnas *et al.*, 2015).

Penelitian yang mengevaluasi aktivitas dari 2',4'-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon yang diisolasi dari daun tanaman *Eugenia aquea* terhadap aktivitas proliferasi sel kanker payudara MCF-7 menggunakan MTT assay tergantung berdasarkan dosis untuk menghambat pertumbuhan dari sel MCF-7 (Subarnas *et al.*, 2015). Hal ini membuktikan bahwa semakin besar dosis kalkon yang diberikan akan semakin besar pula aktivitasnya. Penghambatan aktivitas proliferasi pada 48 jam lebih tinggi dari 24 jam hal ini dikarenakan semakin lama 2',4'-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon berinteraksi dengan sel kanker maka penghambatannya juga akan semakin besar. Aktivitas yang signifikan dapat dilihat dari konsentrasi 168 μ M ke 336 μ M pada 24 dan 48 jam. Pada konsentrasi 168 μ M, penghambatan sel proliferasi berada pada 25%. Sedangkan di konsentrasi 336 μ M, penghambatan sel proliferasi berada pada 75%. Hal ini menunjukkan peningkatan 50% aktivitas antiproliferasi.

Sedangkan pada konsentrasi 671 μ M sekitar 77% dan konsentrasi 1342 sekitar 80%. Peningkatan dari konsentrasi 336 μ M ke 671 μ M dan 1342 μ M tidak terlalu signifikan. Hal ini membuktikan bahwa konsentrasi 336 μ M merupakan konsentrasi yang efektif dalam menghambat sel proliferasi dikarenakan pada konsentrasi yang kecil, namun efeknya maksimal.

Aktivitas proapoptosis dari 2',4'-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon diuji dengan menggunakan metode *Western Blot* menunjukkan perubahan pada tingkat ekspresi PARP yang dianalisis dalam waktu 24 dan 48 jam. PARP merupakan biomarker apoptosis dengan terjadinya *clavage* (pembelahan) dengan berat molekul 89 kDa dari semula 116 kDa terdeteksi pada 24 jam setelah diberikan 2',4'-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon. Terjadinya cleavage PARP merupakan penanda terjadinya apoptosis pada sel yang diinduksi dengan senyawa uji (Bandgar *et al.*, 2010). Analisis *Western Blott* terhadap cleavage PARP membuktikan senyawa uji mampu menginduksi terjadinya apoptosis pada sel

kanker MCF-7. Protein yang dianalisis diseimbangkan dengan pengamatan terhadap β -actin sebagai protein kontrol. Selain itu, untuk menentukan keganasan kelangsungan hidup suatu sel ditentukan dengan Akt. Kelangsungan hidup sinyal protein di MCF-7 menurun setelah pemberian 2',4'-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon ditunjukkan dengan penurunan ekspresi dari protein Akt.

Pada sintesis 2,4 dimetoksi dan 3,4,5 trimetoksikalkon dan dievaluasi aktivitas anti kankernya pada ACHN (karsinoma sel ginjal), Pancc1 (karsinoma pankreas), CALU-1 (karsinoma sel paru-paru besar), H460 (karsinoma sel paru-paru besar), dan HCT116 (karsinoma usus) (Bandgar *et al.*, 2010). CALU-1 dan H460 merupakan karsinoma sel paru-paru besar atau *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Perbedaan keduanya terletak pada profil ekspresi mikroRNAs nya dimana CALU-1 merupakan resisten TRAIL dan H460 merupakan TRAIL-sensitif sel line (Schaefer *et al.*, 2007). TRAIL atau *The Apo2L/tumor necrosis factor* (TNF)- α related apoptosis-inducing

ligand merupakan anggota dari TNF yang diketahui menginduksi apoptosis dalam berbagai kanker (Tuba dan Ilhami, 2008).

Penghambatan dari 2,4-Dimetilkalkon memberikan aktivitas antikanker pada 90-95% di semua sel kanker. Substitusi B-ring menjadi CH₃, OCH₃, Cl, Br, F dan kelompok NO₂ pada senyawa hanya menunjukkan inhibisi yang sedang yaitu sekitar 15-50% pada konsentrasi 10 μ M.

Aktivitas dari 3,4,5-trimetoksikalkon tidak menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan, senyawa yang disubstitusi oleh metoksi, hidroksi, dan grup halogen memperlihatkan aktivitas (50-95%) dengan urutan OCH₃>OH>Cl>Br. Hal ini dapat memperlihatkan semakin *bulky* suatu senyawa maka aktivitas anti kankernya semakin tinggi. Pada penelitian yang lain diketahui molekul organik yang terflorinasi berperan sebagai agen antikanker dan telah menjadi fokus dalam pengembangan terapi baru untuk kanker menunjukkan aktivitas antikanker sebesar 50-95% (Szlosarek *et al.*, 2006).

Senyawa 3,4,5-trimetoksikalkon yang disubstitusi oleh NO₂ pada cincin B meningkatkan aktivitas penghambatan hingga 100%.

Flavopiridol merupakan inhibitor CDK (*cyclin-dependent kinase*) yang telah menunjukkan aktivitas menjanjikan dalam mengobati tumor padat (Mini *et al.*, 2006), sedangkan gempitabin merupakan analog sitosin arabiosa (Ara-C) yang berfungsi sebagai agen antikanker dan juga antitumor (Gaforalo *et al.*, 2008). Oleh karena itu, kedua obat ini dijadikan standar dalam penelitian ini.

Senyawa yang tersubstitusi florin tidak menunjukkan aktivitas antikanker yang luar biasa. Perbedaan ini menunjukkan adanya mekanisme yang lebih kompleks terkait molekul organik terflorinasi sebagai agen antikanker.

III. AKTIVITAS ANTIINFLAMASI

Inflamasi atau peradangan dalam tubuh merupakan respon proteksi terhadap kondisi tubuh yang diakibatkan oleh cedera sel. Inflamasi dapat menyebabkan berbagai penyakit, seperti aterosklerosis,

diabetes, arthritis, dan kanker (Liu *et al.*, 2014). Interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat pada pathogenesis kardiovaskular, penyakit neurodegenerasi, dan kanker melalui *cytokine signaling pathways* (Da'I *et al.*, 2007). *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) merupakan terapi untuk anti inflamasi tetapi memiliki efek samping pada saluran pencernaan. Oleh karena itu, pengembangan terhadap agen anti inflamasi diperlukan sebagai alternatif dari NSAIDs. Penelitian menunjukkan metoksikalkon merupakan agen anti inflamasi yang efektif (Bandgar *et al.*, 2010).

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) merupakan terapi untuk penyakit reumatik arthritis dan berbagai tipe inflamasi namun terapi nya terbatas dikarenakan seringnya dilaporkan mengenai efek samping gastrointestinal. Kalkon merupakan senyawa aktif yang diujikan terhadap aktivitas antiinflamasi. Pada penelitian, kalkon diuji terhadap

penghambatan TNF- α dan IL-6 (Bandgar *et al.*, 2010).

Aktivitas dari 3,4,5-trimetoksikalkon menghambat 90-100% pada konsentrasi 10 μ M dibandingkan dengan standar deksametason dan 2,4-dimetoksikalkon. TNF- α selain mediator inflamasi juga dikenal sebagai promotor tumor dan faktor metastasis (Szlosarek *et al.*, 2006). TNF- α juga merupakan faktor yang beredar dan dapat menyebabkan nekrosis tumor dan diidentifikasi sebagai regulator kunci dari respon inflamasi (Bradley, 2008). IL-6 berkontribusi dalam inisiasi dan perpanjangan proses inflamasi. Oleh karena itu, IL-6 dianggap sebagai mediator sentral dari berbagai penyakit inflamasi (Raj, 2009). Hal ini menunjukkan aktivitas penghambatan dari kalkon memiliki aktivitas ganda sebagai antiinflamasi dan antikanker dengan mekanisme kerja langsung membunuh sel kanker dan secara tidak langsung mengurangi efek inflamasi yang mendukung perkembangan tumor (Bandgar *et al.*, 2010).

IV. AKTIVITAS ANTIOKSIDAN

Antioksidan merupakan senyawa yang mencegah kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dapat merupakan bentuk dari anion superoksida (O_2^-), Hidroksil radikal ($OH^\cdot$), dan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang menyerang berbagai macam makromolekul biologis, seperti protein, enzim, DNA, dll. Penelitian mengenai kalkon sebagai agen antioksidan telah banyak dilaporkan (Belsare *et al.*, 2010).

V. AKTIVITAS ANTIMALARIA

Malaria disebabkan oleh parasit protozoa dari genus *Plasmodium*. Malaria merupakan penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas terutama di negara tropis. Peningkatan resistensi terhadap obat malaria parasite menyebabkan dibutuhkannya pengembangan obat anti malaria yang baru. Kalkon telah dilaporkan sebagai agen potensial antimalaria (Hans *et al.*, 2010).

Multi-drug resistance (MDR) merupakan penyebab utama yang

mengkhawatirkan pada tingkat penyakit menular di seluruh dunia. Penemuan obat baru dengan aktivitas antimikroba terhadap resisten sangat dibutuhkan. Laporan mengenai kalkon sebagai antimikroba akan dibahas pada *review* jurnal ini (Khalil *et al.*, 2011; Hussien *et al.*, 2016).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menangkap radikal bebas. Aktivitas senyawa sebagai antioksidan dapat ditentukan melalui DPPH radikal bebas. Aktivitas antioksidan yang moderat pada senyawa kalkon terkait dengan kemampuan elektron atau radikal hidrogen yang dimiliki oleh suatu senyawa dalam melepaskan DPPH, sehingga menjadi molekul diamagnetik yang stabil. Elektron pada gugus hidroksi dan metoksi dapat dengan mudah melepaskan atom, sehingga lebih menginduksi aktivitas antioksidan.

Hasil nya adalah 2'-hidroksikalkon, 1-[2'-hidroksifenil]-3-[2-klorofenil]-2-propen-1-one, dan 1-[2'-hidroksifenil]-3-[2-bromofenil]-2-propen-1-one memperlihatkan aktivitas yang baik dengan IC_{50} 137.67 μ g/mL. Substituen Hidroksil dan Fenil juga diduga berasosiasi

dengan aktivitas antioksidan dari kalkon (Belsare *et al.*, 2010).

Aktivitas antioksidan pada kalkon juga dipengaruhi oleh dua struktur aril, yaitu substitusi pada dua cincin aril molekul kalkon dan pola substitusi pada molekul kalkon. Substituen hidroksil pada molekul kalkon merupakan substituent yang bertanggung jawab terhadap peningkatan antioksidan kalkon. Hal ini disebabkan karena konversi yang mudah menjadi radikal fenoksi melalui mekanisme transfer atom hidrogen.

V. AKTIVITAS ANTI-HIV

Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) merupakan virus yang dapat menyebabkan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) melalui penghancuran sel-T setelah virus masuk dan bereplikasi di dalam tubuh manusia. Pengobatan saat ini untuk HIV/AIDS termasuk terapi antiretroviral (ART) mengendalikan masuknya virus namun tidak langsung meminimalkan penyebaran virus (Khalil *et al.*, 2011). Kalkon merupakan prekursor untuk flavon memiliki aktivitas

penghambatan terhadap berbagai enzim dan telah terbukti mengobati inflamasi dan penyakit infeksi (Zhao *et al.*, 2012).

Kesederhanaan dalam mensintesis senyawa kalkon dan berbagai manfaat yang diberikan membuat banyak penelitian lebih lanjut mengenai senyawa kalkon. Oleh karena itu, pada review jurnal ini akan diulas mengenai aktivitas farmakologi yang dimiliki oleh kalkon dan derivatnya.

Senyawa baru kalkon yang disintesis dan diuji aktivitasnya n-oktil tidak memiliki aktivitas anti-HIV sehingga tidak diujikan untuk viabilitas sel. Viabilitas sel adalah kemampuan suatu sel dalam mempertahankan dirinya dari serangan suatu obat/senyawa. Uji propagasi HIV yang mengandung bromo dan kloro memiliki potensi dalam sel PM1. HIV menyerang sistem kekebalan tubuh yaitu pada limfosit sel-T. PM1 merupakan sel-T klon CD4⁺ yang dapat digunakan sebagai penanda ketahanan tubuh terhadap HIV-1 isolat (Yamada *et al.*, 2010).

Kalkon yang mengandung bromo ditemukan memberikan kesetimbangan

yang baik dalam menghambat HIV-infeksi dan toksisitas karena kalkon bromo tidak toksik sama sekali. Senyawa kalkon baru pada bromo dan kloro tidak hanya memiliki aktivitas anti virus yang baik tapi juga toksisitasnya rendah (Cole *et al.*, 2016). Senyawa kalkon yang mengandung bromo tidak memberikan inhibisi terhadap viabilitas sel artinya kalkon bromo tidak mampu menghambat pertahanan sel, namun pada senyawa kloro memiliki persentase penghambatan viabilitas sel sebesar 12.3 artinya kloro mampu menghambat pertahanan sel sebesar 12.3 pada 10 μ M. Senyawa kalkon ketika diturunkan konsentrasinya maka kemampuan penghambatan terhadap HIV dan viabilitas sel juga ikut menurun, bahkan untuk viabilitas sel hingga tidak memiliki persen penghambatan. Kalkon bromo dan kloro efektif menghambat propagasi HIV pada konsentrasi 10 μ M.

AKTIVITAS ANTIMALARIA

Malaria pada manusia dapat disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*,

dan *Plasmodium vivax*. *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab yang tertinggi prevalensinya menyebabkan 80% terinfeksi dan 90% kematian. Oleh karena itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Lim *et al* (2007) digunakan *Plasmodium falciparum* karena memiliki prevalensi yang sangat tinggi dibandingkan dengan anggota *Plasmodium* yang lain.

Hasil dari substitusi berbagai senyawa pada kalkon menghasilkan 4'-metoksi-tersubstitusi dihidrokalkon memperlihatkan penghambatan paling maksimal hingga 100% terhadap *Plasmodium falciparum* pada konsentrasi 5.4 µg/mL. Substitusi C-4'-metoksi pada senyawa 3 dan 7 menunjukkan aktifitas penghambatan 37% dan 100% dan hampir substitusi C-3' pada senyawa 1,2,5 aktivitas antimalaria lemah hingga tidak ada aktivitas antimalarial. Struktur α,β tak jenuh karbonil pada kalkon tersebut meningkatkan aktivitas ketika penarikan elektron atau mendonasikan pada posisi C-3' dan C-4'. Substitusi dengan 3'-kloro-kalkon menunjukkan hasil praktis tidak aktif. Hal ini menyatakan bahwa substitusi

pola pada cincin aromatik juga mempengaruhi aktivitas antimalarial. Pemindahan dari dua kelompok metil dalam senyawa 4,8 sedikit lebih tinggi aktivitas antimalarianya dibandingkan dengan satu metil substitusi (1,5) (Lim *et al.*, 2007).

AKTIVITAS ANTIMIKROBA

Kalkon yang telah disintesis dengan metode kondensasi Claisen-Schmidt orto keton hidroksi dengan beberapa aldehid aromatik dibawah iradiasi microwave diuji aktivitasnya terhadap antimikroba menunjukkan hasil penghambatan terhadap *Staphylococcus aureus* sebesar 80%, *Bacillus subtilis* 40%, *Escherichia coli* 20%, *Salmonella typhii* 10%, *Aspergillus oryzae* 30%, dan *Aspergillus niger* 60%. *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus subtilis* merupakan bakteri gram positif, sedangkan *Salmonella typhii* dan *Aspergillus oryzae* merupakan bakteri gram negatif. Pengujian juga dilakukan terhadap jamur *Aspergillus oryzae* dan *Aspergillus niger*. Standar yang digunakan adalah penisilin dan

streptomisin sebagai antibiotik, sedangkan griseofulvin sebagai antijamur.

Sintesis kalkon tidak efektif terhadap bakteri gram negatif dan cukup efektif terhadap gram positif dan jamur. Kalkon yang selalu memiliki aktivitas baik pada gram positif dan negatif adalah $C_{18}H_{14}O_2NI$. Kalkon dilarutkan dengan DMSO. DMSO sebagai pelarut diuji untuk memastikan tidak memberikan respon karena jika memberikan respon dapat mempengaruhi hasil penelitian. Aktivitas antimikroba pada kalkon yang disintesis menggunakan orto hidroksil asetofenon menunjukkan aktivitas yang *moderate*.

Pada penelitian lain, kompleks kalkon disintesis dengan CHOH ligan kemudian di uji aktivitas antimikroba. Hasilnya adalah semua kompleks menunjukkan adanya aktivitas antimikroba. Aktivitas dari kompleks lebih tinggi dibandingkan ligan dengan E.Coli. Senyawa kalkon pada penelitian Khalil *et al* (2011) memperlihatkan aktivitas antibakteri terhadap 2 organisme gram positif yaitu *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* dan 2 organisme

negative yaitu *Pseudomonas aeruginosa* dan coli.

Semua senyawa kalkon menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih rendah ketika dibandingkan dengan antibiotik standar amikasin (Khalil *et al.*, 2011). Amikasin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang dapat menghambat bakteri gram positif dan gram negatif. Amikasin juga memiliki aktivitas penghambatan terhadap fungi. Oleh karena itu, amikasin dijadikan standar dalam penelitian tersebut.

Kompleks kalkon yang disintesis dengan CHOH ligan juga diuji aktivitas antifungi terhadap *Candida albicans* yang dibandingkan dengan antibiotik amikasin. *Candida albicans* merupakan jamur patogen yang paling umum menyerang seseorang dengan kekebalan tubuh yang lemah dan adanya ketidakseimbangan pertumbuhan bakteri dalam tubuh termasuk penderita kanker, penggunaan berlebihan antibiotik spektrum luas, agen immunosuppresan, dan hormon. Semua kompleks menunjukkan aktivitas yang

lebih rendah dibandingkan dengan standar amikasin (Khalil *et al.*, 2011).

KESIMPULAN

Kalkon (1,3-difenil-2propen-1-on) dan derivatnya terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologi yaitu antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antimalaria, antimikroba, dan anti-HIV. Aktivitas kalkon yang paling banyak diteliti adalah agen antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

Ameta K.L, Rathore N.S, Kumar B. 2011. Synthesis Of Some Novel Chalcones And Their Facile One-Pot Conversion To 2-Aminobenzene-1,3-Dicarbonitriles Using Malononitrile. *Analele Universității din București* 20(1): 15.

Bandgar B.P, Gawande S.S, Bodade R.G, Totre J.V, Khobragade C.N. 2010. Synthesis And Biological Evaluation Of Simple Methoxylated Chalcone As Anticancer, Anti-Inflammatory, And

Antioxidant Agents. *Bioorg Med Chem Lett* 18: 1364-1370.

Belsare D.P, Pal S.C, Kazi A.A, Kankate R.S, Vanjari S.S. 2010. Evaluation of Antioxidant Activity Of Chalcones And Flavonoids. *Int.J. ChemTech Res* 2(2): 1080-1089.

Bradley JR. 2008. TNF-Mediated Inflammatory Disease. *J Pathol* 214(2): 149-60.

Choudhary, A.N., V.Juyal. Synthesis of chalcone and their derivatives as antimicrobial agents. 2011. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 3(3): 125-128.

Cole, A.L., Hossain, S., Cole, A.M., Phanstiel, O. 2016. Synthesis and Bioevaluation of Substituted Chalcones, Coumaranones and other Flavonoids as anti-HIV agents, *Bioorg Med Chem Lett* 25-26.

- Da'I M, Meiyanto E, A.M Supardjan, Jenier U.A, Kawaichi M. 2007. Potensi Antiproliferative Analog Kurkumin Pentagamavunon Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *Artocarpus* 7(1): 14-20.
- Fadeyi O.O, Adamson S.T, Myles E.L, Okoro C.O. 2008. Novel Fluorinated Acridone Derivatives. Part 1: Synthesis And Evaluation As Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18(14): 4172-4176.
- Gaforalo M, Quintavalle C, Leva G.D, Zanca C, Romano G, Taccioli C. 2008. MicroRNA Signatures of TRAIL Resistance In Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncogene* 27: 3845-3855.
- Hans R.H, Guantai E.M, Lategan C, Smith P.J, Wan B, Franzblau S.G, *et al.* 2010. Synthesis, Antimalarial, and Antitubercular Activity Of Acetylenic Chalcones. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010; 20 (3): 924-4.
- Hussien A.A, Kateb B.A, Husen S.S, Kulkarni P.A. 2016. Synthesis, Characterization, And Antimicrobial Screening Of Novel Ortho Hydroxy Chalcones. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* 5(3): 785-791.
- Jayapal, M.R., N.Y Sreedhar. 2010. Anhydrous K₂CO₃ as Catalyst For The Synthesis Of Chalcones Under Microwave Irradiation. *Journal of Pharmaceutical Science and Research* 2(10): 21.
- Jayapal, M.R., K.S Prasad, N.Y Sreedhar. 2010. Synthesis And Characterization Of 2,5-Dihydroxy Substituted Chalcones Using SOCl₂/EtOH. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 1(4): 361-366.
- Khalil M.M.H, Ramadan R.M, Salem M.A.I, Marzouk M.I, Moftah M.S.

2011. Reactions of 2'-hydroxy methoxylated chalcone with group 6 and 8 metal carbonyl complexes under sunlight irradiation: Synthesis, characterization, spectroscopic investigation and biological activities. *Egy. J. Pure & Appl. Sci* : 019-029.
- Lim S.S, Kim H.S, Lee D.U. 2007. In vitro Antimalarial Activity of Flavonoids And Chalcones. *Bull Korean Chem Soc* 28 (12): 2495.
- Liu Z, Tang L, Zou P, Zhang Y, Wang Z, Fang Q, *et al.* 2014. Synthesis And Biological Evaluation Of Allylated And Prenylated Mono-Carbonyl Analogs Of Curcumin As Anti-Inflammatory Agents. *Eur J Med Chem* 74: 671-82.
- Mahapatra, D.K., S.K. Bharti, V. Asati. 2015. Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 98 :6–114.
- Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. 2006. Cellular Pharmacology of Gemcitabine. *Annals of Oncology* 17 (5): 7-12.
- Orlikova, B., D. Tasdemir, F. Golais, M. Dicato, M. Diederich, Dietary chalcones with chemopreventive and chemotherapeutic potential. *Genes Nutr* 2011; 6: 125–147.
- Raj DS. 2009. Role Of Interleukin-6 In The Anemia Of Chronic Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 38(5): 328-8.
- Schaefer U, Voloshanenko O, Willen D, Walcak H. 2007. TRAIL: A Multifunctional Cytokine. *Front Biosci* 12: 3813-3824.
- Solomon V.R, Lee H. 2012. Anti-Breast Cancer Activity of Heteroaryl Chalcone Derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 66: 213.
- Subarnas A, Diantini A, Abdulah R, Zuhrotun A, Hadisaputri Y.E,

- Puspitasari I.M, Yamazaki C, Kuwano H, Koyama H. 2015. Apoptosis Induced In MCF-7 Human Breast Cancer Cells By 2',4'-dihydroxy-6-methoxy-3,5-dimethylchalcone Isolated From *Eugenia Aquea* Burm f. Leaves. *Oncology Letters* 9: 2303-2306.
- Szlosarek P, Charles K.A, Balkwill F.R. 2006. Tumor Necrosis Factor-Alpha As A Tumour Promoter. *Eur J Cancer* 42 (6): 745-50.
- Tanaka T, Ohashi N, Narumi T. 2010. CD4 Mimics Targeting The Mechanism Of HIV Entry. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 354-358.
- Tuba A.K, Ilhami Gulcin. 2008. Antioxidant And Radical Scavenging Properties Of Curcumin. *Chem-Bio Interactions* 174: 27-37.
- Zhao, Y.; Jiang, F.; Liu, P.; Chen, W.; Yi, K. 2012. Catechins containing a galloyl moiety as potential anti-HIV-1 compounds. *Drug Discov Today* 17 (11-12): 630-635.
- Zhuang H, Jiang W, Cheng W, Qian K, Dong W, Cao L, *et al.* 2010. Down-Regulation Of HSP27 Sensitizes TRAIL-Resistant Tumor Cell To TRAIL-Induced Apoptosis. *Lung Cancer* 68(1): 27-38.