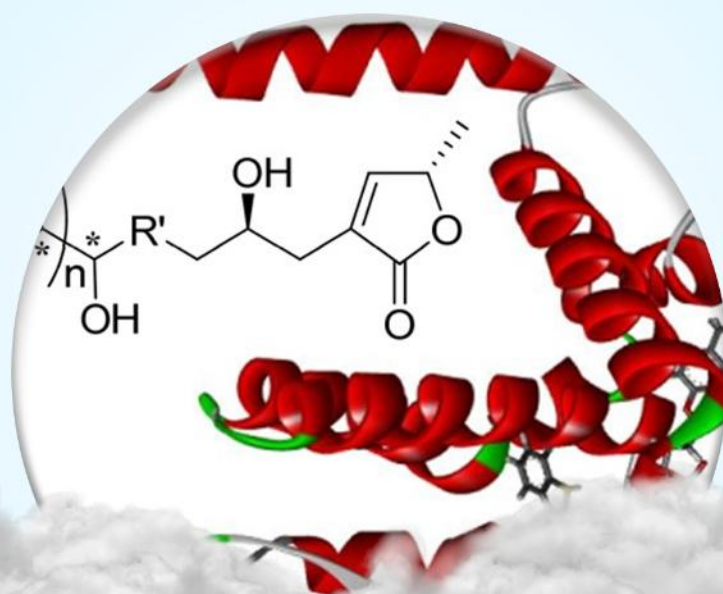




KAJIAN KOMPUTASI TURUNAN ACETOGENIN SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER



Dr. Ruswanto, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
apt. Fajar Setiawan, M.Farm.
Alpiana, S.Farm.

Kajian Komputasi Turunan *Acetogenin* sebagai Kandidat Antikanker

Dr. Ruswanto, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
apt. Fajar Setiawan, M.Farm.
Alpiana, S.Farm.



Kajian Komputasi Turunan *Acetogenin* sebagai Kandidat Antikanker

Penulis:

Dr. Ruswanto, M.Si.
Dr. Richa Mardianingrum, M.Si.
apt. Fajar Setiawan, M.Farm.
Alpiana, S.Farm.

Editor:

Imat Rochimat

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : Maret 2024

Hak Cipta 2024, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2024 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2024
; 14,8 x 21 cm
ISBN : 978-623-448-848-7

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Dengan rasa syukur yang mendalam, saya mempersembahkan buku "Kajian Komputasi Turunan Acetogenin sebagai Kandidat Antikanker", sebuah upaya untuk menyumbang pada dunia ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmasi dan onkologi. Karya ini merupakan hasil dari kajian yang telah kami dedikasikan untuk menemukan alternatif terapi antikanker yang lebih efektif dan aman.

Pertama-tama, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan saya kekuatan, kesehatan, dan kesabaran selama proses kajian dan penulisan buku ini. Tanpa bimbingan-Nya, tidak mungkin buku ini dapat terselesaikan.

Ucapan terima kasih yang tulus juga saya sampaikan kepada keluarga saya, yang telah memberikan dukungan moral dan motivasi yang tak terhingga. Keberadaan mereka adalah sumber kekuatan yang membuat saya tetap berdiri tegak dalam menghadapi tantangan.

Buku ini disusun dengan harapan dapat memberikan wawasan baru dalam upaya pencarian terapi antikanker yang lebih efektif. Melalui desain dan kajian komputasi turunan acetogenin, kami berusaha menyajikan alternatif potensial yang dapat diintegrasikan dalam pengembangan obat antikanker di masa depan.

Terakhir, kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan inspirasi, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya persembahkan. Penulis menyadari bahwa buku ini masih belum sempurna, maka penulis menerima segala saran dan kritik dari semua pihak yang dapat membangun kesempurnaan penulisan buku ini. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan kesehatan umat manusia.

Tasikmalaya, Maret 2024
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	I
DAFTAR ISI	II
BAB I PENGANTAR	1
BAB II KANKER, ACETOGENIN DAN KAJIAN KOMPUTASI	3
A. Definisi Kanker	3
B. Acetogenins	3
C. Benzoil Klorida	4
D. Modifikasi Struktur Model Pendekatan Topliss	4
E. Kajian Komputasi: Molekular Docking dan Molekular Dynamic	5
1. Molekular Docking	5
2. Molecular Dynamic	5
3. Software yang Digunakan	6
BAB III PREPARASI LIGAN ACETOGENINS-BENZOIL DAN TURUNANNYA	8
1. Analisis Reseptor Antikanker	26
2. Validasi Docking	26
3. Desain Senyawa Turunan Acetogenin-Benzoil	27
4. Docking Ligan Uji Dan Visualisaisi Interaksi Terhadap Reseptor Antikanker	27
5. Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)	27
6. Studi ADME	27
7. Prediksi Toksisitas	27
8. Dinamika Molekuler	28
BAB IV KOMPUTASI TURUNAN ACETOGENIN	29
A. Desain dan Preparasi Ligan	29
B. <i>Screening Ligand Based Drug Likeness</i> (Drug Scan)	29
C. Uji ADME dan Toksisitas	32
D. Analisis Reseptor Antikanker	34
E. Validasi Docking	35
F. Docking dan Analisa Hasil Docking	36
G. Molecular Dynamic	47
DAFTAR PUSTAKA	55

BAB I PENGANTAR

Penyakit kanker menjadi salah satu penyakit kronis yang peningkatannya cukup tinggi saat ini. Menurut World Health Organization atau WHO (2014) kanker merupakan suatu istilah umum yang menggambarkan penyakit pada manusia berupa munculnya sel-sel abnormal dalam tubuh yang melampaui batas. Sel-sel tersebut dapat menyerang bagian tubuh lain.

Berdasarkan data profil mortalitas kanker (Cancer Mortality Profile), menyebutkan di Indonesia, kanker payudara, kanker prostat, dan kanker paru merupakan jenis kanker dengan persentase kasus baru (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi, yaitu berturut-turut sebesar 43,3%, 30,7%, dan 23,1%. Angka kematian yang disebabkan oleh kanker di Indonesia mencapai 195.300 orang dengan prevalensi kematian terbanyak pada laki-laki sebanyak 103.100 orang dan perempuan mencapai 92.200 orang. Kanker paru dan kanker payudara merupakan penyebab kematian (setelah dikontrol dengan umur) tertinggi. Kematian pada laki-laki di Indonesia yang disebabkan oleh penyakit ini terdiri dari beberapa jenis kanker yang memberikan kontribusi besar terhadap profil mortalitas kanker (Cancer Mortality Profile), diantaranya: kanker trakea, bronkus, paru (21,8%); hati (12,3%); kanker kolon (10,2%); prostat (8,9%); mulut dan orofaring (7,5%); lainnya (39,3%). Sedangkan jenis kematian kanker yang menyebabkan kematian perempuan di Indonesia terdiri dari: kanker payudara (21,4%); kanker leher rahim (10,3%); trakea, bronkus, paru (9,1%); kanker kolon (8,5%); ovarium (7,6%); lainnya (43,1%) (Kemenkes RI, 2015).

Indonesia memiliki banyak tumbuhan yang dianggap memiliki zat antikanker. Salah satu tumbuhan yang banyak di gunakan adalah sirsak (*annona muricata*). Sirsak digunakan untuk mengobati kanker dengan cara meminum rebusan daunnya (retnani, 2011). Daun sirsak mengandung acetogenins yang memiliki aktifitas antikanker (Zuhud, 2011).

Annonaceous acetogenins memiliki sitotoksitas terhadap sel kanker. Acetogenins hanya membunuh sel kanker yang ada dalam tubuh, sedangkan sel normal tidak akan diserang dan akan tetap tumbuh. Kemoterapi dapat menimbulkan efek rasa mual, berat badan turun, dan rambut rontok. Sebaliknya, acetogenins tidak menimbulkan apapun. Acetogenins dapat melindungi sistem kekebalan tubuh dan mencegah infeksi yang mematikan. Pengobatan menggunakan acetogenins akan membuat penderita kanker merasa lebih kuat dan lebih sehat selama proses keperawatan, serta memiliki penampilan fisik yang membaik (Utari dkk., 2013).

Senyawa acetogenins pada daun sirsak bekerja mirip adreomycin (merk dagang) yang merupakan salah satu obat kemoterapi untuk kanker, mekanisme

kerja dari Acetogenins mampu menghambat produksi energi ATP di dalam sel kanker. Efeknya pembelahan sel kanker terganggu (Utari dkk., 2013).

Benzoil klorida merupakan gugus yang bersifat reaktif yang merupakan derivat dari asam karboksilat (Wade, 2013). Hasil sintesis melalui reaksi asilasi antara 4- hexylbenzoyl chloride dengan N-methylthiourea yaitu 1-(4-hexylbenzoyl)-3- methylthiourea dapat menunjukkan aktivitas antikanker sehingga dapat digunakan sebagai kandidat antikanker yang menjanjikan (Ruswanto dkk, 2018) dan juga dalam kajian senyawa yang dimodifikasi dengan penambahan benzoil oleh Ruswanto (2017) mensintesis 12 senyawa turunan N'-benzoylisonicotinohydrazide yang disintesis melalui reaksi asilasi antara isonicotinohydrazide dan turunan benzoil klorida, menggunakan metode refluks. Hasil docking menunjukkan bahwa semua senyawa target memiliki interaksi yang lebih baik dan dapat meningkatkan efektifitas suatu obat. Dimana peningkatan efektifitas dikarenakan benzoil klorida akan meningkatkan ikatan asam amino di dalam tubuh.

Berdasarkan hal tersebut, maka penulis telah memodifikasi senyawa acetogenins dengan penambahan gugus benzoil klorida dan turunannya untuk meningkatkan efektifitas sebagai antikanker dan dilakukan studi komputasi meliputi identifikasi dan analisis reseptor target; docking; dinamika molekuler; drug scan; absorpsi; metabolisme, eliminasi (ADME) dan toksisitas senyawa hasil modifikasi acetogenins.

BAB II KANKER, ACETOGENIN DAN KAJIAN KOMPUTASI

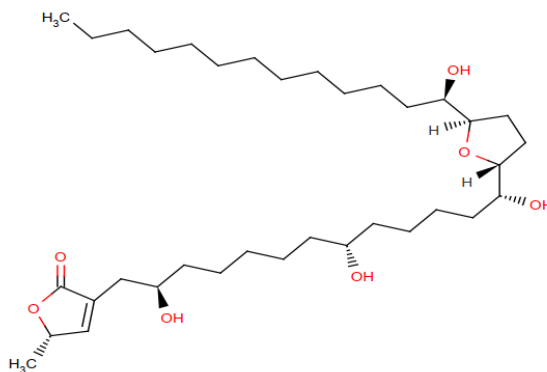
A. Definisi Kanker

Penyakit kanker disebabkan oleh sel abnormal jaringan tubuh yang tumbuh dan berkembang dengan cepat dan tidak terkendali. Sel abnormal ini akan menyusup ke jaringan di sekitarnya (invasive) dan terus menyebar melalui jaringan ikat dan darah serta menyerang organ-organ penting dan sel saraf tulang belakang. Saat sel abnormal tersebut menumpuk, mendesak, serta merusak jaringan dan organ yang ditempatinya, barulah proses ini disebut tumor ganas atau kanker (Zuhud 2011).

Penyakit kanker menurut Sunaryati merupakan penyakit yang ditandai pembelahan sel tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis) (Sunaryati, 2011).

B. Acetogenins

Acetogenins adalah kumpulan senyawa aktif yang memiliki aktifitas sitotoksik di dalam tubuh dengan cara menghambat transpor ATP atau energi yang digunakan sel kanker untuk berkembang (Zuhud, 2011).

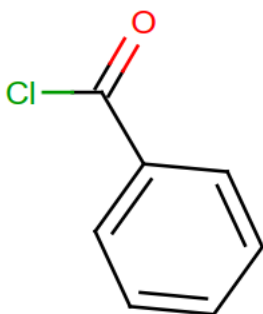


Gambar 2.1 Struktur Acetogenins

Acetogenin ialah senyawa poliketida dengan struktur C-34 atau C-37 rantai karbon tidak bercabang yang terikat pada gugus 2-propanol pada C-2 untuk membentuk suatu lakton. Senyawa ini memiliki 350 senyaa turunan yang ditemukan pada keluarga annonaceae. Dan sebanyak 82 diantaranya ada di dalam sirsak (Zuhud, 2011).

C. Benzoil Klorida

Benzoil klorida termasuk ke dalam derivat asam karboksilat, berupa suatu asam halida atau asil halida, yang merupakan derivat teraktivasi dalam sintesis senyawa asil lainnya seperti ester, amida, serta asilbenzena. Adapun asil klorida didapatkan melalui reaksi antara asam karboksilat dengan tionil klorida (SOCl_2) atau oksalil klorida $[(\text{COCl})_2]$, karena menghasilkan by-products berupa gas yang tidak mengkontaminasi produk sintesis (Wade, 2013).



Gambar 2.2 Struktur Benzoil Klorida

D. Modifikasi Struktur Model Pendekatan Topliss

Modifikasi molekul merupakan metode yang digunakan untuk mendapatkan obat baru dengan aktivitas yang dikehendaki, antara lain yaitu meningkatkan aktivitas obat, menurunkan efek samping atau toksisitas, meningkatkan selektivitas obat, memperpanjang masa kerja obat, meningkatkan kenyamanan pengguna obat dan meningkatkan aspek ekonomis obat. Salah satunya yaitu modifikasi astruktur model pendekatan Topliss yaitu dengan memasukan gugus-gugus yang mempunyai sifat lipofilik, elektronik dan sterik tertentu, pada posisi tertentu struktur senyawa penuntun (Topliss, 1972).

Modifikasi struktur model pendekatan Topliss dikelompokkan menjadi dua, yaitu modifikasi struktur pada cincin aromatik dan rantai samping gugus alkil. Metode pendekatan pada modifikasi pada rantai samping gugus-gugus alkil diperluas yang kemungkinan terdapat pada senyawa ester, keton, amin dan amida. Pada substitusi ini perubahan aktivitas dipengaruhi oleh sifat lipofilik, elektronik dan sterik substituen. Modifikasi pada rantai samping alifatik dapat digunakan apabila senyawa tersebut yang akan dikembangkan mempunyai gugus CO , NH_2 , CONH_2 , atau $-\text{CO}-\text{R}$, $-\text{CONH}-\text{R}$ dan $-\text{NHCO}-\text{R}$, dimana R adalah variabel substituen (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

E. Kajian Komputasi: Molekular Docking dan Molekular Dynamic

Pemodelan molekul merupakan teknik simulasi komputasi berdasarkan teori kimia dan data percobaan, yang digunakan untuk membuat dan menganalisis molekul dan sistem molekulnya, serta memanipulasi, menghitung, dan memprediksi sifat-sifat kimia dan biokimia molekul obat. Kajian jenis ini disebut dengan studi *in silico* (Levita dan Mustarichie, 2012).

Pengamatan obat dilakukan dengan memperhatikan the rule of good medicine (Lipinski's rule of five) dan bioavailabilitas oral dari ligan. Parameter yang digunakan diantaranya yaitu berat molekul <500 g/mol, lipofilisitas <5, donor ikatan hidrogen >5, akseptor ikatan hidrogen <10, dan refractory molar dengan rentang antara 40-130 (Lipinski dkk, 2001).

1. Molekular Docking

Molecular docking merupakan metode untuk mencari posisi optimal molekul ligan terhadap sisi aktif pengikatan dari struktur target (reseptor). Molecular docking sangat berguna dalam proses drug desain, seperti untuk memprediksi afinitas pengikatan dari inhibitor yang didesain terhadap enzim tertentu yang ingin di hambat aktivitasnya (Yeturu dan Chandra, 2008).

Pemilihan program docking tergantung pada tujuan target, tujuan kimia komputasi yang akan dilakukan, kapasitas fasilitas komputer dan ketersediaan program perangkat lunak. Dalam meninjau ketersediaan obat, program molecular docking digunakan untuk skrining obat secara *in silico*. Ada beberapa software yang digunakan untuk molecular docking diantaranya Surfiex-Dock, FlexX, LigandFit, GOLD, DOCK, AutoDock dan ArgusLab (Syahdi dkk, 2012).

Validasi metode docking dilakukan dengan menghitung RMSD (Root Mean Square Deviation). RMSD digunakan untuk menghitung simpangan dengan cara membandingkan penambatan eksperimental hasil kristalografi sinar-x dengan penambatan yang dilakukan oleh software molecular docking (Purnomo, 2011).

2. Molekular Dynamic

Dinamika molekul adalah suatu bentuk simulasi komputer. Selama simulasi, atom dan molekul diizinkan untuk berinteraksi selama jangka waktu tertentu. Simulasi dinamika molekul (molecular dynamic, MD) menggunakan mekanika klasik metode medan gaya untuk mempelajari perangkat atom dan molekul untuk memprediksi sifat mikroskopik. Simulasi MD ini memiliki potensi untuk mengungkap kemampuan pemahaman yang penting mengenai interaksi obat- reseptor (Block, 2012).

3. Software yang Digunakan

a. MarvinSketch

MarvinSketch merupakan aplikasi mendesain gambar struktur yang didirikan oleh ChemAxon, perangkat lunak yang dikembangkan untuk bioteknologi dan farmasetikal industri. MarvinSketch adalah perangkat chemical drawing berbasis java yang memungkinkan membuat dan mengedit molekul dalam berbagai format file (DBM dkk, 2014).

b. ArgusLab

ArgusLab merupakan salah satu perangkat lunak untuk pemodelan molekul yang juga menyediakan fasilitas docking (versi 4.0.1) dengan hasil docking yang bermakna secara biologis. ArgusLab menyediakan dua jenis perangkat docking. Perangkat lunak ini terdiri GADock dan ArgusDock yang mampu melakukan docking molekuler dengan cara menempatkan suatu ligan pada suatu tempat pengikat (binding site) dari reseptor, dengan memanfaatkan data struktur kristal sinar-x dari protein data bank (Lestari, 2015).

c. Biovia Discovery Studio

Discovery Studio adalah rangkaian perangkat lunak untuk mensimulasikan molekul kecil dan sistem makromolekul. Ini dikembangkan dan didistribusikan oleh Accelrys. Yang berfungsi menghasilkan model struktur 3D menggunakan modeler. Menentukan struktur tiga dimensi dan sifat makromolekul, seperti enzim, antibodi, DNA atau RNA adalah komponen fundamental untuk berbagai aktivitas kajian. Discovery Studio memberikan portofolio komprehensif alat ilmiah terdepan dan tervalidasi di pasar, yang dapat membantu dalam setiap aspek kajian berbasis makromolekul (Accelrys., 2017)

d. PDBsum

PDBsum merupakan database bergambar yang memberikan gambaran sekilas tentang isi setiap struktur 3D yang disimpan di Protein Data Bank (PDB). PDBsum berisi sejumlah struktur protein yang menarik dalam desain obat berbasis struktur. Salah satu cabang dari PDBsum, yang dikenal sebagai DrugPort, berfokus pada model ini dan terkait dengan DrugBank sasaran obat basis data (Knox dkk, 2011).

e. PreADMET

Program preADMET merupakan aplikasi berbasis web untuk memprediksi data absorpsi, distribusi, metabolisme ekskresi dan toksisitas (ADMET) dengan metode in silico (Lee dkk, 2003). Program tersebut diakses secara online melalui <http://preadmet.bmdrc.org/>. Parameter absorpsi dan distribusi yang diprediksi mencakup Human Intestinal Absorption (HIA) untuk membrediksi absorpsi di usus, Caco-2-cell (Carcinoma coon bilayer) permeabilitas pada sel MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) untuk memprediksi

reabsorpsi di ginjal, ikatan yang terjadi pada protein plasma dan kemampuan penetrasi ke dalam obat untuk memprediksi distribusi dalam tubuh. Parameter toksisitas yang diprediksi mencakup ames test. Ames tes adalah metode sederhana untuk menguji mutagenisitas senyawa, zat yang memiliki sifat mutagenik mempunyai kandungan karsinogenik dimana dapat menyebabkan mutasi genetik yang berperan terhadap berkembangnya kanker dalam sel sebuah organisme (Kartasasmitha dkk, 2015).

f. Molegro Molecular Viewer (MMV)

Molegro Molecular Viewer (MMV) merupakan aplikasi yang digunakan untuk mempelajari dan menganalisis bagaimana interaksi antara ligan dengan reseptor hasil docking dengan cara melihat interaksinya dalam bentuk 2 Dimensi dan 3 Dimensi (Wardani, 2012).

g. Dynamic MOE (Molecular Operating Environment)

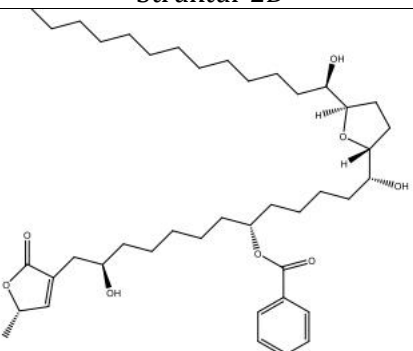
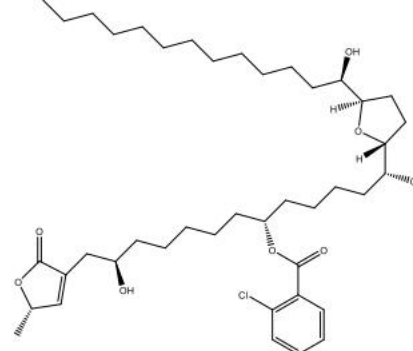
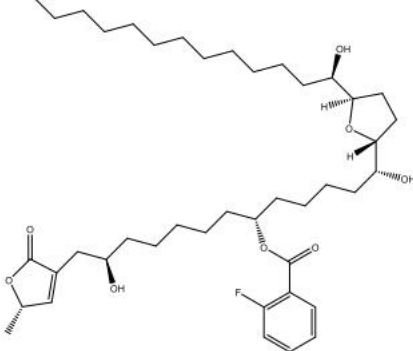
Dynamic MOE adalah platform perangkat lunak penemuan obat yang mengintegrasikan visualisasi, pemodelan dan simulasi, serta pengembangan metodologi, dalam satu paket. MOE berjalan pada Windows, Linux, Unix, dan MAC OS X. Bidang aplikasi utama dalam MOE meliputi desain berbasis struktur (Reynolds, 2010) desain berbasis fragmen, penemuan farmakofor, aplikasi kimiawi obat, aplikasi biologi, pemodelan protein pemodelan antibodi, simulasi molekuler, cheminformatics dan QSAR (Erlanson, 2004).

BAB III PREPARASI LIGAN ACETOGENINS-BENZOIL DAN TURUNANNYA

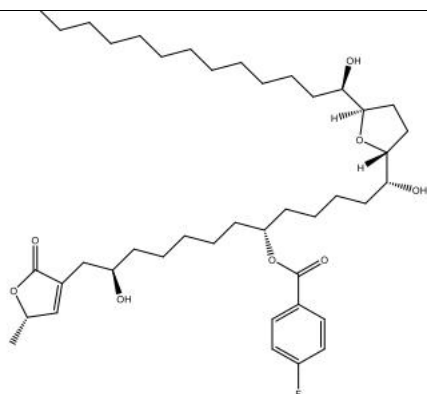
Ligan digambar dengan menggunakan software MarvinSketch versi 5.2.5.1, lalu dioptimasi geometri dengan cara klik tools kemudian lakukan protonasi pada pH 7,4 dan ligan disimpan dengan tipe file .mrv. kemudian lakukan conformational search dan simpan hasil pencarian dengan tipe file .mol2 (purnomo, 2013) prosedur diatas untuk setiap ligan yang dibuat.

Tabel 3.1 Modifikasi Senyawa Acetogenins-Benzoil Menurut Model

Pendekatan Topliss (Topliss, 1972)

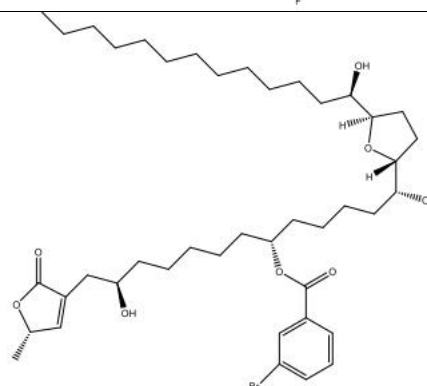
No	Struktur 2D	Nama IUPAC
1.		(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1- ((2R,5R)-5-((R)-1- hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2- yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5- dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl benzoate
2.		(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1- ((2R,5R)-5-((R)-1- hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2- yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5- dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2- chlorobenzoate
3.		(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1- ((2R,5R)-5-((R)-1- hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2- yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5- dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2- fluorobenzoate

4.



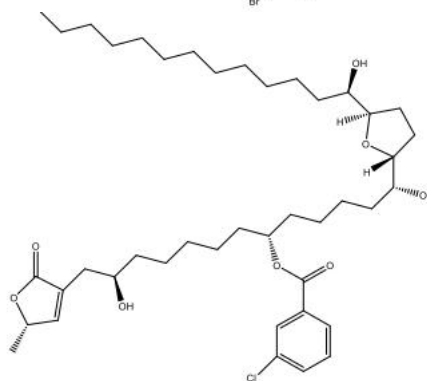
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
fluorobenzoate

5.



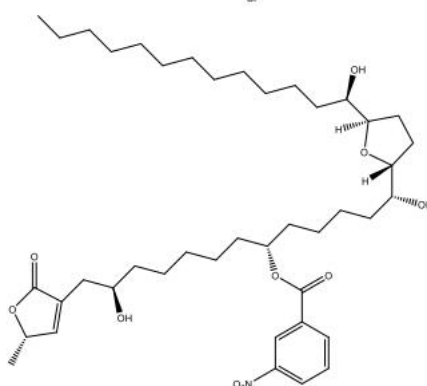
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
bromobenzoate

6.



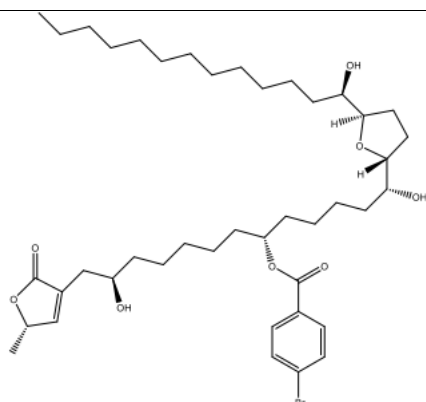
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
chlorobenzoate

7.



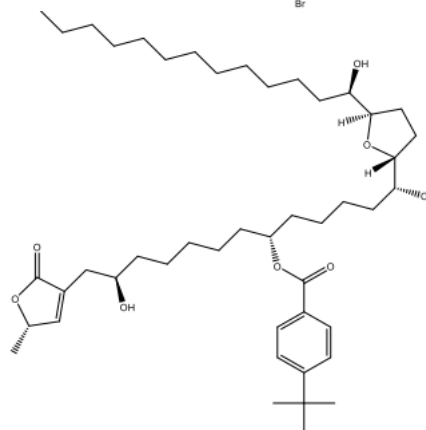
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
nitrobenzoate

8.



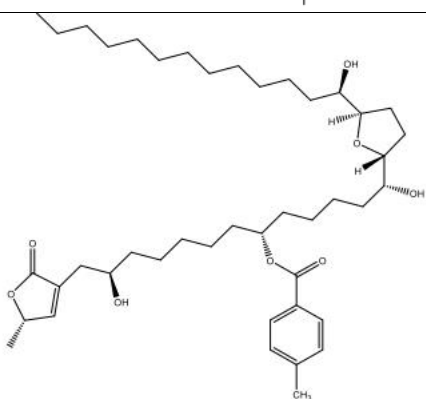
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
bromobenzoate

9.



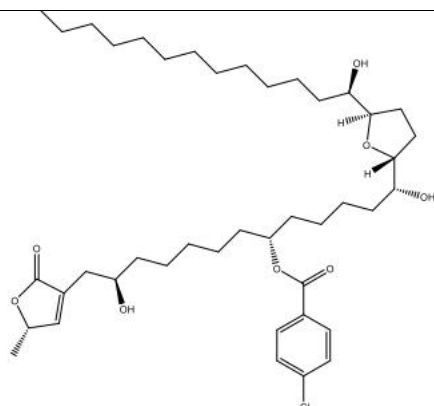
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(tert-butyl)benzoate

10.



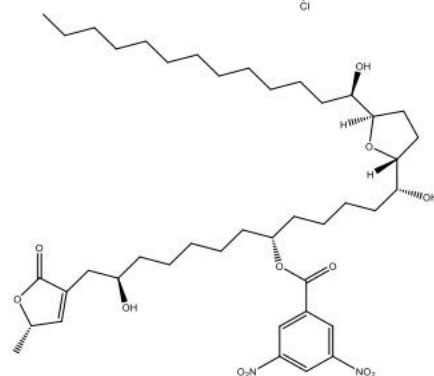
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
methylbenzoate

11.



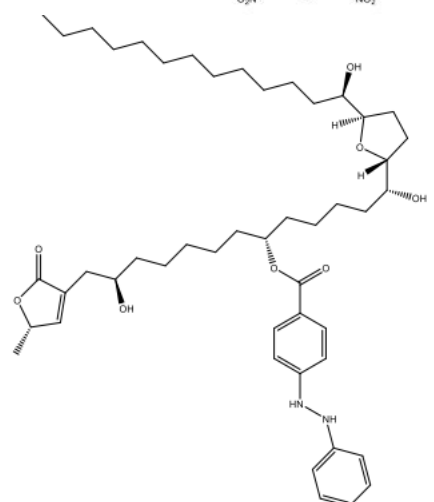
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
chlorobenzoate

12.



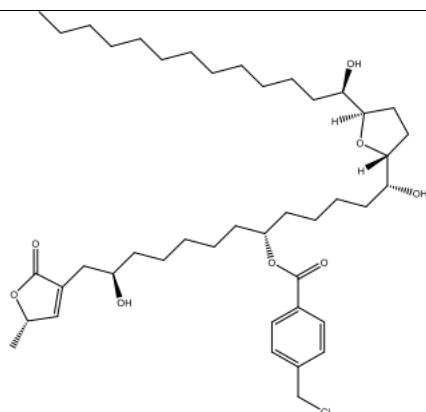
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3,5-
dinitrobenzoate

13.



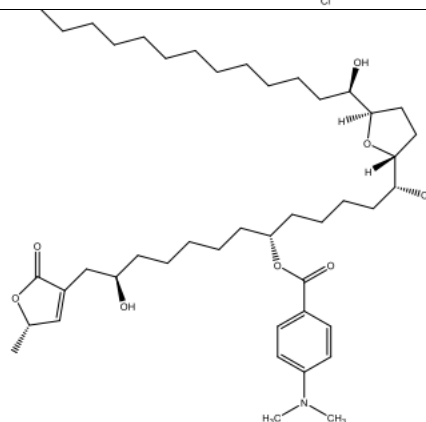
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(2-phenylhydrazineyl)benzoate

14.



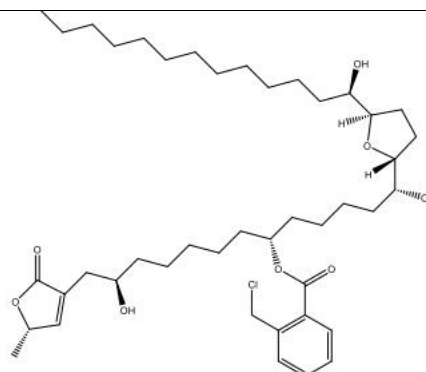
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(chloromethyl)benzoate

15.



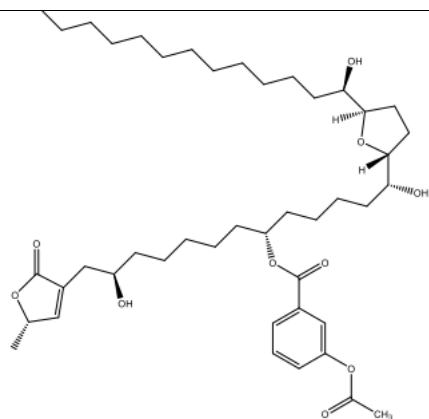
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(dimethylamino)benzoate

16.



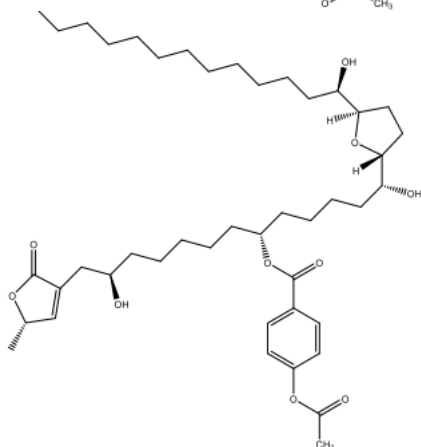
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
(chloromethyl)benzoate

17.



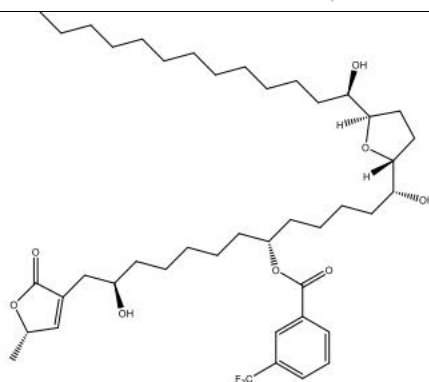
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
acetoxybenzoate

18.



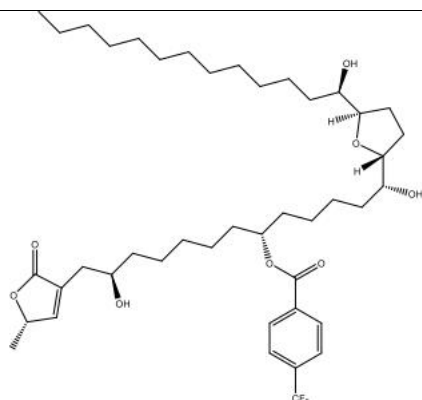
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
acetoxybenzoate

19.



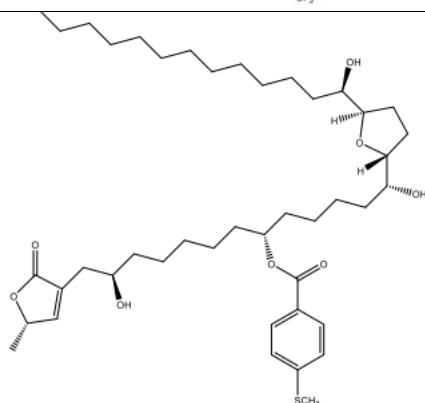
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
(trifluoromethyl)benzoate

20.



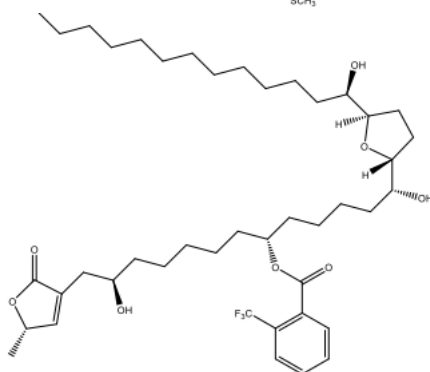
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(trifluoromethyl)benzoate

21.



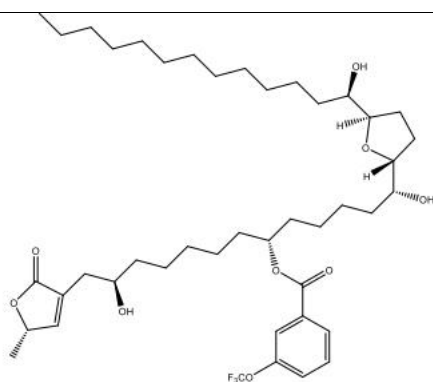
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(methylthio)benzoate

22.



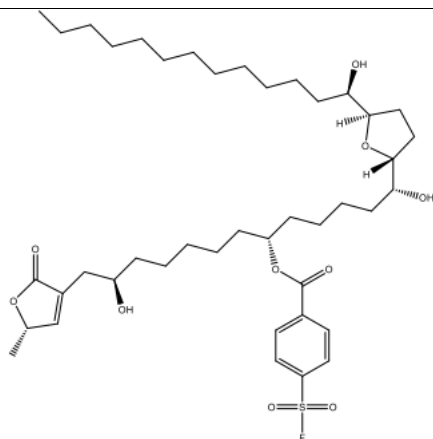
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
(trifluoromethyl)benzoate

23.



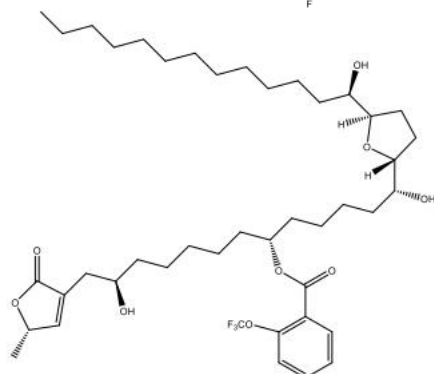
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
(trifluoromethoxy)benzoate

24.



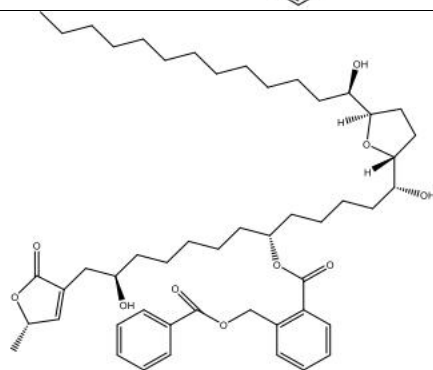
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(fluorosulfonyl)benzoate

25.



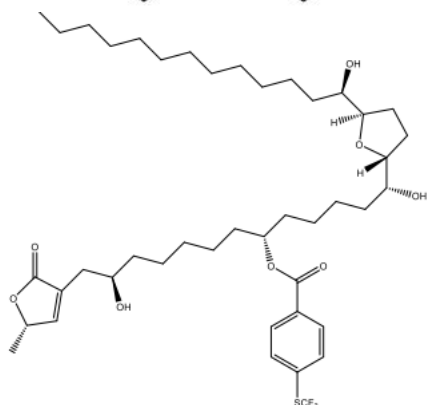
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
(trifluoromethoxy)benzoate

26.



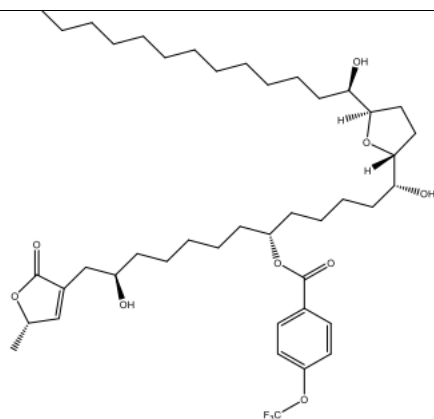
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
((benzoyloxy)methyl)benzoate

27.



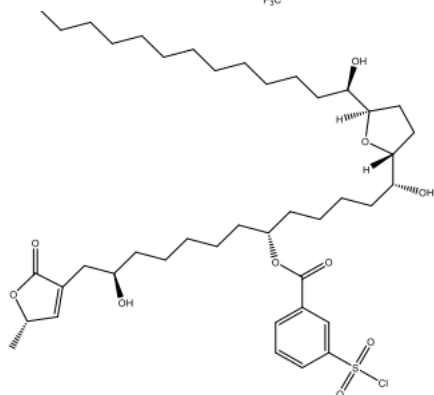
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
((trifluoromethyl)thio)benzoate

28.



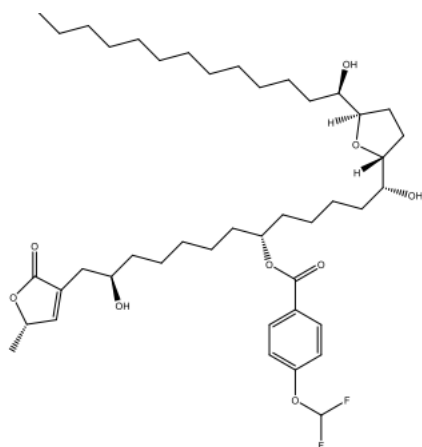
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(trifluoromethoxy)benzoate

29.



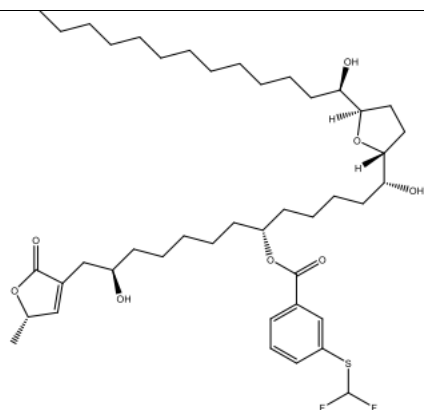
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
(chlorosulfonyl)benzoate

30.



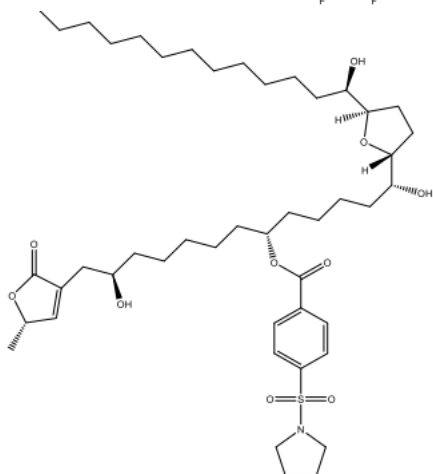
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(difluoromethoxy)benzoate

31.



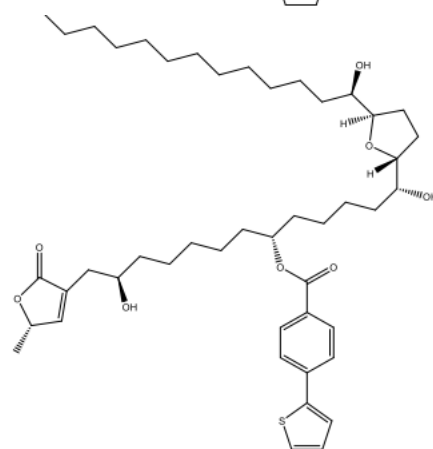
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
((difluoromethyl)thio)benzoate

32.



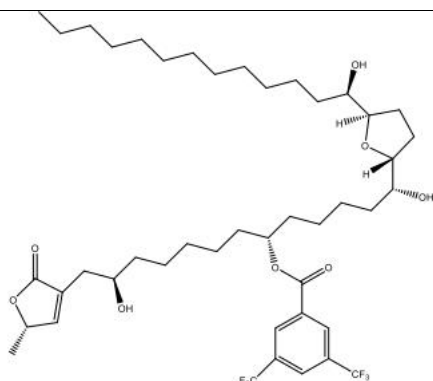
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzoate

33.



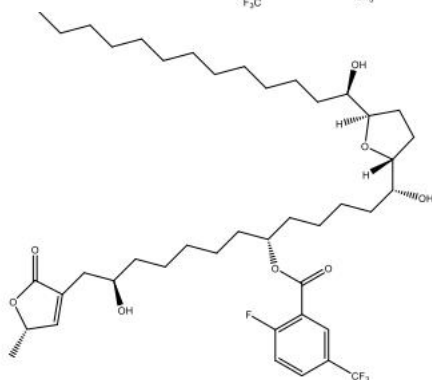
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(thiophen-2-yl)benzoate

34.



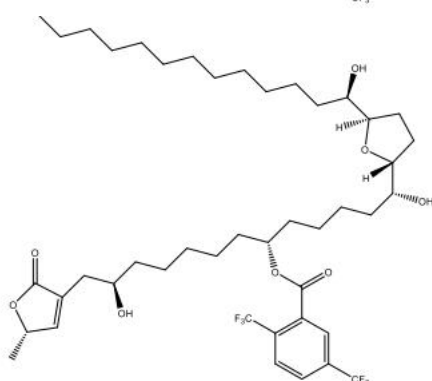
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3,5-
bis(trifluoromethyl)benzoate

35.



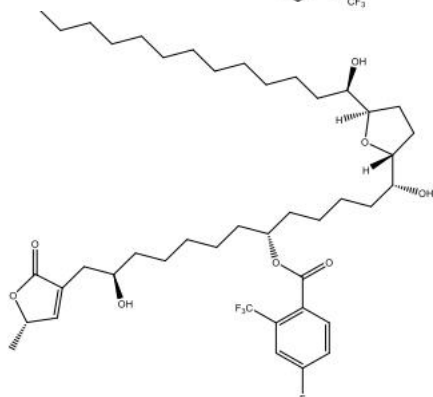
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoate

36.



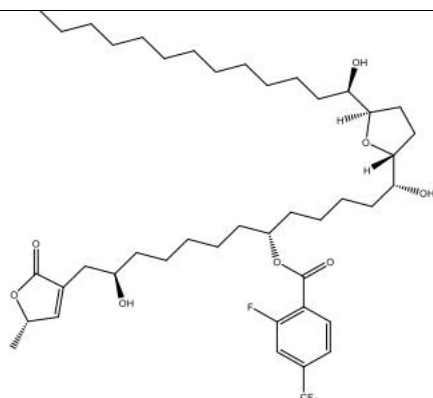
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2,5-
bis(trifluoromethyl)benzoate

37.



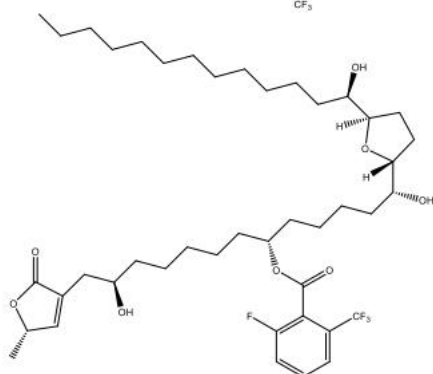
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoate

38.



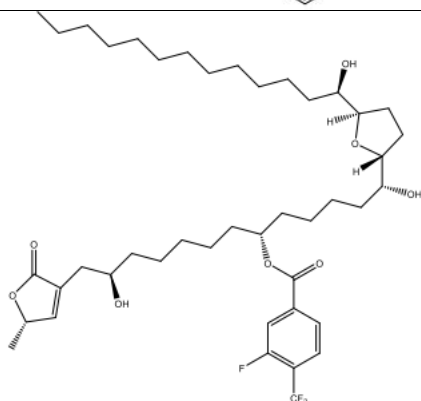
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
fluoro-4-(trifluoromethyl)benzoate

39.



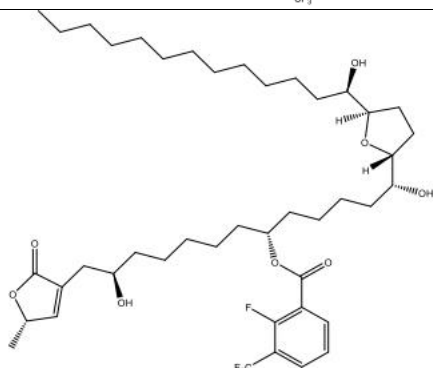
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
fluoro-6-(trifluoromethyl)benzoate

40.



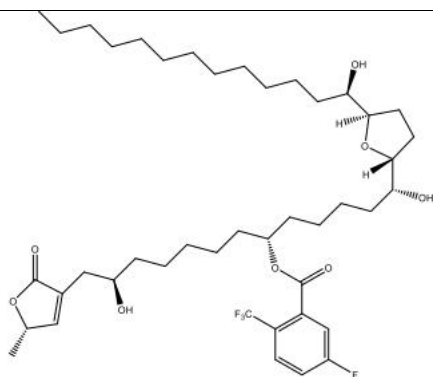
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
fluoro-4-(trifluoromethyl)benzoate

41.



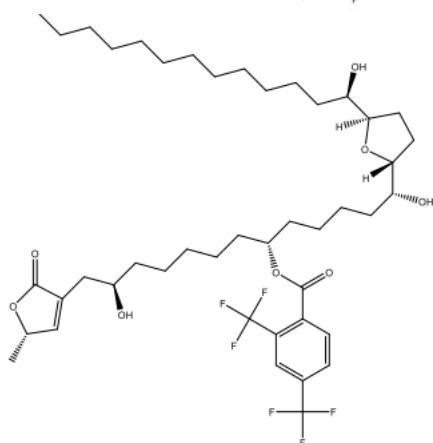
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
fluoro-3-(trifluoromethyl)benzoate

42.



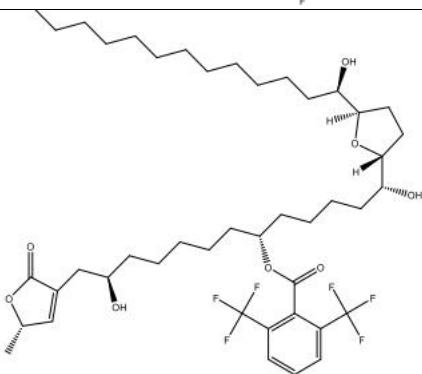
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 5-
fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoate

43.



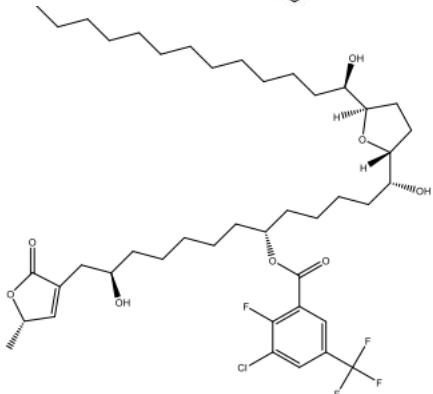
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2,4-
bis(trifluoromethyl)benzoate

44.



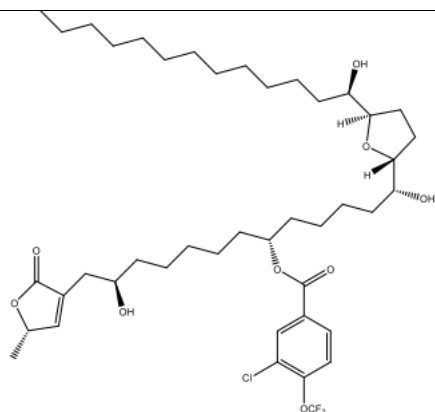
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2,6-
bis(trifluoromethyl)benzoate

45.



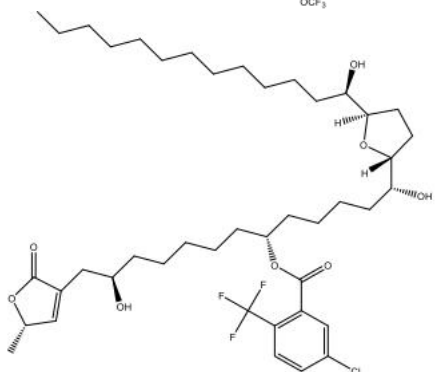
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
chloro-2-fluoro-5-
(trifluoromethyl)benzoate

46.



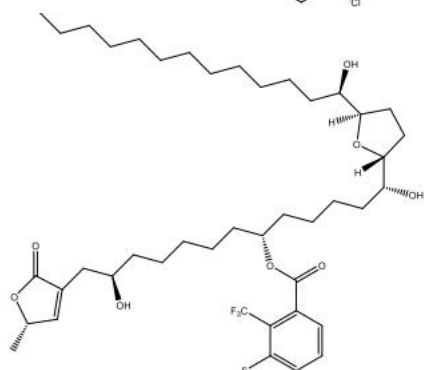
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
chloro-4-
(trifluoromethoxy)benzoate

47.



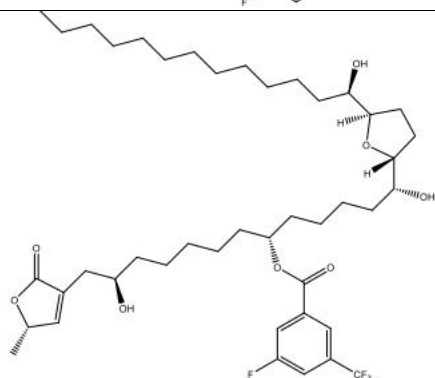
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 5-
chloro-2-(trifluoromethyl)benzoate

48.



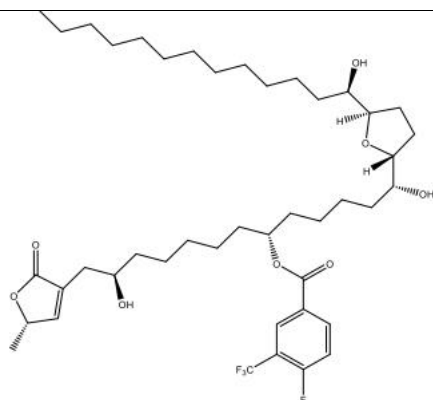
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
fluoro-2-(trifluoromethyl)benzoate

49.



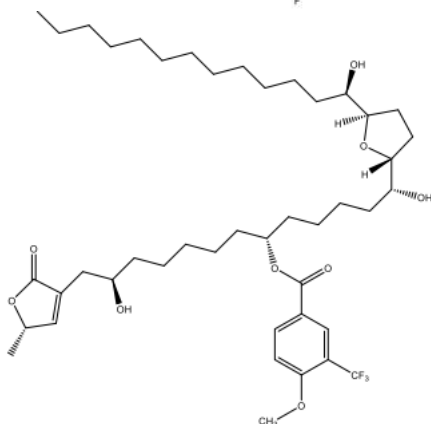
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoate

50.



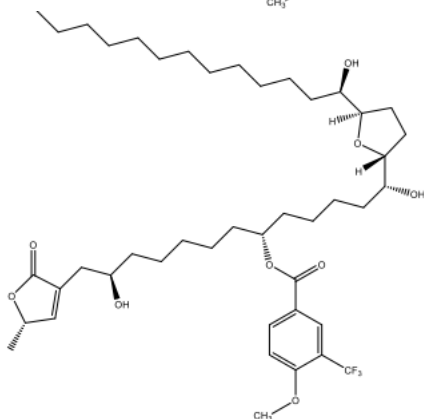
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
fluoro-3-(trifluoromethyl)benzoate

51.



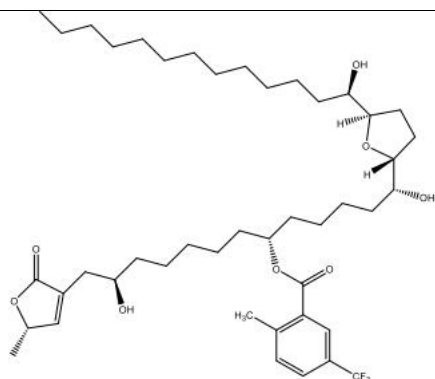
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
methoxy-3-
(trifluoromethyl)benzoate

52.



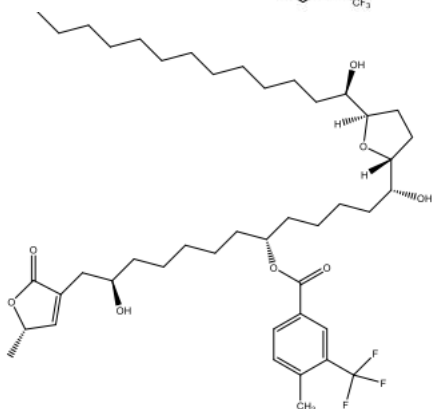
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
methoxy-3-
(trifluoromethyl)benzoate

53.



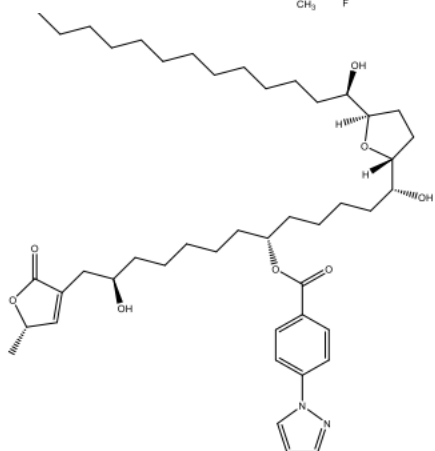
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
methyl-5-(trifluoromethyl)benzoate

54.



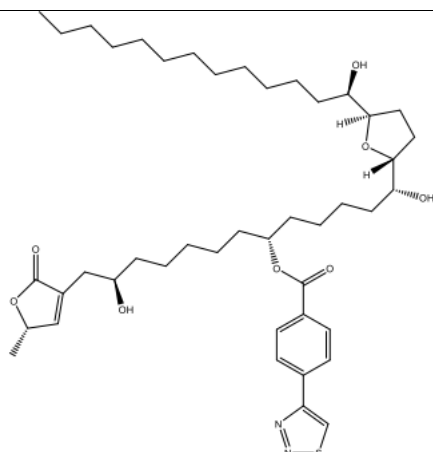
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
methyl-3-(trifluoromethyl)benzoate

55.



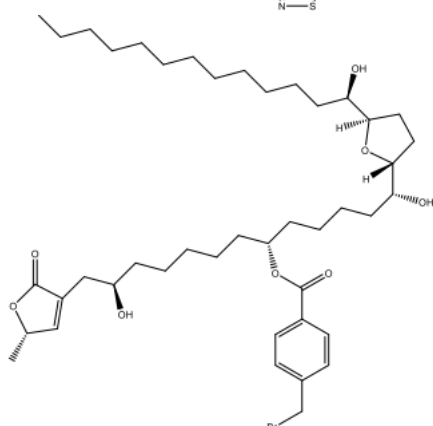
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(1H-pyrazol-1-yl)benzoate

56.



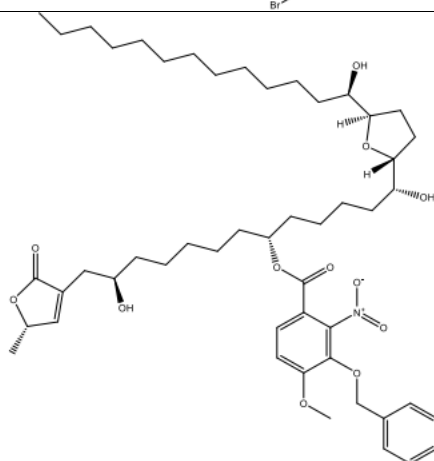
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzoate

57.



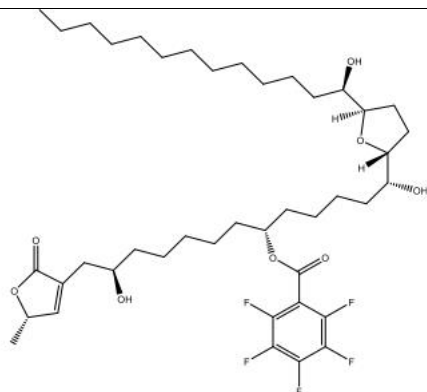
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
(bromomethyl)benzoate

58.



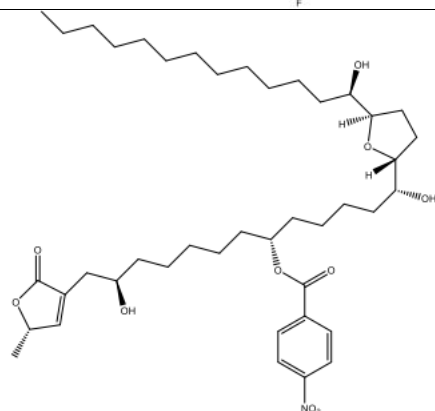
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 3-
(benzyloxy)-4-methoxy-2-
nitrobenzoate

59.



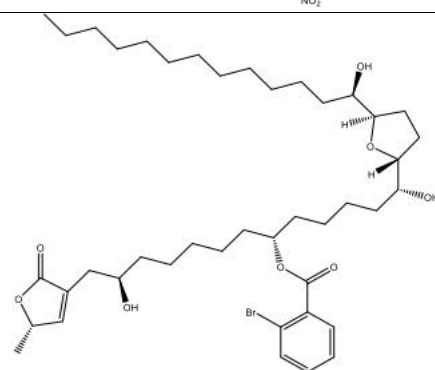
(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl
2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate

60.



(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 4-
nitrobenzoate

61.



(1R,6R,12R)-1,12-dihydroxy-1-
((2R,5R)-5-((R)-1-
hydroxytridecyl)tetrahydrofuran-2-
yl)-13-((S)-5-methyl-2-oxo-2,5-
dihydrofuran-3-yl)tridecan-6-yl 2-
bromobenzoate