

Sintesis Turunan 2'-hidroksi Kalkon melalui Kondensasi Claisen-Schmidt dan Uji Aktivitasnya sebagai Antimikroba

Yum Eryanti*), Adel Zamri, Jasril dan Rahmita

Laboratorium Kimia Organik Sintesis, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Riau Kampus Bina Widya
Jl. HR. Soebrantas KM 12,5 Pekanbaru 28293

Diterima 14-04-2009

Disetujui 12-12-2009

ABSTRAK

Tiga senyawa turunan kalkon telah berhasil disintesis dari suatu keton aromatik dan aldehida aromatik melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dalam suasana basa. Turunan kalkon tersebut adalah 2'-hidroksi kalkon, (2Z,4Z)-1-(2-hidroksifenil)-5-fenilpenta-5-2-4-dien-1-on dan 2'-hidroksi-4-dimetilamino kalkon. Senyawa yang dihasilkan relatif murni, dilihat dari uji KLT yang menunjukkan satu noda dan titik leleh ketiganya berada pada range kecil. Elusidasi struktur didasarkan pada data spektra UV, IR, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Uji antimikroba terhadap ketiga senyawa, hanya satu senyawa yang memberikan hasil positif yaitu senyawa 2'-hidroksi-4-dimetilamino kalkon pada konsentrasi 60 µg terhadap bakteri *B. subtilis*.

Keyword: antimicrobial, Claisen-Schmidt, kalkon

PENDAHULUAN

Senyawa turunan kalkon merupakan salah satu tipe metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan flavonoid. Beberapa diantara turunan kalkon dilaporkan mempunyai keaktifan biologi sebagai antifungi, antibakteri (Alam 2004), antikanker dan antitumor (Hayashi *et al.*, 2000, Usman *et al.*, 2005), anti-inflamansi, antimutagenik dan antialergi (Vender *et al.*, 1993). Likokalkon yang diisolasi dari akar Licorice, *Glycyrrhiza inflata* digunakan dalam industri rokok, industri makanan, industri farmasi dan obat-obatan karena memiliki sifat terapeutik, seperti mengobati rematik dan penyakit lain serta penyembuhan penyakit bisul perut (Tsukiyama *et al.*, 2002).

Meskipun kalkon tersebar diberbagai famili tanaman, namun jumlahnya terbatas dibanding dengan senyawa flavonoid lain karena senyawa ini termasuk dalam kategori minor flavonoid dan persentasenya dalam tumbuhan juga kecil serta variasi strukturnya relatif sedikit. Oleh karena itu, untuk mendapatkan kalkon dalam jumlah yang cukup serta variasi struktur yang banyak maka hanya dapat dilakukan dengan sintesis di laboratorium.

Secara umum, kalkon dapat disintesis dengan berbagai metode salah satunya adalah melalui reaksi kondensasi suatu aldehid aromatik dengan suatu keton

aromatik baik dalam kondisi asam maupun basa. Reaksi ini dikenal dengan reaksi kondensasi aldol atau lebih khusus reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Palleros, 2004). Reaksi kondensasi aldol sangat banyak digunakan dalam reaksi pembentukan ikatan karbon-karbon, karena reaksinya sederhana, bahan baku mudah didapat dan juga ramah lingkungan (*green chemistry*).

Metoda ini juga dapat digunakan untuk membuat senyawa yang mempunyai aktifitas biologis yang sama seperti kalkon yaitu turunan kurkumin. Selain alasan diatas, daya tarik metoda ini adalah karena memungkinkan dilakukan melalui pendekatan kimia kombinatorial. Melalui pendekatan ini dapat dibuat turunan kalkon dengan berbagai variasi substituen pada kedua cincin benzen sehingga menghasilkan perpustakaan molekul kalkon. Perpustakaan molekul kalkon akan berguna untuk menjelaskan antara struktur kimia dengan aktivitas biologinya dan sangat berguna untuk tujuan terapeutik seperti mencari aktivitas biologis tertentu misalnya antimikroba, antikanker, antiinflamasi dan lain-lain.

BAHAN DAN METODE

Alat dan bahan. Bahan yang digunakan adalah 2'-hidroksi asetofenon (Aldrich), benzaldehid (Wakapure), sinamaldehyd (Fisons), 4'-dimetilaminobenzaldehid (Merck), diklorometana,

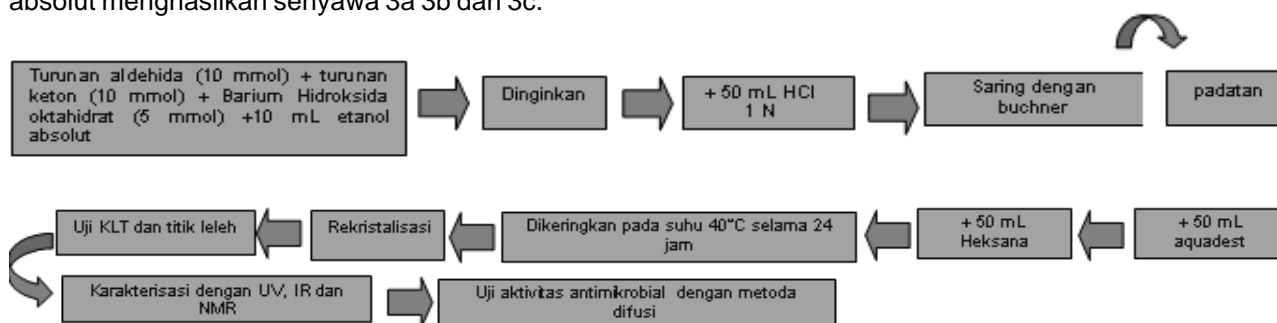
*Telp: 08127515110

Email: ym_eryanti @ yahoo.com

heksana, eter, kloroform, barium hidroksida oktahidrat, etanol absolut, etanol 96%, plat klt GF₂₅₄ silika gel, PDA (potato dextrosa agar), NB (nutrient broth), NA (nutrient agar) dan WP (water peptone). Mikroba yang digunakan adalah bakteri *Eschericia coli*, *Basilus subtilis*, dan fungi *Rizopus oryzae*.

Alat yang digunakan adalah labu bulat, pengaduk magnit, hot plate, kondensor, corong buchner, termometer, neraca analitis, lampu ultra violet, alat penentu titik leleh Fisher Jhon, spektrofotometer IR merk Shimadzu tipe IR Prestige-21, spektrofotometer UV-Visible merk Hitachi U-2001, spektrofotometer NMR merk JOEL tipe ECA 500 dengan frekwensi 500 MHz untuk proton dan 125 MHz untuk karbon dan alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium.

Sintesis kalkon Campuran turunan aldehid aromatik (2a, 2b dan 2c) 0,0105 mol, turunan 2-hidroksiasetofenon (1) 0,01 mol, barium hidroksida oktahidrat (0,0055 mol), dan 10 ml etanol absolut dimasukkan ke dalam labu bulat yang telah dilengkapi pengaduk magnet dan kondensor reflux. Campuran reaksi dibiarkan selama 2,5 jam hingga didapatkan padatan, kemudian dinginkan dan dilarutkan dengan 50 ml HCl 0,1 N. Endapan yang diperoleh dicuci dengan 50 ml aquadest, kemudian 50 ml heksana dan dikeringkan pada suhu 40°C selama 24 jam. Rekristalisasi dilakukan dengan menggunakan etanol absolut menghasilkan senyawa 3a 3b dan 3c.



Skema 1. Bagan alir sintesis senyawa kalkon

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil 1. 2'-hidroksi kalkon (3a)

- Padatan berwarna kuning dengan berat sebanyak 0,9639 g
- Rendemen 43 %.
- Titik leleh : 86-87°C
- Rf : 0,64 (diklorometana : heksana = 4:1)
- Spektrum UV : ϵ_{Maks} nm (A) = 314,4 ; 221,8 ; 204,6 ; 254,1 ; 212,2 nm pergeseran panjang gelombang

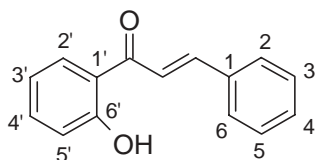
Uji antimikroba, Uji aktivitas antibakteri

Kedalam cawan petri yang sudah distrilisasi, masukan 1 ml larutan NB yang berisi biakan bakteri, kemudian tambahkan 15 ml NA (Nuttien Agar) digoyang-goyang agar bakteri tersuspensi merata. Media NA dibiarkan memadat, kemudian diletakan kertas cakram (diameter 6mm) yang telah dibubuhi sampel yang akan diuji dengan konsentrasi sampel 10% (b/v) dalam etanol absolute dan sebagai control adalah kertas cakram yang dicelupkan pada etanol tersebut. Selanjutnya diinkubasi dalam incubator pada suhu 37°C dengan membalikan cawan petri. Diameter daerah bening disekitar cakram diukur setelah inkubasi selama 24 jam.

Uji aktivitas antijamur, Larutan water peptone yang mengandung spora jamur dipipet sebanyak 1 ml kedalam cawan petri. PDA dipanaskan sampai mencair kemudian didinginkan pada suhu 50°C dan dituangkan sebanyak 15 ml kedalam cawan petri. PDA dibiarkan memadat dan diatasnya diletakan kertas cakram yang telah dicelupkan kedalam sampel yang akan diuji dengan konsentrasi 10% (b/v) dalam etanol absolute dan kertas cakram yang dicelupkan kedalam larutan etanol absolute sebagai control Cawan petri dibalik dan diinkubasi pada suhu 37°C. Diameter daerah bening disekitar cakram diukur setelah diinkubasi selama 24 jam.

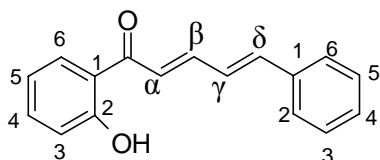
pada 308,2 ; 243,4 ; 207,2 ; 251,0 ; 239,6 nm

- Spektrum IR (cm⁻¹) 3055,24 ; 3045,24 ; 3026,31 cm⁻¹ ; 1639,49 ; 1573,91 dan 1485,19
- Spektrum ¹H NMR (δ) 7,92 (1 H, d, J = 15,3 Hz) ä 7,67 ; (1 H, d, J, = 15,3 Hz) ; ä 7,67 ; ä 6,95 ; 7,44 ; 7,50 ; dan 7,93 ; ä 12,8293.
- Spektrum ¹³C NMR (ä) 193,9 ; ä 163,76 ; ä 145,67 ; 119,05 ; ä 129,84 ; ä 128,85 ; ä 129,24 ; 120,27 ; 118,83 ; 136,61 ; 120,18 ; 131,12.



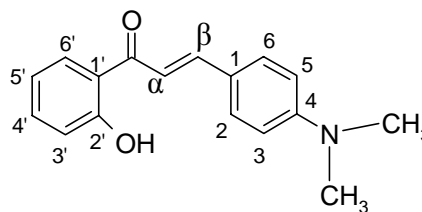
2. (2Z, 4Z)-1-(2-hidroksifenil)-5-fenilpenta-5-2,4-dien-1-on (3b)

- Padatan kuning pekat dengan berat sebanyak 2,1442 g
- Rendemen sebesar 85,76%.
- Titik leleh: 151-153 °C
- Rf : 0,62 (diklorometana : heksana = 4:1).
- Spektrum UV : ϵ_{Maks} nm (A) á 257,0; 241,8; 207,8 ; 250,5 ; 227,4 nm pergeseran panjang gelombang pada 238,8 ; 208,8 nm
- Spektrum IR (cm⁻¹) : 3051,39; 305,96; 3005,10 ; 1633,71 cm⁻¹ ; 1566,20 ; 1489,05 3285.
- Spektrum ¹H NMR (ä) 7,73 ; (1 H, *d*, *J* = 25,05 Hz) ; ä 7,22 ; (1 H, *d*, *J* = 14,7 Hz) ; 7,02 ; 6,93. (ä) 7,53 ; 7,35 (ä) 7,06 ; 7,47 ; 7,85 (ä) 12,90.
- Spektrum ¹³C NMR (ä) 193,8734 ; (ä) 163,7418 ; (ä) 129,09; 145,71 ; 120,17 ; 129,69. (ä) 127,62 ; (ä) 123,61 ; (ä) 126,84 ; 118,98 ; 118,83 ; 96,9 ; 143,12 ; 118,76 ; 136,10



3. 2'-hidroksi-4-dimetilamino kalkon (3c)

- Padatan berwarna merah dengan berat sebanyak 0,2242 g
- Rendemen sebesar 4,19 %.
- Titik leleh : 172-173°C
- Rf : 0,4 (eter: heksana = 2:3).
- Spektrum UV ϵ_{Maks} nm (A) : 326,4; 273,2 dan 205,6 ; 325,6 ; 309,6 ; 221,5nm pergeseran pada panjang gelombang 328,0; 256,4 dan 206,8 ; 323,2 ; 305,0; 228,6nm
- Spektrum IR (cm⁻¹) : 2910,58 ; 2856,58 ; 1620,21 ; 1597,06; 1575,84 ; 1523,76 ; 3285
- Spektrum ¹H NMR (ä) 3,06 ; (ä) 7,92 (1 H, *d*, *J* = 15,90 Hz) (ä) 7,46 (1 H, *d*, *J* = 15,25 Hz) (ä) 7,58 ; 6,70 (ä) 7,93 ; 7,00 ; 7,92. (ä) 13,21.
- Spektrum ¹³C NMR (ä) 193,68 (ä) 163,65 (ä) 118,66 ; 146,72 ; (ä) 124,70 (ä) 129,53 ; 111,96 ; (ä) 152,49 ; (ä) 40,31.



3. Hasil uji aktivitas antimikroba

Tabel 1. Perpustakaan Molekul Kombinatorial Hipotetik

Uji aktivitas antimikroba yang dilakukan pada ketiga senyawa 3a, 3b dan 3c dengan konsentrasi 10,

Mikroba	Diameter daerah hambatan (mm)		
	Senyawa 3a (60µg)	Senyawa 3b (60µg)	Senyawa 3c (60µg)
<i>E.coli</i>	12	12	12
<i>B.subtilis</i>	12	12	12
<i>R.oryzae</i>	12	12	12

antimikroba, yaitu senyawa 2'-hidroksi-4-dimetilamino kalkon (3c) pada konsentrasi 60 µg terhadap bakteri *B.subtilis*. Hal ini dibuktikan dengan adanya zona bening disekitar kertas cakram dengan diameter 12 mm.

Mekanisme pembentukan senyawa turunan kalkon merupakan reaksi kondensasi antara suatu keton aromatik dengan suatu aldehid aromatik dalam suasana asam atau basa. Pada penelitian ini, kami menggunakan barium hidroksida sebagai basa, dengan cara ini memungkinkan untuk membuat turunan 2'-hidroksi kalkon dengan rendemen yang cukup baik yaitu antara 43-85% kecuali untuk senyawa 3c (4,19%). Hal ini disebabkan karena dalam suasana basa, elektron bebas dari nitrogen melakukan resonansi ke dalam cincin aromatik sehingga mengurangi reaktivitas gugus karbonil (Wade 2006). Metoda ini pada prinsipnya cukup sederhana karena tidak memerlukan *work up* yang rumit, hanya dengan penyaringan dan pencucian padatan yang diperoleh. Salah satu hambatan yang ditemui adalah munculnya

Tabel 2. Spektrum UV dan IR Senyawa (3a), (3b), (3c)

Spektrum	Senyawa (3a).	Senyawa (3b)	Senyawa (3c)
UV : λ λ_{Maks} nm (A)	314,4 ; 221,8 ; 204,6.	257,0; 241,8; 207,8.	326,4; 273,2; 205,6.
λ λ_{Maks} + NaOH nm (A)	308,2; 243,4 ; 207,2.	238,8; 208,8	328,0; 256,4; 206,8.
IR (cm^{-1})	3055,24; 3045,60 ; 3026,31 ; 2933,73; 2875,8 ; 2744,71 ; 1639,49; 1573,91 ; 1485,19 ; 1436,97; 1369,46 ; 1325,10 ; 1307,74; 1298,09 ; 1267,23 ; 1236,37 ; 1182,36.	3051,39; 3035,96; 3005,10; 1633,71; 1606,70; 1566,20; 1489,05; 1444,68; 1371,39; 1348,24; 1338,60; 1278,81; 1201,65.	2910,58; 2856,58; 2819,93; 1620,21; 1597,06; 1575,84; 1523,76; 1487,12; 1435,04; 1408,04; 1379,10; 1340,53; 1311,59; 1276,88; 1230,58; 1205,51; 1176,58; 1157,29.

Tabel 3. Interpretasi data 1H dan ^{13}C NMR Senyawa (3a), (3b), (3c)

No. atom C	Senyawa (3a)		Senyawa (3b)		Senyawa (3c)	
	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)
1	-	134,76	-	136,44	-	124,70
2/6	7,66	128,85	7,53	123,61	7,58	129,53
3/5	7,43	129,84	7,35	127,62	6,70	111,96
4	7,03	129,24	7,06	126,84	-	152,49
Ca	7,67 (<i>d</i> , <i>J</i> =15,3)	119,05	7,73 (<i>d</i> , <i>J</i> =12,8)	129,09	7,46 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,25 Hz)	118,66
C β	7,92 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,3)	145,67	7,22 (<i>d</i> , <i>J</i> =14,7)	145,71	7,92 (<i>d</i> , <i>J</i> = 15,90 Hz)	146,72
C γ	-	-	7,02	120,17	-	-
C δ	-	-	6,93	129,69	-	-
C=O	-	193,92	-	193,87	-	193,68
1'	-	120,27	-	118,98	-	120,56
2'	-	163,76	-	163,74	-	163,65
3'	6,95	118,83	7,06	96,9	7,93	114,43
4'	7,44	136,61	7,39	143,12	7,00	135,84
5'	7,50	120,18	7,47	118,76	7,46	118,74
6'	7,93	131,12	7,85	136,10	7,92	131,04
2'-OH	12,81	-	12,90	-	13,21	-
N(CH $_3$) $_2$	-	-	-	-	3,06	40,31

endapan yang yang memadat pada saat refluk sehingga mengurangi rendemen reaksi. Bila senyawa yang diperoleh belum murni maka perlu dilakukan pemisahan lebih lanjut melalui kolom kromatografi sederhana. Melalui pendekatan kimia kombinatorial telah berhasil disintesis 3 turunan kalkon seperti Tabel 1.

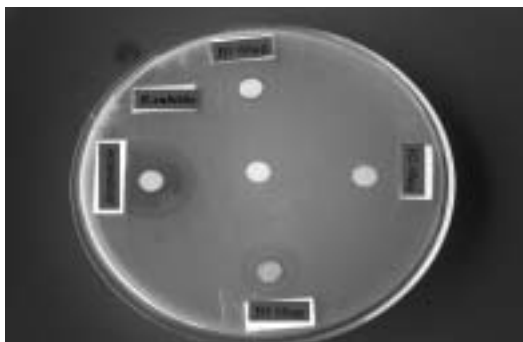
Spektrum UV dari senyawa kalkon 3a-3b pada umumnya memperlihatkan adanya 2 pola pada serapan maksimum yaitu 203-205 nm untuk cincin turunan asetofenon dan serapan maksimum 251-273 nm untuk cincin aldehyd. Serapan maksimum utama untuk cincin asetofenon yang tersubstitusi adalah sekitar 203-205 nm, bila ada substituen hidroksi pada posisi 2 maka muncul serapan lain sekitar 255-279 nm. Serapan maksimum kedua pada 251-303 nm berhubungan dengan serapan dari turunan benzaldehid yang bisa mengalami eksistensi sekitar 150 nm terutama karena adanya gugus dimetilamino (**3c**), serapan maksimum muncul pada panjang gelombang 420 nm. Serapan maksimum ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki ikatan rangkap terkonjugasi dengan gugus ausokrom dimetilamino. Serapan maksimum lain yang juga khas adalah turunan sinamaldehid (**3b**) yaitu 241 nm, adanya penambahan sekitar 70 nm dari serapan turunan

benzaldehyd berhubungan dengan penambahan satu ikatan rangkap.

Spektrum IR turunan kalkon pada umumnya menunjukkan frekuensi vibrasi khas untuk gugus C=O sekitar 1620 – 1660 cm^{-1} dan gugus C=C sekitar 1536-1599 cm^{-1} dan gugus fenolik pada bilangan gelombang 3215; 3420 cm^{-1} . Frekuensi vibrasi OH untuk senyawa 3a-b bergeser ke bilangan gelombang sekitar 2830-2950 cm^{-1} hal ini disebabkan karena ada ikatan hidrogen intramolekuler antara gugus OH dan keton. Data lengkap UV dan IR dapat dilihat dari Tabel 2.

Spektrum 1H NMR turunan kalkon pada umumnya menunjukkan adanya pergeseran kimia yang khas yaitu munculnya puncak *doublet* dengan konstanta kopling sekitar 15-16 Hz yang berhubungan dengan adanya proton C- α (7.22-7.67 ppm) dan C- β (7.49-7.94). Demikian pula untuk ^{13}C NMR C- α (125-131 ppm) dan C- β (35-146 ppm). Spektrum NMR untuk 2'-hidroksikalkon 3a-3b umumnya juga menunjukkan sinyal khas pada tipe proton C- α dan C- β yaitu munculnya sinyal dengan *doublet* dengan konstanta kopling antara 15-16 Hz. Hal ini berhubungan dengan bentuk konfigurasi *trans* (*E*) dari kedua proton tersebut. Disamping itu juga ada sinyal khas dari gugus OH pada

pergeseran kimia 12,9 sampai 13,1 ppm. Data lengkap ^1H NMR dan ^{13}C NMR untuk senyawa 3a-3c dapat dilihat pada Tabel 3.



Gambar 1. Pembentukan daerah hambatan terhadap pertumbuhan *B. subtilis*

Uji antimikroba terhadap bakteri *E.coli* dan *B.subtilis* serta jamur *Rhizopus oryzae*, hanya satu yang memberikan hasil positif yaitu pada konsentrasi 60 μg dengan diameter daerah hambatan 12 mm untuk senyawa 2'-hidroksi-4-dimetilamino kalkon (3c) terhadap bakteri *B.subtilis* dapat dilihat pada Gambar 1. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya gugus aktif pada senyawa 3c yang mampu merusak dinding sel. Sedangkan uji aktivitas terhadap senyawa 3a dan 3c tidak menunjukkan adanya hambatan terhadap pertumbuhan bakteri dan jamur pada semua konsentrasi. Hal ini mungkin disebabkan karena gugus fungsi yang ada pada senyawa tersebut tidak bisa menghambat pertumbuhan mikroba.

KESIMPULAN.

Senyawa turunan kalkon dapat disintesis melalui reaksi kondensasi aldol dari suatu keton aromatik dan aldehid aromatik dengan menggunakan katalis basa. Adanya gugus amino yang terletak pada posisi para

dari aldehid aromatik menyebabkan rendemen yang dihasilkan sangat kecil. Hal ini dikarenakan gugus amino bersifat sebagai pendorong elektron. Efek resonansi ini membuat gugus karbonilnya lebih kaya elektron sehingga akan sulit untuk diserang oleh nukleofil.

Senyawa turunan kalkon yang positif memberikan aktivitas antimikroba adalah senyawa 2'-hidroksi-4-dimetilamino kalkon.

UCAPAN TERIMAKASIH

Program Higher Education Institution-Implementation Unit (HEI-IU) Indonesian Managing Higher Education for Relevance and Efficiency (I-MHERE) UNRI IBRD Loan No. 4789-IND dan IDA Loan No. 4077-IND dengan Nomor Kontrak 141/RG/I-MHERE/UNRI/2007.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, S. 2004. "Synthesis antibacterial and antifungal activity of some derivatives of 2-phenyl-chromen-4-one". *J. Chem. Sci.* **116**: 325-331.
- Harborne, J.B. 1994. *The Flavonoids Advances In Research Since 1986*. Chapman and Hall: London
- Hayashi, A., Gillen, A. & Loot, J.R. 2000. Effects of daily oral administration of quercetin chalcone and modified citrus pectin on implanted colon-25 tumor growth in balb-c mice. *Alternative Medicine Review.* 1-5.
- Palleros, D.R. 2000. *Experimental Organic Chemistry*. John Wiley and Sons, New York.
- Tsukiyama, R.I., Katsura, H., Tokuriki, N. & Kobayashi, M. 2002. Antibacterial Activity of Licochalcone A against Spore-Forming Bacteria. *J. American Society for Microbiology.* May 2002. 1226-1230.
- Usman, H., Hakim, E.H., Achmad, S.A., Harlim, T., Jalaluddin, M.N., Syah, Y.M., Juliawati, L.D., Makmur, L. & Katajima, M. 2005. 2',4'-dihidroksi-3',5',6'-Trimetoksi Kalkon suatu Senyawa Antitumor dari Kulit Batang Tumbuhan *Cryptocarya costata* (Lauraceae). *Jurnal Matematika dan Sains.* **10**: 97-100.
- Vender, B., Haemers, A. & Vlieunek, A. J. 1993. In bioactive natural products; detection and structural determination. Ed.Collegate, S.M and Molyneux. *CRC Press.* **17**: 186. 343-355.