

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS SENYAWA ANALOG KALKON 3'-METOKSIASETOFENON DENGAN 2-HIDROKSIBENZALDEHID

David Aprianto¹, Nur Balatif², Adel Zamri³

1. Mahasiswa Program S1 Kimia FMIPA-Universitas Riau
2,3. Dosen Jurusan Kimia FMIPA-Universitas Riau
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Riau
Kampus Binawidya, Pekanbaru, 28293, Indonesia
E-mail: adel.zamri@lecturer.unri.ac.id

ABSTRAK

Kalkon merupakan salah satu metabolit sekunder golongan flavonoid yang sangat berpotensi untuk dikembangkan. Kalkon telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis seperti antimikroba, antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antimalaria, dan antikanker. Senyawa (E)-3-(2-hidroksifenil)-1-(3'-metoksifenil)prop-2-en-1-on disintesis dengan metode iradiasi gelombang mikro dan menggunakan katalis basa KOH. Struktur senyawa kalkon dikarakterisasi berdasarkan interpretasi data spektroskopi UV, IR, ¹H-NMR, dan MS. Uji toksisitas senyawa kalkon ditentukan dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* dan menunjukkan aktivitas dengan nilai LC₅₀ yaitu 186,48 µg/mL. Senyawa ini menunjukkan aktivitas toksisitas yang baik karena nilai LC₅₀ < 200 µg/mL.

Kata Kunci: Brine Shrimp Lethality Test, kalkon, sintesis

1. PENDAHULUAN

Senyawa kalkon merupakan senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid yang sangat berpotensi untuk dikembangkan (Doan dan Tran, 2011). Senyawa kalkon telah banyak diaplikasikan di bidang farmasi dikarenakan kalkon memiliki aktivitas anestesi, antimikroba, antitumor, antiulser, antijamur, antikanker (Jayapal *et al.*, 2010). Selain itu, kalkon juga dapat digunakan sebagai antioksidan, antimalaria, dan anti-inflamasi (Patil *et al.*, 2009). Senyawa kalkon juga dikenal sebagai senyawa antara untuk mensintesis senyawa-senyawa heterosiklik, seperti flavon, flavanol, flavanon dan lain sebagainya yang juga mempunyai aktivitas biologis (Tiwari *et al.*, 2010).

Aktivitas biologis kalkon, selain disebabkan oleh gugus karbonil α , β tak jenuh, juga dipengaruhi oleh substituen yang terikat pada kedua cincin aromatikanya (Kamble *et al.*, 2011). Senyawa kalkon yang mengandung gugus metoksi diindikasikan memiliki aktivitas sebagai toksisitas (Sari, 2014). Kalkon tidak hanya dapat disintesis menggunakan metode konvensional. Kalkon juga dapat disintesis menggunakan *microwave*. Apabila menggunakan *microwave*, pelarut dan katalis yang digunakan lebih sedikit sehingga ramah lingkungan dan

mengimplementasikan *green chemistry*, waktu reaksi lebih cepat, produk yang dihasilkan lebih banyak, serta senyawa yang dihasilkan dapat lebih cepat murni (Mohan *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini bahan baku keton aromatik yang digunakan adalah 3'-metoksiasetofenon, dan sebagai aldehid aromatik adalah 2-hidroksibenzaldehid.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

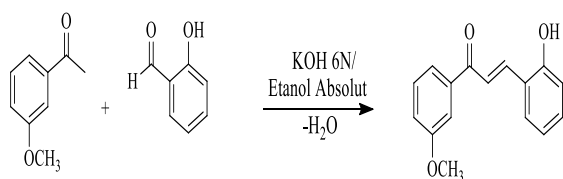
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *microwave* Samsung ME109F, alat pengukur titik leleh *Fisher Johns* (SMP 11-Stuart®), lampu UV 254/366 nm (Camag®), HPLC (Shimadzu LC Solution jenis kolom *Shim-pack* VP-ODS dengan panjang dan diameternya yaitu 150 x 4,6 mm), spektrofotometer UV (Genesys 10SUV-VIS v4.0022L9N175013), spektrofotometer FTIR (Shimadzu, IR Prestige-21), spektroskopi ¹H-NMR (Agilent 500 MHz), spektroskopi Massa (MS Waters LCT premier XE mode positif), peralatan sintesis dan uji toksisitas yang umum digunakan di Laboratorium Sintesis Organik.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 3-metoksiasetofenon (Merck), 2-hidroksibenzaldehida (Merck), kalium

hidroksida, asam klorida, plat KLT GF₂₅₄, akuades, indikator universal, telur udang (*Artemia salina* Leach), air laut, etilasetat, n-heksana, metanol, etanol absolut, kloroform dan dimetilsulfoksida (DMSO).

Rancangan Penelitian

Sintesis senyawa kalkon dilakukan dalam satu tahap reaksi melalui kondensasi *Claisen-Schmidt* dengan menggunakan senyawa awal 3-metoksiasetofenon dan 2-hidroksibenzaldehid dengan katalis basa (KOH) seperti terlihat pada skema reaksi berikut



Gambar 1. Sintesis senyawa kalkon

Sintesis senyawa kalkon

Sebanyak 5 mmol 3-metoksiasetofenon ditempatkan dalam wadah Erlenmeyer 125 mL, kemudian ditambahkan 12,5 mL larutan alium hidroksida 6N. Setelah itu, sebanyak 5 mmol 2-hidroksibenzaldehid dan 7,5 mL etanol absolut ditambahkan ke dalam Erlenmeyer. Campuran ini diiradiasi gelombang mikro selama 1-12 menit dengan daya 180 watt. Reaksi dipantau melalui uji KLT setiap 1 menit. Setelah itu, sebanyak 15 mL akuades dingin ditambahkan ke dalam campuran dan pH campuran dinetralkan dengan menambahkan asam klorida 3N. Kemudian campuran didiamkan. Endapan yang terbentuk disaring menggunakan pompa vakum dan dicuci dengan akuades dan n-heksana dingin, kemudian direkrustalisasi dengan etanol. Produk yang diperoleh diuji kemurniannya dengan uji KLT, titik leleh dan analisis HPLC.

Uji toksisitas dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT)

Sampel sebanyak 20 mg dilarutkan dalam 2 mL metanol (larutan induk, konsentrasi 10.000

µg/mL), kemudian dari larutan induk dibuat konsentrasi yang berbeda 1.000 µg/mL, 100 µg/mL, 10 µg/mL dengan cara pengenceran bertingkat. Kemudian disiapkan vial 5 mL yang sudah dikalibrasi untuk masing-masing konsentrasi. Sampel dipipet ke dalam masing-masing vial sebanyak 0,5 mL, lalu pelarut diuapkan hingga mengering. Selanjutnya, ke dalam masing-masing vial ditambahkan 50 µL DMSO. Sebanyak 10 ekor larva udang dimasukkan ke dalam vial tersebut dan ditambah air laut hingga batas kalibrasi 5 mL. Tingkat toksisitas diukur dengan cara menghitung jumlah larva udang yang masih hidup dalam selang waktu 24 jam. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan dengan perlakuan yang sama untuk masing-masing konsentrasi. Data yang diperoleh dianalisis untuk menentukan nilai LC₅₀ dengan metode kurva menggunakan tabel analisis probit.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa kalkon

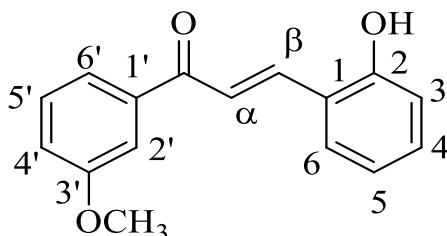
Penelitian ini mensintesis senyawa analog kalkon yang diperoleh dengan mereaksikan senyawa 3-metoksiasetofenon dan senyawa aldehyd aromatik 2-hidroksi benzaldehid menggunakan katalis basa KOH dengan metode iradiasi gelombang mikro. Pelarut yang digunakan adalah etanol absolut karena lebih mudah didapatkan dan tingkat keracunannya lebih rendah dibandingkan pelarut organik lainnya. Selain itu, etanol absolut dapat membantu menyerap air hasil samping dari reaksi kimia yang terjadi.

Sintesis yang telah dilakukan menghasilkan senyawa kalkon dengan rumus molekul C₁₆H₁₄O₃ dan berat molekul sebesar 255,1023. Senyawa kalkon berupa padatan berwarna merah dengan berat sebesar 1,1048 g dan rendemen yang dihasilkan sebesar 86,99%. Sifat fisik dari senyawa kalkon yang dihasilkan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Sifat fisika senyawa kalkon kalkon

Senyawa	Rumus molekul	Berat molekul	Warna	Rendemen (%)	Titik leleh (°C)
Kalkon	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	255,1023	Merah	86,99	88-89

Analisis kemurnian senyawa kalkon dilakukan menggunakan KLT, titik leleh dan HPLC. Analisis kemurnian dengan KLT dilakukan menggunakan eluen yang bervariasi dan perbandingan yang berbeda. Senyawa kalkon menunjukkan satu noda pada plat KLT. Noda pada plat KLT diamati dengan bantuan lampu UV (λ 254 nm dan 366 nm). Analisis kemurnian dengan titik leleh menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki *range* titik leleh sebesar 1°C. Analisis kemurnian senyawa kalkon menggunakan HPLC dilakukan pada panjang gelombang 250 nm dan 365 nm menunjukkan satu puncak dominan pada $t_R=15,26$ menit. Berdasarkan data analisis kemurnian tersebut menunjukkan bahwa senyawa kalkon telah murni.



Gambar 2. Struktur dan penomoran senyawa kalkon

Struktur senyawa kalkon yang telah murni dikarakterisasi menggunakan spektroskopi UV, FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS. Spektrum UV senyawa kalkon memperlihatkan adanya serapan maksimum pada panjang gelombang 205 nm yang menunjukkan adanya ikatan rangkap pada cincin benzen, pada panjang gelombang 250 nm menunjukkan adanya resonansi dari cincin A aromatik hingga ke sistem karbonil dan pada panjang gelombang 350 nm menunjukkan adanya resonansi pada cincin B aromatik hingga ke sistem karbonil.

Spektrum FTIR senyawa kalkon memperlihatkan adanya serapan pada bilangan gelombang $3077,56\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus O-H, pada bilangan gelombang $3011,98\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus C-H aromatik, pada bilangan gelombang $1675,25\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus karbonil C=O, pada bilangan gelombang $1547,94\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus metoksi C=C alkena dan pada

bilangan gelombang $1144,80\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus Ar-OCH₃

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa kalkon menunjukkan bahwa jumlah proton dari senyawa tersebut sesuai dengan yang diharapkan, dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa kalkon

Nomor Atom	Senyawa (DA ₁) δ_{H} (ppm)
1	-
2	5,25 (s, 1H) (OH)
3	6,85 (d, 1H, $J=8$ Hz)
4	6,94 (t, 1H, $J=7,5$ Hz)
5	6,94 (t, 1H, $J=7,5$ Hz)
6	7,12 (d, 1H, $J=5$ Hz)
C α	7,35 (d, 1H, $J=16$ Hz)
C β	8,12 (d, 1H, $J=16$ Hz)
1'	-
2'	7,54 (s, 1H)
3'	3,87 (s, 3H) (OCH ₃)
4'	7,19 (d, 1H, $J=7$ Hz)
5'	7,59 (t, 1H, $J=7$ Hz)
6'	7,12 (d, 1H, $J=5$ Hz)

Berat molekul kalkon ditunjukkan oleh spektrum massa yang dihitung sebagai C₁₆H₁₄O₃

$\text{M}+\text{H}^+$ pada 255,1021 sedangkan yang ditemukan adalah 255,1023. Berdasarkan puncak ion molekul yang dihasilkan spektrum MS dan yang dihitung secara teoritis terlihat selisih nilai yang dihasilkan kecil. Hal ini menunjukkan senyawa hasil sintesis telah murni dan mempunyai struktur sesuai dengan yang diharapkan.

Uji toksisitas

Uji aktivitas toksisitas senyawa kalkon dilakukan dengan menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Hasil uji toksisitas dari senyawa kalkon pada konsentrasi 1000, 100, dan 10 $\mu\text{g/mL}$ terhadap larva *Artemia salina* Leach yang dianalisis dengan metode analisis probit tingkat potensi toksisitas senyawa kalkon dengan nilai LC₅₀ sebesar 186,48 $\mu\text{g/mL}$. Pada metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT), suatu tanaman atau hasil isolasi dianggap menunjukkan aktivitas sitotoksik bila mempunyai nilai LC₅₀ kecil dari 1000 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan untuk senyawa murni dianggap menunjukkan aktivitas sitotoksik bila mempunyai nilai LC₅₀

kecil dari 200 µg/mL (Meyer, 1982). Berdasarkan hasil uji aktivitas toksisitas, senyawa kalkon positif berpotensi sebagai senyawa antikanker karena memiliki nilai $LC_{50} < 200$ µg/mL.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa senyawa kalkon diperoleh melalui reaksi kondensasi aldol *Claisen-Schmidt* menggunakan katalis basa (KOH) dibawah kondisi iradiasi *microwave*. Rendemen yang dihasilkan yaitu 86,99%. Hasil karakterisasi menggunakan spektroskopi UV, FTIR, 1H -NMR dan MS menunjukkan bahwa senyawa yang diperoleh dari hasil penelitian adalah murni dan merupakan senyawa kalkon dengan struktur yang diharapkan. Senyawa kalkon memiliki toksisitas dengan nilai LC_{50} sebesar 186,48 µg/mL, hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa kalkon positif berpotensi sebagai senyawa antikanker.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Doan, T.N., dan Tran, D.T. 2011. Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activities of a Novel Series of Chalcones, Pyrazolic Chalcones, and Allylic Chalcones. *Scientific Research*. 2: 282-288.
- Jayapal, M. R., Prasad, K. S., & Sreedhar, N. Y. 2010. Synthesis and characterization of 4-hidroxy chalcones by aldol condensation using $SOCl_2/EtOH$. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 4(2): 60-62.
- Kamble, V.M., Hatnapure, G.D., Keche, A.P., Birajdar, S., Patil, S.G., Tale, R.H., Rodge, A.H., Turkar, S.S. and Gour, K. 2011. Sintesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Methoxylated Chalcones as Antioxidant and Anti-microbial agents. *Journal. Chemistry. Pharmceutical. Research*. 3(6):639-648.
- Meyer, B.N.R., Ferrigni, J.E., Putnam, L.B., Jacosen, D.E., Nicholas, J.L and Laughin, M.C. 1982. Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituens . *Journal of Medical Plant Medica*. 45: 31-34.
- Mohan, S.B., Behera, T.P., and Kumar, R. 2010. Microwave Irradiation Versus Conventional Method: Synthesis of Benzimidazolyl Chalcone Derivatives. *International Journal of ChemTech Research*. 2(3): 1634-1637.
- Patil, C. B., Maharjan, S. K., & Katti, S. A. 2009. Chalcone: A versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 1(3): 11-12.
- Sari, D.W.P. 2014. Sintesis dan Uji Toksisitas Senyawa Analog Kalkon Turunan 3',4'-Dimetoksi asetofenon. *Jurnal Online Mahasiswa FMIPA*. 1(2):100-104.
- Tiwari, B., Pratapwwar, A. S., Tapas, A. R., Butle, S. R., & Vatkar, B. S. 2010. Synthesis and Antimicrobial activity of some chalcone derivates. *International Journal of ChemTech Research*. 1(2): 499-503..