

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS SENYAWA 2',4'-DIKLOORO-4-METOKSIKALKON

Submitted: 2 Agustus 2018

Edited: 10 Desember 2018

Accepted: 20 Desember 2018

Mega Cahayani¹, Agung Rahmadani^{1,2}, Dewi Rahmawati¹, Rolan Rusli^{1,2*}

¹ Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis",
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda

² Kelompok Bidang Ilmu Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman,
Samarinda

Email : rolan@farmasi.unmul.ac.id

ABSTRACT

Chalcone is one of secondary metabolites included into the class of flavonoid. Chalcone can be obtained from isolation plant and have various biological activities. Chalcones are known as the key intermediate in the synthesis of various biologically important heterocyclic compounds. The aims of these research was to syntheses 2',4'-dichloro-4-methoxychalcone. by Claisen-Schmidt condensation. These compound was characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy. LC₅₀ value of these compound was 864,97 ppm.

Keywords : 2',4'-dichloro-4-methoxychalcone, brine shrimp lethality test, chalcone, toxicity

PENDAHULUAN

Kalkon secara alami terdapat pada beberapa jenis tumbuhan di alam yang berperan sebagai senyawa prekursor untuk biosintesis flavonoid dan isoflavonoid⁽¹⁾. Senyawa kalkon merupakan senyawa yang sangat penting di alam. Kalkon mengandung dua cincin aromatis (A dan B) dan satu atom karbon α,β-tak jenuh. Pada cincin A biasanya terdapat gugus etil, metil atau gugus alkil lainnya yang dapat meningkatkan aktivitas. Cincin B biasanya mengandung gugus-gugus hidrofob seperti halogen, nitro dan siano yang juga dapat meningkatkan aktivitas biologis⁽²⁾.

Kalkon sangat sulit diisolasi dari tanaman karena adanya enzim kalkon sintetase (CSH) yang dengan mudah mengubah kalkon menjadi flavanon. Kalkon dan turunannya memegang peranan penting di dalam bahan alam dan telah diteliti berbagai aktivitas biologis⁽³⁾. Gugus etilen keto (-CO-CH=CH-) yang terkandung pada

senyawa kalkon bersifat reaktif dan inilah yang menyebabkan molekul kalkon mempunyai berbagai macam aktivitas biologis⁽⁴⁾. Selain itu senyawa kalkon juga dipengaruhi oleh jenis substituen yang terikat pada kedua cincin aromatiknnya seperti gugus metoksi (OCH₃), Cl, Br, OH, dan lain sebagainya⁽⁵⁾. Kalkon dan turunannya mempunyai beberapa aktivitas seperti: antibakteri, antiplatelet, antiulceratif, antimalaria, antikanker, antiviral, antioksidan, antihiperlipidemik, immunomodulator, antiinflamasi. Sebagian besar kalkon memiliki aktivitas biologis, salah satunya yaitu aktivitas antikanker. Senyawa kalkon yang memiliki gugus metoksi baik pada cincin aromatik A maupun cincin aromatik B memiliki nilai toksisitas yang tinggi dan berpotensi sebagai antikanker.

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*⁽⁶⁾. Penelitian sebelumnya telah berhasil mensintesis senyawa turunan kalkon serta uji aktivitasnya sebagai antikanker dengan menggunakan substituen gugus Cl pada cincin aromatik B, dimana dari hasil uji aktivitas menunjukkan senyawa tersebut berpotensi sebagai antikanker dengan $LC_{50} < 200 \mu\text{g/mL}$ ⁽¹⁾. Pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa turunan kalkon dengan bahan dasar 2,4 dikloroasetofenon dan 4-metoksibenzaldehida dimana tujuan penelitian ini agar dapat diperoleh suatu produk senyawa turunan kalkon dan mengetahui aktivitas toksisitas senyawa kalkon hasil sintesis.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu seperangkat alat gelas, magnetic stirrer, lampu UV (254 dan 366 nm), NMR (Nuclear Magnetic Resonance) JEOL JNMECA 500 MHz, dan MS QP2010S Shimadzu. Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini yaitu 2,4 dikloroasetofenon, 4-metoksi benzaldehida, NaOH, metanol, etanol, n-heksana, etil asetat, HCl, plat KLT, Tween 80, larva udang *Artemia salina* Leach, air laut dan aquades.

Sintesis Senyawa Kalkon

Senyawa 2,4-dikloroasetofenon (5 mmol) dimasukkan ke dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan magnetic stirrer, ditambahkan 10 mL etanol absolut dan diaduk hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan senyawa 4-metoksibenzaldehida (5 mmol) ke dalam labu alas bulat. Campuran kemudian diaduk. Selanjutnya ditambahkan 5 mL NaOH 40%

(b/v) dan distirrer selama 6 jam. Reaksi dikontrol dengan menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) setiap jam, reaksi dihentikan jika diperoleh satu spot tunggal pada KLT. Campuran reaksi diencerkan dengan air es aquades dan diasamkan dengan HCl 10% hingga pH 7. Padatan kuning gading yang dihasilkan kemudian disaring dan dicuci dengan aquades, dan dikeringkan dalam desikator vakum selama 24 jam. Senyawa hasil sintesis ditentukan strukturnya menggunakan ¹H-NMR, ¹³C-NMR, dan spektroskopi massa.

Uji Aktivitas Toksisitas

Telur *Artemia salina* yang diambil dari Laboratorium Riset dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis" Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, ditetaskan dalam wadah pembiakan yang berisi air laut dan dilengkapi dengan aerasi dan lampu. Telur dibiarkan selama 48 jam agar telur menetas membentuk larva (naupli) yang siap untuk digunakan sebagai hewan uji.

Pengujian dilakukan dengan menggunakan larutan uji 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon (konsentrasi 200, 400, 600, 800, 1000 $\mu\text{g/mL}$) dan larutan kontrol. Larutan uji dan dibuat dengan melarutkan senyawa hasil sintesis ke dalam 100 mL air laut dan ditambahkan Tween 80, sedangkan larutan kontrol dibuat tanpa penambahan senyawa hasil sintesis.

10 ekor larva udang (*Artemia salina*) dimasukkan ke masing-masing vial larutan uji dan kontrol. Diamati kematian larva udang setelah 24 jam. Data hasil pengujian dihitung nilai LC_{50} dengan menggunakan analisis *Reed and Muench*⁽⁷⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa kalkon disintesis melalui kondensasi *Claisen-Schmidt* dengan menggunakan katalis basa dari suatu keton

aromatik atau keton aromatik tersubstitusi dengan benzaldehida atau benzaldehida tersubstitusi (Gambar 1). Sintesis senyawa kalkon dilakukan dengan mereaksikan senyawa 2,4 dikloroasetofenon dan 4-metoksibenzaldehida menggunakan pelarut etanol. Senyawa 2,4-dikloroasetofenon dimasukkan ke dalam labu alas bulat, ditambahkan etanol distirrer hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan senyawa 4-metoksi benzaldehida yang telah dilarutkan dengan etanol. Penambahan katalis NaOH 40% sebanyak 5 mL, katalis yang ditambahkan dilakukan dengan tetes demi tetes. Selanjutnya campuran diaduk dengan magnetic stirrer selama 6 jam, hal ini dilakukan untuk memaksimalkan reaksi yang berlangsung. Uji KLT senyawa kalkon dengan menggunakan eluen n-heksana: etil asetat (9:1). Hasil sintesis senyawa kalkon diperoleh rendemen sebesar 87,62% dengan berat 1,345 g, dimana warna padatan senyawa yaitu kuning gading. Selanjutnya untuk mengetahui struktur yang disintesis sesuai dengan yang diinginkan maka senyawa hasil sintesis dilakukan analisis dengan menggunakan NMR ($^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$) serta menggunakan analisis spektroskopi massa.

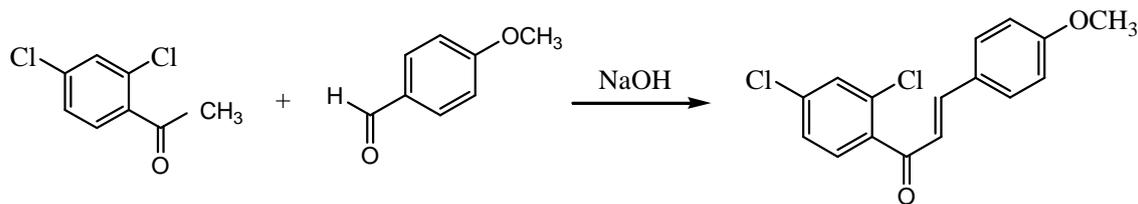
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): ^1H 3,8482 (3H, s, C3-OCH₃); 6,91 (2H, d, $J = 8,45$ Hz, H3/H5); 6,97 (1H, d, $J = 15,5$ Hz, H-); 7,33 (1H, dd, $J = 1,95$; 7,8 Hz, H5'); 7,40 (1H, d, $J = 16,2$ Hz, H-); 7,41 (1H, d, $J = 8,45$ Hz, H6'); 7,47 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, H3'); 7,52 (2H, d, $J = 9,1$ Hz, H2/H6). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): ^{13}C 55,9 (C3-OCH₃); 114,2 (C3/C5); 121,4 (C-); 127,4 (C2/C6); 127,5 (C1); 127,5 (C5'); 130,9 (C3'); 132,7 (C6'); 136,1 (C2'); 141,5 (C4'); 145,2 (C-); 159,9 (C4); 189,7 (C=O).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sintesis menunjukkan adanya hasil integrasi senyawa kalkon sebanyak 12 proton. Gugus metoksi di cincin B ditunjukkan pada 3,84 ppm dengan hasil integrasi sebanyak 3

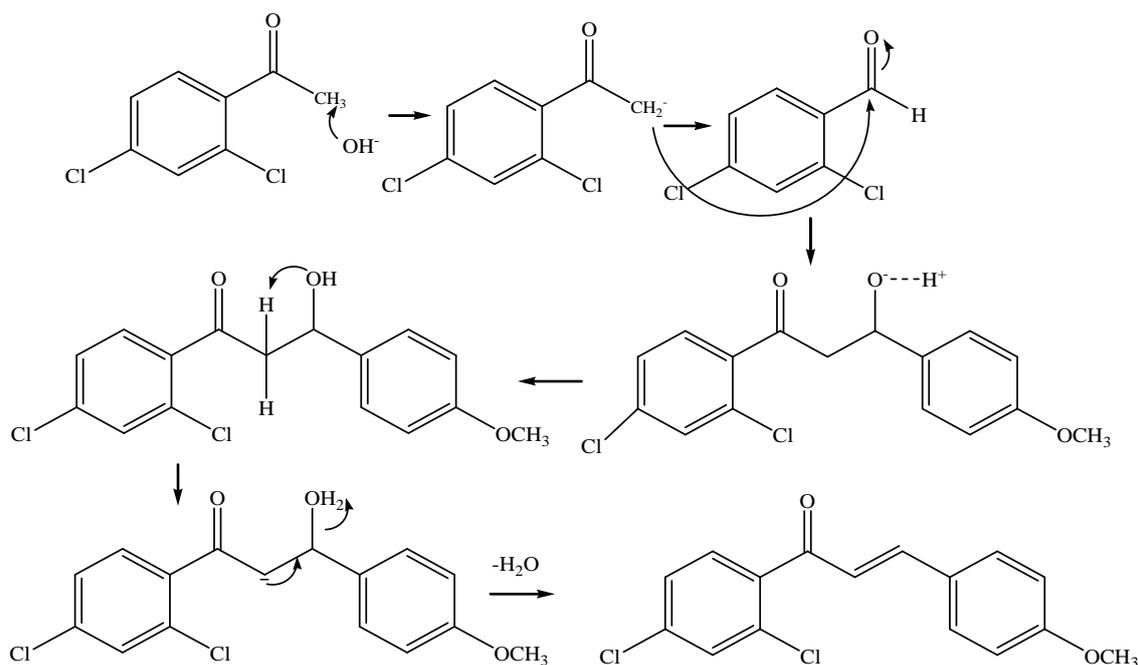
proton. Proton olefin dari α,β -keton tak jenuh diamati pada 6,97 ppm dan 7,40 ppm. Empat proton aromatik pada cincin B diamati pada 7,52 ppm (2H, H-2/H-6); 6,91 ppm (2H, H-3/H-5), sedangkan tiga proton aromatik pada cincin A diamati pada 7,47 ppm (1H, H-3'); 7,33 ppm (1H, H-5'); 7,41 ppm (1H, H-6').

Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa hasil sintesis menunjukkan adanya 14 karbon. Pita karbonil ditunjukkan pada 189,7 ppm, dan pita untuk karbon yang terikat metoksi 55,9 ppm. Pita serapan menunjukkan 135,2 ppm (C-1'), 127,5 ppm (C-1), 136,1 ppm (C-2'), 127,4 ppm (C-2/C-6), 114,2 ppm (C-3/C5), 130,9 ppm (C-3'), 141,5 ppm (C-4'), 159,9 ppm (C-4), 127,5 ppm (C-5'), dan 132,7 ppm (C-6'). Pita karbon alfa ditunjukkan pada pita 121,4 ppm (C-) dan karbon beta ditunjukkan pada pita serapan 145,2 ppm (C- β). Selanjutnya senyawa kalkon dianalisis dengan menggunakan spektroskopi massa, diketahui bahwa spektra massa dengan ion molekular yaitu m/z 306 sesuai dengan berat molekul dari senyawa 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon hasil sintesis. Hasil analisis NMR dan MS ini menunjukkan bahwa senyawa kalkon hasil sintesis telah terbentuk

Sintesis senyawa 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon dengan menggunakan reaksi *Claisen-schmidt* berhasil dilakukan. Reaksi kondensasi aldol dengan katalis basa diawali dengan hidrogen yang terletak pada atom karbon yang berdekatan dengan gugus karbonil bersifat asam dan dapat dengan mudah dipindahkan oleh basa. Bila suatu hidrogen alfa direaksikan dengan basa seperti NaOH akan membentuk ion enolat yang dapat bereaksi dengan gugus karbonil dari molekul aldehida yang lain. Reaksi ion enolat terjadi melalui reaksi adisi nukleofilik dengan senyawa karbonil 4-metoksibenzaldehida yang pada akhirnya akan melepaskan molekul air dan membentuk ikatan rangkap dua (C=C). Mekanisme Reaksinya dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 1. Reaksi Sintesis Kalkon 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon



Gambar 2. Mekanisme reaksi sintesis senyawa 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon

Uji toksisitas dilakukan untuk mengetahui aktivitas senyawa kalkon hasil sintesis. Uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan metode BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*), uji ini merupakan uji pendahuluan yang biasa dipakai untuk penentuan toksisitas dari suatu senyawa. Dasar yang digunakan untuk menentukan nilai toksisitas adalah *Lethal Concentration* (LC). Nilai LC menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan nilai kematian sel 50% hal ini menunjukkan potensi ketoksikan suatu senyawa terhadap larva *Artemia salina* Leach. Nilai LC₅₀

ditentukan dengan analisis *Reed and Much* yang diperoleh dari perhitungan akumulasi larva yang hidup dan mati. sedangkan nilai konsentrasi diubah ke dalam nilai log konsentrasi. Dari hasil pengujian didapatkan nilai LC₅₀ sebesar 864,97 ppm. Berdasarkan uji toksisitas dengan metode BSLT yang dilakukan dapat dikatakan bahwa senyawa 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon kurang berpotensi sebagai antikanker.

SIMPULAN

Senyawa kalkon 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon disintesis dengan rendemen sebesar 87,6%. Toksisitas senyawa 2',4'-dikloro-4-metoksikalkon (LC_{50} 864,97 ppm) hasil sintesis menunjukkan bahwa senyawa tersebut kurang berpotensi sebagai antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Handayani, Sri., Hilwan Yda Teruna dan Adel Zamri. 2013. Sintesis Analog Kalkon (E)-3-(2-Klorofenil)-1-(4'-metoksi Fenil)-Prop-2-En-1-On Dan Uji Toksisitas Dengan Metode Brine Shrimp Lethal Test (BSLT). *Journal. Ind. Che.Acta.* 4 (1).
2. Suirta, I Wayan. 2016. Sintesis Senyawa Kalkon Serta Uji Aktivitas Sebagai Antioksidan. *Jurnal Kimia* (10) 1: 75-80.
3. Kishor V.G., Sandip V.G., Satish B.J., and Shantilal D.R. 2010. Synthesis of Some Novel Chalcones Of Phthalimidoester Possessing Good Antiinflammatory And antimicrobial Activity. *Indian Journal of Chemistry.* 49B:131-136.
4. Jayapal, MR, Prasad, K.S. and Sreedhar. NY. 2010. Synthesis and Characterization of 2, 5-Dihydroxy Substituted Chalcones Using $SOCl_2/EtOH$. *Int J Pharma Bio Sciences.* 1: 361-6.
5. Sri, Hilwan Yuda Teruna dan Adel Zamri. 2013. Sintesis Analoga Kalkon (E) 3-(2-Klorofenil)-1-(4'-Metoksi Fenil)-Prop-2-En-On dan Uji Toksisitas dengan Metode Brine Shrimp Lethal Test (BSLT). *J. Ind.Che.Acta* Vol. 4 (1): 17-20.
6. Palleros, D. R. 1993. *Experimental Organic Chemistry.* John Wiley and Sons. Singapura.
7. Dewi, N., Kuncoro, H., & Rijai, L. (2015). Potensi Sitotoksik Ekstrak Air Daun Sirih Hitam (*Piper sp.*). *Jurnal Sains dan Kesehatan* Vol. 1 (1): 11-15. <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i1.9>.