

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS SENYAWA ANALOG PARA METIL KALKON**Elsaria Karsana¹, Hilwan Yuda Teruna², Adel Zamri²**

1. Mahasiswa Program S1 Kimia FMIPA-Universitas Riau
2. Dosen Bidang Kimia Organik Jurusan Kimia FMIPA-Universitas Riau
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Riau
Email: adel.zamri@lecturer.unri.ac.id

ABSTRAK

Senyawa kalkon (E)-1,3-di-p-tolilprop-2-en-1-on telah berhasil disintesis dari 4'-metilasetofenon dan 4-metilbenzaldehyd melalui kondensasi Claisen-Schmidt menggunakan NaOH (3N) sebagai katalis dibawah iradiasi *microwave* menghasilkan rendemen sebesar 62,64 %. Senyawa yang dihasilkan diuji kemuniannya dengan KLT, uji titik leleh dan analisis HPLC serta dikarakterisasi strukturnya berdasarkan interpretasi data spektroskopi UV, FTIR, ¹H-NMR dan MS. Uji toksisitas senyawa kalkon ini menggunakan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT) terhadap larva *Artemia salina* Leach. Nilai LC₅₀ untuk senyawa(E)-1,3-di-p-tolilprop-2-en-1-on adalah 7,656 µg/mL. Senyawa analog kalkon tersebut positif berpotensi sebagai antikanker.

Kata Kunci: kalkon, *microwave*, toksisitas

1. PENDAHULUAN

Senyawa flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa hasil alam yang banyak terdapat pada tanaman dan telah banyak dibuktikan mempunyai aktivitas fisiologis sebagai obat. Penelitian farmakologi terhadap senyawa flavonoid menunjukkan bahwa beberapa senyawa golongan ini memperlihatkan aktivitas yang menguntungkan seperti efek anti hepatotoksik, diuretik, dan anti tumor. Senyawa flavonoid di alam merupakan turunan kalkon melalui mekanisme biosintesis jalur shikimat dan jalur asetat-malonat. Kalkon juga merupakan salah satu anggota flavonoid yang mempunyai aktivitas biologis yang beragam dan merupakan intermediet untuk mensintesis senyawa flavonoid lainnya (Rahman, 2011).

Aktivitas biologis kalkon dipengaruhi oleh gugus karbonil α , β -tak jenuh dan substituen yang terikat pada kedua cincin aromatik (Kamble *et al.*, 2011). Oleh karena itu, variasi substituen pada kedua cincin aromatik akan menghasilkan kalkon dengan struktur yang beragam. Kalkon dengan variasi struktur yang luas hanya dapat diperoleh melalui sintesis secara kombinatorial.

Secara umum, senyawa kalkon dapat dibuat melalui kondensasi suatu aldehid aromatik dengan suatu keton aromatik baik dalam suasana asam maupun basa. Metode ini lebih dikenal

dengan reaksi kondensasi aldol dan yang paling banyak digunakan adalah kondensasi Claisen-Schmidt (Jayapal *et al.*, 2010). Reaksi kondensasi aldol dapat dilakukan dengan menggunakan katalis. Katalis yang digunakan bisa berupa asam maupun basa. Katalis asam yang biasa digunakan dalam reaksi kondensasi aldol antara lain HCl (Jayapal *et al.*, 2010), SOCl₂ (Jayapal and Sreedhar, 2011), H₂SO₄ dan zeolit (Kakati and Sarma, 2011). Sedangkan katalis basa yang biasa digunakan adalah NaOH (Choudhary and Juyal, 2011) dan KOH (Tiwari *et al.*, 2010). Pada penelitian ini dilakukan sintesis satu molekul kalkon menggunakan bahan baku senyawa 4'-metilasetofenon dan 4-metilbenzaldehyd dengan metode Claisen-Schmidt.

2. METODOLOGI PENELITIAN**Alat dan Bahan**

Alat-alat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah *microwave* Samsung ME109F, alat pengukur titik leleh *Fisher Johns* (SMP 11-Stuart®), lampu 254/366 nm (Camag®), HPLC (Shimadzu LC Solution jenis kolom *Shim-pack* VP-ODS dengan panjang dan diameternya yaitu

150x4,6 mm), spektrofotometer UV (Genesys 10SUV-VIS v4.002 2L9N175013),

spektrofotometer FTIR (Shimadzu, IR Prestige-21), spektroskopi $^1\text{H-NMR}$ (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: 4'-metilasetofenon (Merck), 4-metil benzaldehid (Merck), Natrium hidroksida, asam klorida, plat KLT GF₂₅₄, akuades, indikator universal, telur udang (*Artemia salina* Leach), air laut, metanol, etilasetat, n-heksana, diklorometan, etanol absolut, kloroform dan dimetilsulfoksida (DMSO).

Sintesis senyawa kalkon

Sebanyak 5 mmol 4'-metil asetofenon ditempatkan dalam wadah Erlenmeyer 125 mL, kemudian ditambahkan 5 mL larutan natrium hidroksida 3N. Setelah itu, sebanyak 5 mmol 4-metilbenzaldehyd dan 5 mL etanol absolut ditambahkan ke dalam Erlenmeyer. Campuran ini diiradiasi *microwave* selama 7 menit dengan daya 180 watt. Reaksi dipantau melalui uji KLT setiap 1 menit. Setelah itu, sebanyak 15 mL akuades dingin ditambahkan kedalam campuran dan pH campuran dinetralkan dengan menambahkan tetes demi tetes asam klorida 3N, pH diukur menggunakan indikator universal. Kemudian campuran dibiarkan dalam lemari pendingin agar terbentuk endapan yang maksimal. Endapan yang terbentuk disaring dengan menggunakan corong *buchner*, dicuci dengan akuades dan n-heksana dingin, kemudian divakum hingga kering. Endapan tersebut kemudian direkristalisasi dengan etanol. Produk yang diperoleh diuji kemurniannya dengan uji KLT, titik leleh dan analisis HPLC. Jika senyawa yang didapat telah murni maka

dilakukan karakterisasi struktur menggunakan spektroskopi UV, FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

Uji toksisitas dengan metode *brine shrimp lethality test* (BSLT)

Sampel sebanyak 2 mg dilarutkan dalam 2 mL metanol (larutan induk, konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$), kemudian dari larutan induk dibuat konsentrasi yang berbeda 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$ dan 1 $\mu\text{g/mL}$ dengan cara pengenceran bertingkat. Kemudian disiapkan vial 5 mL yang sudah dikalibrasi untuk masing-masing konsentrasi. Sampel dipipet kedalam masing-masing vial sebanyak 0,5 mL, lalu pelarut diupkan hingga mengering. Selanjutnya, kedalam masing-masing vial ditambahkan 50 μL DMSO dan air laut sedikit. Sebanyak 10 ekor larva udang yang sudah disiapkan dimasukkan kedalam 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 LC_{50} dengan metode kurva menggunakan tabel analisis probit.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa kalkon

Sintesis yang telah dilakukan menghasilkan senyawa kalkon dengan rumus molekul $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ dan berat molekul sebesar 237,1284. Senyawa kalkon tersebut berupa kristal berwarna putih kekuningan. Sifat fisik dari senyawa kalkon yang dihasilkan dapat dilihat pada **Tabel 1**.

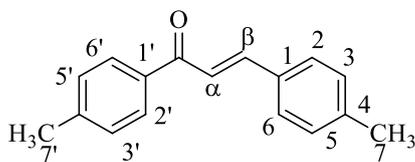
Tabel 1. Sifat fisika dari senyawa kalkon (EC_3)

Senyawa	Rumus molekul	Berat molekul	Warna	Rendemen (%)	Titik leleh ($^{\circ}\text{C}$)
Kalkon	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$	237,1284	putih kekuningan	62,64%	127-128

Senyawa kalkon disintesis melalui reaksi kondensasi aldol dari senyawa awal 4'-metilasetofenon dan 4-metilbenzaldehyd. Reaksi

dilakukan menggunakan irradiasi *microwave* dan penambahan NaOH sebagai katalis. Senyawa kalkon yang diperoleh dimurnikan

dengan rekristalisasi. Senyawa kalkon berupa kristal putih kekuningan dengan berat sebesar 0,7392 g dan rendemen yang dihasilkan sebesar 62,64%.



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

Nomor Atom	Senyawa EC3 δH (ppm)
1	-
2	7,55(d, 2H, $J = 8,0$)
3	7,23(d, 2H, $J = 7,9$)
4	-
5	7,23(d, 2H, $J = 7,9$)
6	7,55(d, 2H, $J = 8,0$)
7	2,39(s, 3H)
C_α	7,50 (d, 1H α , $J_{\text{H}\alpha} = 15,65$ Hz)
C_β	7,79(d, 1H β , $J_{\text{H}\beta} = 15,65$ Hz)
1'	-
2'	7,96(d, 2H, $J = 8,05$ Hz)
3'	7,30 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz)
4'	-
5'	7,30 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz)
6'	7,96(d, 2H, $J = 8,05$ Hz)
7'	2,44(s, 3H)

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 KLT diamati dengan bantuan lampu UV (λ 254 nm dan 366 nm). Analisis kemurnian dengan titik leleh menunjukkan bahwa senyawa kalkon tersebut memiliki *range* titik leleh sebesar 1°C . Analisis kemurnian senyawa kalkon menggunakan HPLC dilakukan pada panjang gelombang 243 nm dan 324 nm menunjukkan satu puncak dominan pada $t_{\text{R}}=15,67$ menit. Berdasarkan data analisis kemurnian tersebut menunjukkan bahwa senyawa kalkon telah murni. Struktur senyawa kalkon yang telah murni kemudian dikarakterisasi menggunakan spektroskopi UV,

IR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS. Spektrum UV senyawa kalkon memperlihatkan adanya serapan maksimum pada λ 208, 230, dan 321 nm. Berdasarkan nilai serapan maksimum senyawa tersebut menunjukkan adanya ikatan rangkap terkonjugasi.

Spektrum IR dari senyawa kalkon hasil sintesis memperlihatkan adanya serapan yang khas pada bilangan gelombang 2998 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus C-H aromatik, pada bilangan gelombang 1380 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus C=C terkonjugasi, pada 2859 cm^{-1} menunjukkan ikatan antara Ar-CH₃ dan pada bilangan gelombang 1607 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus karbonil (C=O). Spektrum $^1\text{H NMR}$ senyawa analog kalkon hasil sintesis menunjukkan pergeseran kimia pada $\delta = 2,44(\text{s}, 3\text{H})$ dan $2,39(\text{s}, 3\text{H})$ yang memperlihatkan adanya gugus metil (CH₃). Pergeseran kimia yang khas pada 7,79 (d, 1H β , $J_{\text{H}\beta} = 15,65$ Hz) dan 7,50 (d, 1H α , $J_{\text{H}\alpha} = 15,65$ Hz) memperlihatkan proton H pada C- β dan C- α . Berdasarkan harga tetapan kopling (J) pada C- β dan C- α dapat diperkirakan bahwa proton pada ikatan rangkap ini mempunyai konfigurasi trans.

Spektrum MS senyawa kalkon hasil sintesis menunjukkan puncak ion molekul yang sesuai dengan perhitungan. Spektrum MS senyawa (EC₃) menunjukkan adanya puncak ion molekul yang dihitung sebagai C₁₇H₁₇O (M+H)⁺ pada 237, 1279 sedangkan yang ditemukan adalah 237,1284. Berdasarkan puncak ion molekul yang dihasilkan spektrum MS dan yang dihitung secara teoritis terlihat selisih nilai yang dihasilkan sangat kecil yaitu 0,0006. Hal ini menunjukkan senyawa hasil sintesis telah murni dan mempunyai struktur sesuai dengan yang diharapkan.

Uji toksisitas

Senyawa (E)-1,3-di-p-tolilprop- 2-en-1-on dengan nilai LC₅₀ 7,656 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan tingkat toksisitas yang cukup baik. Hal ini dikarenakan adanya gugus metil yang terletak pada posisi para sehingga meningkatkan aktivitas toksisitas senyawa. Hasil uji toksisitas senyawa analog kalkon yang diperoleh dapat dikatakan positif berpotensi sebagai senyawa

antikanker terbukti dari sifat toksisitasnya dengan nilai $LC_{50} < 200 \mu\text{g/mL}$.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa senyawa kalkon (EC_3) diperoleh melalui reaksi kondensasi aldol Claisen-Schmidt menggunakan katalis basa (NaOH) dibawah iradiasi *microwave*. Rendemen yang dihasilkan yaitu 62,64%. Hasil karakterisasi menggunakan spektroskopi UV, IR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS menunjukkan bahwa senyawa yang diperoleh dari hasil penelitian merupakan senyawa kalkon dengan struktur yang diharapkan. Melalui hasil uji toksisitas yang didapat terlihat senyawa berpotensi aktif sebagai antikanker karena mempunyai LC_{50} sebesar $7,656 \mu\text{g/mL}$. Agar diperoleh hasil yang lebih baik pada penelitian-penelitian selanjutnya, maka penulis menyarankan perlu dilakukan sintesis lebih lanjut terhadap kalkon yang memiliki gugus metil dengan memvariasikan substituen pada bahan baku yang digunakan serta perlu dilakukan pengujian sitotoksik untuk lebih mengetahui potensi senyawa kalkon terhadap antikanker

5. DAFTAR PUSTAKA

Choudhary, A.N. and Juyal, V. 2011. Synthesis of Chalcone and their Derivates as Antimicrobial Agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **3**(3): 125-128.

Jayapal, M.R. and Sreedhar, N.Y. 2011. Synthesis and Characterization of 2,5-Dihydroxy Substituted Chalcones Using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **3**(1): 127-129.

Jayapal, M.R., Prasad, K.S., and Sreedhar, N.Y. 2010. Synthesis and Characterization of 2,6-Dihydroxy Substituted Chalcones Using PEG-400 As a Recyclable Solvent. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. **2**(8): 450-458.

Kakati, D., and Sarma, J.C. 2011. Microwave Assisted Solvent Free Synthesis of 1,3-Diphenylpropenones. *Chemistry Central Journal*. **5**(8): 1-5.

Kamble, V.M., Hatnapure, G.D., Keche, A.P., Biradjar, S., Patil, S.G., Tale, R.H., Rodge, A.H., Turkar, S.S. and Gour, K. 2011. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Methoxylatedchalcone as Antioxidant and Anti-microbial Agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. **3**(6): 639-648.

Rahman, M.A. 2011. Chalcone: A Valuable Insight into the Recent Advances and Potential Pharmacological Activities. *Chemical Sciences Journal*. **29**: 1-16.

Tiwari, B., Pratapwar, A.S., Tapas, A.R., Butle, S.R., and Vatkar, B.S. 2010. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *International Journal of ChemTech Research*. **1**(2): 499-503.