

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS SENYAWA (E)-1 (2-METOKSI-FENIL)- 3-NAFTALEN-1-PROPENON

Nurlaili*, Jasril, and Hilwan Yuda Teruna

Department of Chemistry, University of Riau
Kampus Binawidya KM 12,5 Simpang Baru Pekanbaru, 28293, Indonesia
*Corresponding author, tel/fax : 0852 7127 3615, E-mail: Nurlaili@grad.unri.ac.id

Abstract—Chalcone belong to important class of flavonoid compounds. They also been reported to have anticancer, antimicrobial, antifungal, antioxidant, and cytotoxic activities. In this research, chalcone of (E)-1-(2-methoxyphenyl)-3-(naphthalenyl)-prop-2-en-1-one was synthesized using microwave irradiation and natrium hydroxide as catalyst and 96.29% rendement was obtained. The purity of this compound has been tested using TLC, melting point test, and analytical HPLC. The structures of the compound were characterized based on the interpretation of UV, FTIR, HRMS and ¹H-NMR. The toxicity test was done by Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) method against *Artemia salina* Leach larva and the result showed that LC₅₀ was 0.97 µg/mL. It indicated that this compound is potential as anticancer.

Keywords: Chalcone, microwave irradiation, brine shrimp lethality test (BSLT)

Abstrak—Kalkon merupakan senyawa golongan flavonoid yang dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antikanker, antimikroba, antifungi, sitotoksik dan lain-lain. Pada penelitian ini, senyawa kalkon (E)-1-(2-metoksi-fenil)-3-naftalen-1-il-propenon telah disintesis menggunakan metode iradiasi gelombang mikro dengan katalis basa (NaOH 1N) dan diperoleh rendemen sebesar 96,29%. Kemurnian senyawa telah di uji menggunakan KLT, uji titik leleh dan analisis HPLC. Senyawa hasil sintesis selanjutnya dikarakterisasi berdasarkan interpretasi data spektroskopi UV, FTIR, HRMS, dan ¹H-NMR. Uji toksisitas senyawa tersebut menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) terhadap larva *Artemia salina* Leach menunjukkan nilai LC₅₀ = 0,97 µg/mL. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut berpotensi sebagai antikanker.

Kata kunci : kalkon, iradiasi gelombang mikro, brine shrimp lethality test (BSLT)

I. PENDAHULUAN

Kalkon merupakan salah satu kelompok flavonoid yang penyebarannya di alam sangat terbatas dan hanya ditemukan pada beberapa golongan tumbuhan dalam jumlah yang sedikit. Di sisi lain, senyawa kalkon ini mempunyai aktivitas biologis yang sangat bermanfaat, sehingga perlu upaya untuk mendapatkan senyawa kalkon dengan cara sintesis. Kalkon merupakan salah satu metabolit sekunder golongan flavonoid yang dapat ditemukan pada tumbuh-tumbuhan (Prasad *et al*, 2006). Beberapa jenis senyawa kalkon memperlihatkan aktivitas biologi seperti antimalaria, antituberkulosis, anti-inflamasi, sitotoksik, antioksidan, analgesik, antiviral dan antimikroba (Sridhar *et al*, 2011), senyawa 3-Cinnamoyl-4-Hydroxy-6 Methyl-2-Pyrones sebagai antimikroba (Motegaonkar *et al*, 2017), senyawa 2',4'-dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon sebagai antibakteri yang diisolasi dari kulit batang tumbuhan *Cryptocarya costata* (Lauraceae) (Usman *et al*, 2005). Selain itu, senyawa kalkon dapat digunakan sebagai senyawa prekursor untuk sintesis senyawa flavonoid dan isoflavonoid (Patil *et al.*, 2009). Tetapi keterbatasan jumlah dan keberagaman struktur senyawa kalkon yang dihasilkan dari isolasi bahan alam maka untuk mendapatkan turunan kalkon dalam jumlah besar dan struktur yang lebih beragam dilakukan dengan menggunakan metoda sintesis.

Senyawa kalkon atau 1,3-difenil-2E-propen-1-on memiliki kerangka benzilidin asetofenon, yaitu dua cincin benzene yang dihubungkan oleh tiga atom karbon α-β tak jenuh. Senyawa kalkon adalah intermediat rantai terbuka dalam sintesis auron yang ditemukan dalam bahan alam dalam bentuk terkonjugasi (Mahapatra dan Bharti, 2016). Gugus enon merupakan gugus yang berperan pada aktivitas biologis senyawa kalkon, hilangnya gugus enon menyebabkan senyawa kalkon menjadi tidak aktif (Singh *et al.*, 2014).

Pada penelitian ini disintesis senyawa kalkon dari bahan awal (*starting material*) 2-metoksi asetofenon dan 1-naftaldehid. Sintesis senyawa ini dilakukan dalam kondisi basa yaitu dengan menggunakan katalis

NaOH 1N dan pelarut etanol absolut. Senyawa kalkon disintesis dengan cara mereaksikan 2-metoksi asetofenon dan 1-naftaldehid dibawah iradiasi gelombang mikro dengan daya 180 Watt selama dua menit. Hasil sintesis senyawa kalkon berbentuk padatan berwarna kuning dengan persentase rendemen sebesar 96,29%. Selanjutnya dilakukan uji analisis kemurniannya dengan kromatografi lapis tipis, uji titik leleh dan HPLC. Berdasarkan data pemeriksaan dengan kromatografi lapis tipis senyawa kalkon menunjukkan bahwa senyawa tersebut telah satu noda, memiliki jarak titik leleh 2°C dan memperlihatkan satu puncak dominan pada spektrum HPLC, ini mengindikasikan bahwa senyawa kalkon tersebut sudah murni.

II. METODE PENELITIAN

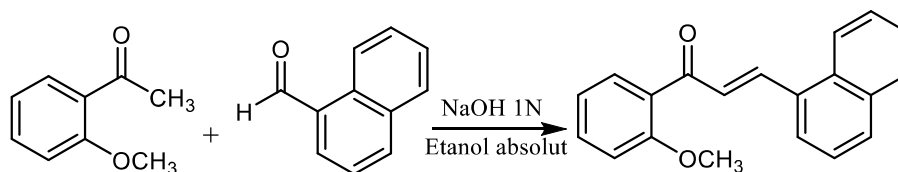
A. Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu satu set peralatan destilasi, neraca analitik, ultrasonik (Ney[®]), oven *microwave* (Samsung ME109F), kertas saring Whatmann, pompa vakum, corong *buchner*, *chamber*, termometer, alat penentu titik leleh *Fisher John*, lampu UV (Camag®254 dan 366 nm) model UVL-56, spektrofotometer UV-Visible (Genesys 10S UV-VIS v4.002 2L9N175013) spektrofotometer IR (FTIR Shimadzu, IR Prestige-21), spektroskopi NMR (Agilent 500 MHz), HPLC (Shimadzu LC Solution), serta alat gelas yang umum digunakan untuk sintesis dan uji toksisitas di Laboratorium Kimia FMIPA-UR sesuai dengan prosedur kerja.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa 1-naftaldehid (Merck), 2-metoksi asetofenon (Merck), natrium hidroksida (NaOH), etanol absolut, dimetilsulfoksida (DMSO), asam klorida (HCl), telur udang (*Artemia salina* Leach), air laut dan pelarut-pelarut organik yang umum digunakan.

B. Rancangan penelitian

Sintesis senyawa analog kalkon ini dilakukan dalam satu tahap reaksi melalui kondensasi aldol silang dengan menggunakan senyawa awal 1-naftaldehid dan 2-metoksi asetofenon dengan menggunakan katalis basa (NaOH) seperti terlihat pada skema reaksi berikut :



Gambar 1. Reaksi kondensasi aldol untuk mendapatkan kalkon

C. Sintesis senyawa kalkon

Senyawa keton aromatik 2-metoksi asetofenon (5 mmol) dan 7,5 mL etanol absolut dimasukkan ke dalam labu erlenmeyer kemudian ditambahkan 5 mL NaOH 1 N dan aldehid aromatik 1-naftaldehid (5 mmol) ke dalam labu kemudian diiradiasi gelombang mikro selama 2 menit pada 180 Watt. Setelah itu, didiamkan selama 18 jam, selanjutnya campuran ditambahkan aqua DM dingin 10 mL dan dinetralkan menggunakan HCl 3 N sampai pH 7. Produk disaring menggunakan corong *buchner* kemudian dicuci dengan *n*-heksana dingin dan di keringkan pada suhu ruangan. Uji kemurnian dilakukan melalui kromatografi lapis tipis, uji titik leleh dan HPLC. Karakterisasi senyawa dengan spektroskopi UV, IR, MS, dan NMR.

D. Uji toksisitas dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)

Sampel sebanyak 20 mg dilarutkan dalam 2 mL metanol (larutan induk, konsentrasi 10000 µg/mL), kemudian dari larutan induk dibuat konsentrasi yang berbeda 1000 µg/mL, 100 µg/mL, 10 µg/mL, dengan cara pengenceran bertingkat. Sampel dipipet kedalam masing-masing vial sebanyak 0,5 mL, lalu pelarut diuapkan hingga mengering. Pelarut DMSO ditambahkan kedalam vial sebanyak 50 µL, kemudian ditambahkan dengan 10 ekor larva *Artemia salina* Leach serta air laut sampai batas kalibrasi 5 mL. Kematian larva dihitung 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 (Harefa, 1987).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Sintesis senyawa kalkon

Senyawa (*E*)-1-(2-metoksi-fenil)-3-naftalen-1-il-propenon diperoleh dengan mensintesis senyawa 1-naftaldehid dan 2-metoksi asetofenon. Senyawa analog kalkon menghasilkan rendemen yang memuaskan yaitu 96,29%. Uji kemurnian senyawa analog kalkon dilakukan dengan uji KLT menggunakan eluen *n*-heksan:kloroform dan *n*-heksan:etilasetat yang menunjukkan satu noda, uji titik leleh dengan range $\leq 2^{\circ}\text{C}$ dan analisis HPLC yang menunjukkan satu puncak dengan t_R : 18,39 menit menggunakan detektor λ 219 nm dan 260 nm. Hasil dari KLT, HPLC dan pengukuran titik leleh tersebut menunjukkan senyawa tersebut telah murni. Sintesis yang telah dilakukan menghasilkan senyawa kalkon dengan rumus molekul $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ dan memiliki berat molekul m/z 289,1227. Senyawa kalkon tersebut berupa kristal berwarna kuning. Spektrum UV senyawa kalkon tersebut memperlihatkan adanya serapan maksimum pada λ 219, 260 dan 349 nm yang menunjukkan adanya ikatan rangkap terkonjugasi. Spektrum IR senyawa analog kalkon memperlihatkan adanya serapan pada bilangan gelombang 3075 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus C-H aromatik, pada bilangan gelombang 1653 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus C=O, pada bilangan gelombang 1573 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus C=C aromatik, pada bilangan gelombang 1277 cm^{-1} terdapat gugus metoksi. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa analog kalkon hasil sintesis menunjukkan pergeseran kimia yang khas pada 7,50 (d, 1H_a , $H_aJ_{Ha} = 15\text{ Hz}$) dan 8,51 (d, 1H_b , $H_bJ_{Hb} = 15\text{ Hz}$) untuk proton 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*.

Uji BSLT merupakan uji pendahuluan (*primary assay*) yang biasa dipakai untuk penentuan toksisitas dari suatu senyawa. Pada metode BSLT, suatu tanaman atau hasil isolasi dianggap menunjukkan aktivitas sitotoksik bila mempunyai nilai LC_{50} kecil dari 1000 ppm, sedangkan untuk senyawa murni dianggap menunjukkan aktivitas sitotoksik bila mempunyai nilai LC_{50} kecil dari 200 ppm (Anderson, 1991). Berdasarkan uji BSLT yang telah dilakukan, dapat dikatakan bahwa senyawa-senyawa kalkon turunan 2' hidroksiasetofenon tersebut berpotensi aktif sebagai senyawa antikanker yang dibuktikan dengan nilai $\text{LC}_{50} < 200\text{ }\mu\text{g/mL}$.

IV. KESIMPULAN DAN SARAN

Senyawa (*E*)-1-(2-metoksi-fenil)-3-naftalen-1-il-propenon disintesis melalui reaksi siklisasi antara keton dan aldehyd aromatik dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis natrium hidroksida (NaOH 1N) dan pelarut etanol absolut menghasilkan rendemen sebesar 96,29 %. Berdasarkan hasil karakterisasi menggunakan spektrometer UV, FTIR, HRMS, $^1\text{H-NMR}$, senyawa kalkon yang diperoleh dari hasil penelitian merupakan senyawa dengan struktur yang diharapkan. Senyawa (*E*)-1-(2-metoksi-fenil)-3-naftalen-1-il-propenon menunjukkan aktivitas toksisitas dengan nilai $\text{LC}_{50} = 0,97\text{ }\mu\text{g/mL}$ dan berpotensi sebagai antikanker sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui lebih.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada Prof. Dr. Jasril, MS dan Dr. Hilwan Yuda Teruna, M. Si, Apt yang telah membimbing penulis dari awal hingga terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Anderson, JE., and Mclaughlin, JL. 1991. a Blind Comparison of Simple Bench Top Bioassay and Human Tumor Cell Cytotoxicity as Antitumor Prescreens. *Pytochem An.* 2: 107-111.
- [2] Harefa, F. 1997. *Pembudidayaan Artemia salina Untuk Pakan Udang dan Ikan*, Penebit Swadaya, Jakarta.
- [3] Mahapatra, D.K. dan Bharti, S.K. 2016. Therapeutic Potential of Chalcones as Cardiovascular Agents, *Life Sci.* 148:154–172.
- [4] Motegaonkar, M. B., & Salunke, S. D. 2017. Synthesis of Chalcone Derivatives and Their Antimicrobial Properties. *Der Pharma Chemica*. 9(9):118-121.
- [5] Patil, C.B., Mahajan, S.K., dan Katti, S.A. 2009. Chalcone: A Versatile Molecule. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 1(3): 11-12.
- [6] Prasad, Y.R., Kumar, P.R., Deepti, C.A., and Ramana, M.V. 2006. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Chalcones of 2-Hydroxy-1-Acetonaphthone and 3-Acetyl Coumarin. *E-Journal of Chemistry*. 3(13): 236-241.
- [7] Sridhar, S., Dinda, S.C., and Prasad, Y.R. 2011. Synthesis and Biological Evaluation of Some New Chalcones Containing 2,5-Dimethylfuran Moiety. *E-Journal of Chemistry*. 8(2): 541-546.
- [8] Singh, P., Anand, A., and Kumar, V. 2014. Recent Developments in Biological Activities of Chalcones : A Mini Review. *Eur. J. Med. Chem.* 85: 758-777.
- [9] Usman, H., Jalaludin, M.N., Harlim, T., Hakim, E.H., Achmad, S.A., Syah, Y.M., Latip, J., dan Said, I.M. 2005. Senyawa Kalkon Baru Bersifat Antibakteri dari Tumbuhan *Cyrtocarya costata* (Lauraceae). *Berkala MIPA*, 16(1): 37-40.