

Perbandingan Sintesis Antara Senyawa 2-Metoksikhalkon dan 2,4'-Dimetoksikhalkon dengan Bantuan Iradiasi Gelombang Mikro

Vincentius Tio Putra Wibawa^(a), Ami Soewandi^(a), Catherine Caroline^{(a)*}
^(a)Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, Indonesia

Khalkon (1,3-difenilprop-2-en-1-on) adalah senyawa prekursor dari flavonoid yang memiliki dua cincin aromatis yang dihubungkan oleh tiga karbon α, β -tidak jenuh. Khalkon dapat disintesis melalui kondensasi aldol silang (*Claisen-Schmidt*) yaitu dengan mereaksikan aldehyd aromatik dengan aril keton dalam suasana basa. Dalam penelitian ini, dilakukan sintesis senyawa 2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. 2-metoksikhalkon disintesis dari 2'-metoksiasetofenon dan benzaldehid sedangkan 2,4'-dimetoksikhalkon disintesis dari 2'-metoksiasetofenon dan 4-metoksibenzaldehid. Kemurnian senyawa hasil sintesis ditunjukkan dari data titik leleh dan kromatografi lapis tipis. Identifikasi struktur ditunjukkan dari data spektrum inframerah dan resonansi magnet inti proton. Dari hasil yang didapat, senyawa 2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon dapat disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. Rendemen yang dihasilkan senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon adalah 69,69%, sedangkan 2-metoksikhalkon adalah 5,15%. Pengaruh gugus metoksi (-OCH₃) pada benzaldehid mempermudah reaksi pembentukan senyawa khalkon ditinjau dari rendemen hasil sintesis.

Kata kunci: *Claisen-Schmidt*, iradiasi gelombang mikro, 2-metoksikhalkon, 2,4'-dimetoksikhalkon, 4-metoksibenzaldehid

Comparison of Synthesis between 2-Methoxychalcone and 2,4'-Dimethoxychalcone Compounds with Microwave Irradiation Assistance

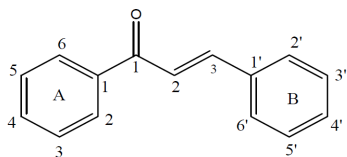
Chalcone (1,3-diphenylprop-2-en-1-one) is a precursor compound of flavonoids that have two aromatic rings connected by three α, β -unsaturated carbons. Chalcone can be synthesized by the base-catalysed crossed aldol condensation (*Claisen-Schmidt*) that reacts aromatic aldehyde with aryl ketone. In this research, synthesis of 2-methoxychalcone and 2,4'-dimethoxychalcone compounds with microwave irradiation assistance had been done. 2-methoxychalcone was synthesized from 2'-methoxyacetophenone and benzaldehyde, while 2,4'-dimethoxychalcone was synthesized from 2'-methoxyacetophenone and 4-methoxybenzaldehyde. The purity of the synthesis compounds were analyzed from melting point and thin layer chromatography data. Identification of structure was performed using infrared spectral data and proton nuclear magnetic resonance. From the obtained results, 2-methoxychalcone and 2,4'-dimethoxychalcone compounds can be synthesized by microwave irradiation assistance. The yield of 2,4'-dimethoxychalcone was 69,69%, while 2-methoxychalcone was 5,15%. The effect of the methoxy group (-OCH₃) on benzaldehyde facilitates the reaction formation of khalkon compounds in terms of the yield of synthesis.

Keywords: *Claisen-Schmidt*, microwave irradiation, 2-methoxychalcone, 2,4'-dimethoxychalcone, 4-methoxybenzaldehyde

Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: catcarol@yahoo.com

PENDAHULUAN

Khalkon (1,3-difenilprop-2-en-1-on) adalah senyawa prekursor dari flavonoid yang secara luas terdapat pada tanaman yang dapat dimakan. Secara kimia, khalkon memiliki dua cincin aromatis yang dihubungkan oleh tiga karbon α, β -tidak jenuh (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur dasar khalkon (Patil, Mahajan, and Katti, 2009).

Dari semua flavonoid, khalkon adalah target senyawa yang sering diteliti karena memiliki spektrum luas mengenai aktivitas biologis, termasuk antiinflamasi (Nowakowska, 2007), antiinvasif (Go, Wu and Liu, 2005), antitumor (Kumar *et al.*, 2011), dan antibakteri (Sivakumar *et al.*, 2010). Dalam literatur lain, khalkon menunjukkan kemampuan menginduksi apoptosis dan melepaskan respirasi mitokondria. Obat kanker diketahui memiliki efek genotoksik karena interaksi dengan asam amino, tetapi khalkon tidak (Sakai *et al.*, 2011). Khalkon atau *E* 1,3-difenilprop-2-en-1-on dapat disintesis melalui kondensasi aldol silang (*Claisen-Schmidt*) yaitu mereaksikan aldehyd aromatik dengan aril keton dalam suasana basa. Pada sintesis turunannya, Syam *et al.*, (2012) telah melakukan berbagai sintesis untuk turunan khalkon dan mendapatkan jumlah rendemen yang berbeda – beda. Kombinasi 4'-metil-asetofenon dengan anisaldehyd dan 4'-metoksiasetofenon dengan 4'-dimetilamino-benzaldehyd memperoleh rendemen hingga 90%. Sementara kombinasi 4'-hidroksiasetofenon dengan anisaldehyd hanya menghasilkan rendemen tidak lebih dari 50%. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan substituen akan mempengaruhi hasil reaksi yang terjadi. Dalam penelitian ini, akan dilakukan sintesis senyawa 2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon dengan metode iradiasi gelombang mikro. Selain itu, dalam penelitian ini juga dilakukan pengkajian tentang pengaruh gugus 4-metoksibenzaldehyd pada sintesis senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon.

METODE PENELITIAN

Bahan

Benzaldehyd p.a, 2'-metoksiasetofenon p.a, 4'-metoksibenzaldehyd p.a, NaOH p.a, Etanol p.a, Kloroform p.a, Etil asetat p.a, Benzena p.a, Heksan p.a, Plat Silika Gel GF 254, Aquadest

Alat

Alat - alat gelas, *Hot Plate*, *Magnetic Stirrer*, *Microwave*, *chamber*, corong Buchner, Lampu

UV₂₅₄, *Melting Point Apparatus*, Spektrometer FTIR, Spektrometer resonansi magnetik inti.

Tahapan Penelitian

Sintesis Senyawa 2-metoksikhalkon

Sebanyak 1 mmol 2'-metoksiasetofenon dimasukkan ke dalam erlenmeyer 25 ml kemudian ditambah 4 ml etanol sambil diaduk. Kemudian ditambah larutan NaOH 60% sebanyak 15 mmol sambil diaduk dengan *Magnetic stirrer*. Selanjutnya, ke dalam campuran dimasukkan benzaldehyd sebanyak 1,1 mmol. Campuran diaduk selama 20 menit kemudian dimasukkan kedalam *microwave* dengan daya 160 W selama 2,5 menit. Endapan yang terbentuk dicuci dengan aquadest hingga netral, lalu disaring dengan corong *buchner* kemudian ditimbang. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali.

Sintesis Senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon

Sebanyak 1 mmol 2'-metoksiasetofenon dimasukkan ke dalam erlenmeyer 25 ml kemudian ditambah 4 ml etanol sambil diaduk. Larutan NaOH 60% sebanyak 15 mmol ditambahkan sambil diaduk dengan *Magnetic stirrer*. Selanjutnya, ke dalam campuran dimasukkan 4-metoksibenzaldehyd sebanyak 1,1 mmol. Campuran diaduk selama 20 menit kemudian dimasukkan kedalam *microwave* dengan daya 160 W selama 2,5 menit. Endapan yang terbentuk dicuci dengan aquadest hingga netral, lalu disaring dengan corong *buchner* kemudian ditimbang. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali.

Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis

Identifikasi Titik Leleh

Senyawa hasil sintesis diambil sejumlah tertentu, digerus halus lalu dimasukkan ke dalam pipa kapiler yang salah satu ujungnya tertutup sampai pipa kapiler terisi zat lebih kurang 3 mm. Pipa kapiler dimasukkan ke dalam alat *Melting Point Apparatus*. Suhu pada saat zat mulai meleleh hingga meleleh sempurna, dicatat dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis

Senyawa hasil sintesis dilarutkan dengan etanol lalu ditotolkan pada plat silika gel F₂₅₄ dengan pembanding 2'-metoksiasetofenon, benzaldehyd, dan 4-metoksibenzaldehyd. Kemudian plat dimasukkan dalam bejana (*chamber*) yang berisi eluen. Identifikasi KLT menggunakan 3 eluen yang berbeda yaitu: heksana : kloroform : etanol (4 : 1 : 1, v/v), heksana : etil asetat (3 : 1, v/v), heksana : etil asetat (9 : 1, v/v) dieluasi hingga batas sisi atas plat. Plat fase diam dikeluarkan dari bejana dan dikeringkan pada udara terbuka. Lalu diamati pada lampu UV₂₅₄ dan dihitung nilai R_f dari tiap noda.

Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi IR

Sejumlah tertentu senyawa hasil sintesis digerus halus dengan serbuk KBr hingga homogen. Campuran serbuk dikempa dengan penekan hidrolis hingga diperoleh pelet yang transparan. Pelet dimasukkan ke dalam spektroskopi inframerah dan diamati bentuk spektrumnya pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} .

Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi Resonansi Magnet Inti Proton (RMI- ^1H)

Sejumlah tertentu senyawa hasil sintesis dilarutkan dalam DMSO kemudian dimasukkan dalam tabung spektroskopi $^1\text{H-NMR}$ dan diamati spektrumnya pada frekuensi 400 MHz.

HASIL DAN PEMBAHASAN**Hasil**

Senyawa 2-metoksikhalkon, berwarna kuning tua, rendemen $5,15 \pm 1,527\%$, titik leleh $>240^\circ\text{C}$, IR 2941 (C-H Ar), 1656 (C=O), 1604 & 1577 (C=C), 979 (C=C *trans*), 1244 (C-O-C), 756 (subs. orto), RMI- ^1H 7,46-7,38 (d, $J=13,54$ Hz, 1H), 7,09-6,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,21-7,13 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 7,43-7,21 (m, 1H), 7,44-7,37 (d, 2H), 7,75-7,62 (m, 2H).

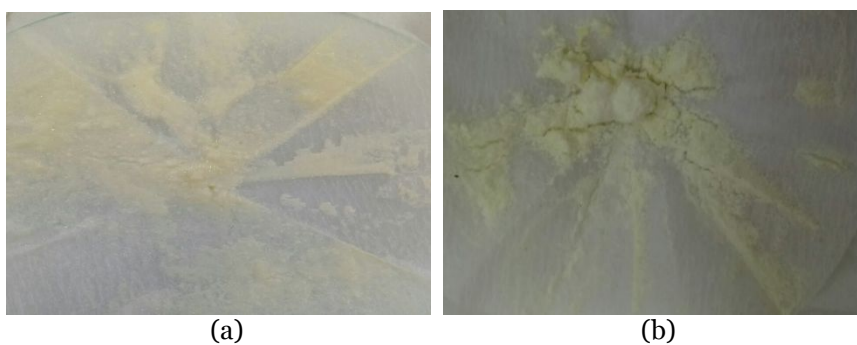
Senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon, berwarna kuning pucat, rendemen $69,69 \pm 0,56\%$, titik leleh $58-60^\circ\text{C}$, IR 3063 (C-H Ar), 1630 (C=O), 1600 & 1512 (C=C), 976 (C=C *trans*), 1259 & 1246 (C-O-C), 748 (subs. orto), 821 (subs. para), RMI- ^1H 7,27-7,18 (d, $J=15,83$ Hz, 1H), 7,49-7,40 (d, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 3,86 (d, 6H), 6,94-6,86 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, $J=15,83$ Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H).

Pembahasan**Sintesis Senyawa 2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon**

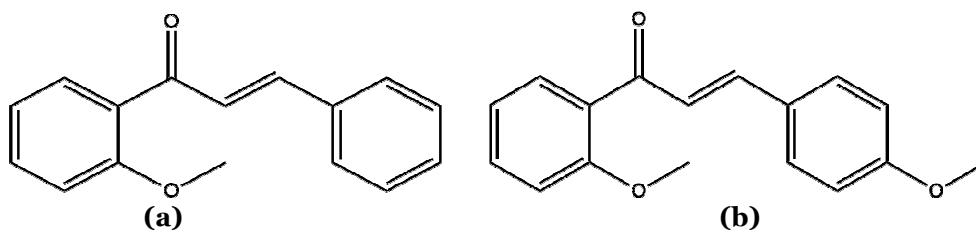
Hasil sintesis senyawa 2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon dapat dilihat pada gambar 2. Kedua senyawa hasil sintesis tidak dapat dimurnikan dengan cara rekristalisasi. Jika senyawa ini dilakukan proses rekristalisasi dan kemudian diuapkan, tidak ada kristal ataupun serbuk yang akan terbentuk. Senyawa hasil sintesis akan berwujud cair saat setelah pelarut menguap sepenuhnya. Hal ini dapat diatasi dengan pelarutan kembali senyawa yang membentuk minyak pada suhu yang tinggi sehingga minyak kembali larut dan biarkan hingga dingin.

Uji Kemurnian Senyawa dengan KLT dan Titik Leleh

Kedua senyawa hasil sintesis memberikan 1 noda pada setiap fase gerak. Dapat disimpulkan senyawa hasil sintesis adalah tunggal. Data penentuan titik leleh menunjukkan senyawa 2-metoksikhalkon memiliki titik leleh yang menyimpang. Dapat disimpulkan bahwa senyawa 2-metoksikhalkon tidak dapat diuji kemurnian dengan penentuan titik leleh. Disebabkan karena senyawa hasil sintesis sudah menjadi senyawa lain (asam benzoat dari benzaldehid bereaksi dengan NaOH menjadi garam benzoat). Senyawa dalam bentuk garam memiliki ikatan ionik yang kuat dan memiliki rentang titik leleh di atas 240°C sehingga senyawa hasil sintesis menunjukkan hasil titik leleh yang menyimpang. Secara organoleptis, ditunjukkan dengan perubahan warna serbuk dari kuning tua menjadi coklat. Berbanding terbalik dengan senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon yang dapat dilakukan uji kemurnian dengan penentuan titik leleh.



Gambar 2. Senyawa (a) 2-metoksikhalkon, (b) 2,4'-dimetoksikhalkon



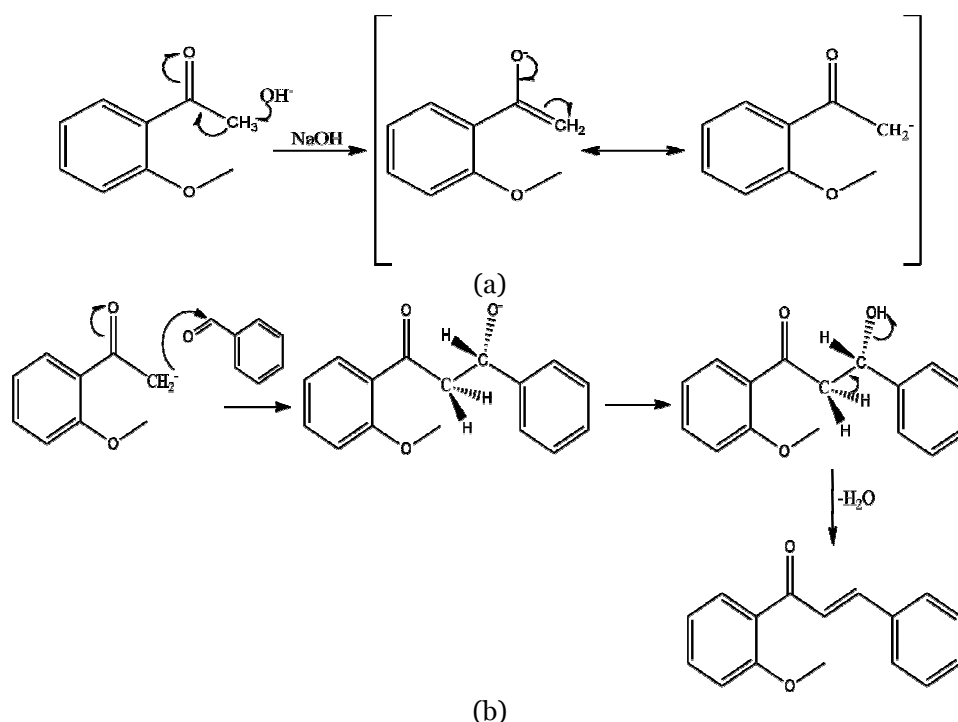
Gambar 3. Struktur Senyawa (a) 2-metoksikhalkon, (b) 2,4'-dimetoksikhalkon

Identifikasi Senyawa dengan Spektroskopi IR dan RMI-H¹

Dari analisa yang dilakukan, struktur senyawa 2-metoksikhalkon menunjukkan ada total 14 atom H. 11 proton merupakan atom H pada cincin aromatis dan ikatan rangkap alkena. Serapan pada bilangan gelombang 2941 cm⁻¹ dan 1604 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan C-H aromatis pada senyawa dan dibuktikan dengan data spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan adanya total 11 atom H pada pergeseran kimia 7,75-6,93 ppm. Serapan pada bilangan gelombang 1656 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus C=O. Senyawa 2-metoksikhalkon memiliki bentuk isomer *trans* yang ditunjukkan pada bilangan gelombang 979 cm⁻¹. Dibuktikan dengan data spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan tetapan kopling sebesar 13,54 Hz pada pergeseran kimia 7,46-7,38 ppm. Serapan pada bilangan gelombang 1244 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan C-O-C (-OCH₃) pada senyawa hasil sintesis dan dibuktikan lebih lanjut dengan data dari spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan puncak pada pergeseran kimia 3,84 ppm dengan total atom H sebanyak 3. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 756 cm⁻¹ yang berarti menunjukkan adanya substituen pada posisi orto.

Pada senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon menunjukkan ada total 16 atom H. 10 proton

merupakan atom H pada cincin aromatis dan ikatan rangkap alkena. Serapan pada bilangan gelombang 3063 cm⁻¹ dan 1600 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan C-H aromatis pada senyawa dan dibuktikan dengan data spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan adanya total 10 atom H pada pergeseran kimia 7,61-6,86. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 1630 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya gugus C=O. Senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon memiliki bentuk isomer *trans* yang ditunjukkan pada bilangan gelombang 976 cm⁻¹. Dibuktikan dengan data spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan tetapan kopling sebesar 15,83 Hz pada pergeseran kimia 7,27-7,18 ppm. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 1259 dan 1246 cm⁻¹ yang berarti menunjukkan adanya dua buah ikatan C-O-C (-OCH₃) pada senyawa hasil sintesis dan dibuktikan lebih lanjut dengan data dari spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan puncak pada pergeseran kimia 3,84 dengan total atom H sebanyak 6. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 748 cm⁻¹ yang berarti menunjukkan adanya substituen pada posisi orto. Sedangkan substituen pada posisi para akan menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 821 cm⁻¹.



Gambar 4. Mekanisme reaksi senyawa 2-metoksikhalkon

Keterangan:

a: Pembentukan ion enolat

b: Adisi nukleofilik pada gugus karbonil

Berdasarkan prosedur kerja hingga identifikasi senyawa, dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa 2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon dengan struktur yang

ditunjukkan pada gambar 3 dan mekanisme reaksi pada gambar 4. Adanya substituen metoksi (-OCH₃) pada posisi para pada benzaldehid dapat meningkatkan kerapatan elektron pada cincin

aromatis. Dengan meningkatnya rapatannya pada cincin aromatis, menyebabkan benzena lebih reaktif sehingga kemampuan membentuk C karbonil positif akan semakin cepat. Serangan nukleofil dari senyawa enolat akan lebih mudah terjadi pada reaksi adisi nukleofilik. Reaksi kondensasi untuk membentuk senyawa 2,4'-dimetoksikhalkon akan lebih mudah terjadi dibanding dengan tidak adanya substituen metoksi (-OCH₃) pada benzaldehid.

DAFTAR PUSTAKA

Go, M. L., Wu, X. and Liu, X.L., 2005, Chalcones: An update on cytotoxic and chemoprotective properties, *Current Medical Chemistry*, 12:483-499.

Kumar, D., Kumar, N.M., Akamatsu, K., Kusaka, E., Harada, H. and Ito, T., 2011, Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents, *Bioorganic and Medical Chemistry Letters*, 20:3916-3919.

Nowakowska, Z., 2007, A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, *European Journal of Medical Chemistry*, 42:125-137.

Patil, C. B., Mahajan, S. K. and Katti, S. A., 2009, Chalcone: A Versatile Molecule, Department of Pharmaceutical Chemistry, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(3):11-22.

KESIMPULAN

2-metoksikhalkon dan 2,4'-dimetoksikhalkon dapat disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dengan rendemen sebesar $5,15 \pm 1,527\%$ dan $69,69 \pm 0,56\%$. Adanya substituen metoksi pada 4-metoksibenzaldehid dapat mempermudah reaksi pembentukan senyawa khalkon

Sakai, T., Eskander, R.N., Guo, Y., Kim, K.J., Mefford, J.,

Hopkins, J., Bhatia, N.N., Zi, X. and Hoang, B.H., 2011, Flavokawain B, a kava chalcone, induces apoptosis in synovial sarcoma cell lines, *Journal of Orthopaedic Research*, 30:1045-1050.

Sivakumar, P.M., Ganesan, S., Veluchamy, P. and Doble, M., 2010, Novel chalcones and 1, 3, 5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives as antibacterial agents, *Chemical Biology and Drug Design*, 76:407-411.

Syam, S., Abdelwahab, S. I., Al-Mamary, M. A. and Mohan, S., 2012, Synthesis of chalcones with anticancer activities, *Molecules*, 17:6179-6195.