

Perbandingan Sintesis antara Senyawa 4'-Nitrokhalkon dan 2,4-Dimetoksi-4'-Nitrokhalkon dengan Bantuan Iradiasi Gelombang Mikro

Ong Cong Shien^{(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 mereaksikan aldehyd aromatik dengan aril keton dalam suasana basa. Dalam penelitian ini, dilakukan sintesis senyawa 4'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. 4'-nitrokhalkon disintesis dari asetofenon dan 4'-nitrobenzaldehyd sedangkan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon disintesis dari 2,4-dimetoksiasetofenon dan 4'-nitrobenzaldehyd. 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 4'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon dapat disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. Rendemen yang dihasilkan senyawa 4'-nitrokhalkon adalah 58,19%, sedangkan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon adalah 19,07%. Pengaruh gugus metoksi (-OCH₃) pada asetofenon mempersulit reaksi pembentukan senyawa khalkon ditinjau dari rendemen hasil sintesis.

Kata kunci: kondensasi *Claisen-Schmidt*, iradiasi gelombang mikro, 4'-nitrokhalkon, 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon, 2,4-dimetoksiasetofenon.

Comparison of Synthesis Between 4-Nitrochalcone and 2,4'-Dimethoxy-4'-Nitrochalcone Compounds with Microwave Irradiation Assistance

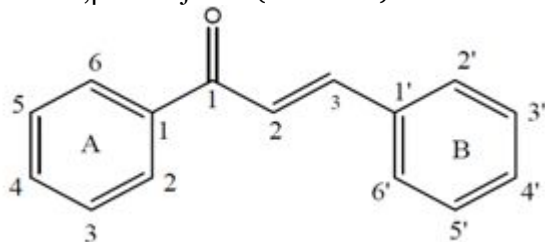
Chalcone (1,3-diphenylprop-2-en-1-one) is a precursor compound of flavonoids that have two aromatic rings connected by three α, β -unsaturated carbons. Chalcone can be synthesized by the base-catalysed crossed aldol condensation (*Claisen-Schmidt*) using the reaction between aromatic aldehyde with aryl ketone. In this research, synthesize of 4-nitrochalcone and 2,4-dimethoxy-4'-nitrochalcone compounds with microwave irradiation assistance had been done. 4-nitrochalcone was synthesized from acetophenone and 4'-nitrobenzaldehyde, while 2,4-dimethoxy-4'-nitrochalcone was synthesized from 2,4-dimethoxyacetophenone and 4'-nitrobenzaldehyde. The purity of the synthesis compounds were shown from the data of melting point and thin layer chromatography. Identification of structure was shown from infrared spectral data and proton nuclear magnetic resonance. From the obtained results, 4-nitrochalcone and 2,4-dimethoxy-4'-nitrochalcone compounds can be synthesized by microwave irradiation assistance. The yield of 4'-nitrochalcone was 58.19%, while 2,4-dimethoxy-4'-nitrochalcone was 19.07%. The effect of methoxy groups (-OCH₃) on acetophenone ease the reaction of the formation of chalcone compounds in terms of yield of the synthesis product.

Keywords: *Claisen-Schmidt condensation*, microwave irradiation, 4'-nitrochalcone, 2,4-dimethoxy-4'-nitrochalcone, 2,4-dimethoxyacetophenone.

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: shienz.ong@gmail.com

PENDAHULUAN

Senyawa flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa hasil alam yang banyak terdapat pada tanaman dan telah banyak dibuktikan mempunyai aktivitas fisiologis sebagai obat. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang ditemukan sebagai metabolit sekunder pada tanaman. Berbagai macam aktivitas farmakologi telah diketahui dimiliki oleh flavonoid, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Mahapatra *et al.*, 2015). 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 dan Katti, 2009)

Khalkon memiliki gugus karbonil α,β tak jenuh ($-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$) yang reaktif. Gugus tersebut menyebabkan khalkon memiliki aktivitas biologis yang bermacam-macam (Jayapal dan Sreedhar, 2010). Aktivitas biologis khalkon dipengaruhi oleh gugus karbonil α , β -tak jenuh dan substituen yang terikat pada kedua cincin aromatik (Kamble *et al.*, 2011). Manfaat biologis khalkon antara lain, antikanker (Xia *et al.*, 2000), antimikroba (Mandge *et al.*, 2007), insektisida (Nalwar *et al.*, 2009) dan antioksidan (Belsare *et al.*, 2010).

Khalkon atau *E* 1,3-difenilprop-2-en-1-on dapat disintesis melalui kondensasi aldol silang (*Claisen-Schmidt*) yaitu mereaksikan aldehid aromatik dengan aril keton dalam suasana basa. Secara umum, senyawa khalkon 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 dan Sreedhar, 2010). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan sintesis senyawa 4'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon dengan metode iradiasi gelombang mikro serta untuk melihat pengaruh gugus 2,4-dimetoksiasetofenon pada sintesis senyawa 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon.

METODE PENELITIAN

Bahan

Asetofenon, 2,4-dimetoksiasetofenon, 4'-nitrobenzaldehid, NaOH, etanol, kloroform, etil asetat, benzena, heksana, diklorometana, plat silika

gel F 254, dan aquadest. Semua pelarut yang digunakan merupakan pelarut p.a.

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 4'-nitrokhalkon

Satu mmol asetofenon dimasukkan ke dalam erlenmeyer 25 ml kemudian ditambah 4 ml etanol sambil diaduk, kemudian ditambah larutan NaOH 10% sebanyak 2,5 M sambil diaduk dengan *magnetic stirrer*. Selanjutnya, ke dalam campuran dimasukkan 4'-nitrobenzaldehid sebanyak 1,1 mmol. Campuran diaduk selama 5 menit kemudian dimasukkan ke dalam *microwave* dengan daya 160 W selama 2 menit. Endapan yang terbentuk dicuci dengan aquadest hingga netral.lalu disaring dengan corong *buchner* lalu di rekristalisasi dan hasilnya ditimbang. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali.

Sintesis Senyawa 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon

Satu mmol 2,4-dimetoksiasetofenon dimasukkan ke dalam erlenmeyer 25 ml kemudian ditambah 4 ml etanol sambil diaduk, kemudian ditambah larutan NaOH 10% sebanyak 2,5 M sambil diaduk dengan *Magnetic stirrer*. Selanjutnya, ke dalam campuran dimasukkan 4'-nitrobenzaldehid sebanyak 1,1 mmol. Campuran diaduk selama 5 menit kemudian dimasukkan ke dalam *microwave* dengan daya 160 W selama 2 menit. Endapan yang terbentuk dicuci dengan aquadest hingga netral lalu disaring dengan corong *buchner* kemudian di rekristalisasi dan hasilnya ditimbang. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali.

Identifikasi Senyawa Hasil Sintesis

Identifikasi Titik Leleh

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

Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis

Senyawa hasil sintesis dilarutkan dengan etanol lalu ditotolkan pada plat silika gel F₂₅₄ dengan pembanding asetofenon, 2,4-dimetoksiasetofenon, dan 4'-nitrobenzaldehid. Plat dimasukkan dalam bejana (*chamber*) yang berisi eluen. Identifikasi KLT menggunakan 3 eluen yang berbeda yaitu: heksana : kloroform (4 : 0,5, v/v), heksana : etil asetat (3 : 1, v/v), heksana : etil

asetat (6 : 1, v/v). Plat dieluasi hingga batas sisi atas plat, lalu plat dikeluarkan dari bejana dan dikeringkan pada udara terbuka. Pengamatan dilakukan pada lampu UV₂₅₄ dan nilai Rf dari tiap noda dihitung

Identifikasi Struktur dengan Spektroskopi IR

Senyawa hasil sintesis diambil dalam jumlah tertentu, lalu digerus halus dengan serbuk KBr hingga homogen. Campuran serbuk dikempa dengan penekan hidrolik 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-H¹)

Senyawa hasil sintesis diambil dalam jumlah tertentu lalu dilarutkan dalam DMSO kemudian dimasukkan dalam tabung spektroskopi ¹H-NMR dan diamati spektrumnya pada frekuensi 400 MHz.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil sintesis senyawa 4'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon dapat dilihat pada gambar 2 hasil tersebut berupa:

- Senyawa 4'-nitrokhalkon, berwarna kristal kuning, rendemen 58,19±1,052%, titik leleh 165,7-166,2°C, IR 3076 (C-H Ar), 1668 (C=O), 1597 & 1444 (C=C Ar), 844 (subs. para), 1514 dan 1334 (NO₂), RMI-H¹ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.27 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 2H), 8.14 – 7.99 (m, 2H), 7.90 – 7.74 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 16.9 Hz, 3H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).
- Senyawa 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon, berwarna kristal kuning, rendemen 19,07±0,63%, titik leleh 184,7-185,2°C, IR 3084 (C-H Ar), 1662 (C=O), 1612 & 1467 (C=C Ar), 1512 dan 1332 (NO₂), 1298 dan 1282 (C-O-C) dan 831 (subs. para), RMI-H¹ NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.29 – 8.20 (m, 2H), 8.06 – 7.96 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 6.58 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.54 – 6.46 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Kedua senyawa hasil sintesis memberikan 1 noda pada setiap fase gerak, sehingga dapat disimpulkan senyawa hasil sintesis adalah murni. Data penentuan titik leleh menunjukkan senyawa 4'-nitrokhalkon memiliki titik leleh 165,7-166,2°C, sedangkan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon 184,7-185,2°C. Secara organoleptis, 4'-nitrokhalkon maupun 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon memiliki warna sama yaitu kristal kuning.

Dari analisa yang dilakukan, struktur senyawa 4'-nitrokhalkon menunjukkan ada total 11 atom H. 9 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. Serapan pada bilangan gelombang 1668 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus C=O. Senyawa 4'-nitrokhalkon memiliki bentuk isomer *trans* yang ditunjukkan data spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan tetapan kopling sebesar 16,90 Hz pada pergeseran kimia 7,69-7,53 ppm. Serapan pada bilangan gelombang 1514 dan 1334 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan (NO₂) pada senyawa hasil sintesis. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 844 cm⁻¹ yang berarti menunjukkan adanya substituen pada posisi para.

Pada senyawa 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon menunjukkan ada total 15 atom H. 7 proton merupakan atom H pada cincin aromatis dan ikatan rangkap alkena. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 1662 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya gugus C=O. Senyawa 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon memiliki bentuk isomer *trans* yang ditunjukkan pada data spektrum RMI-H¹ yang menunjukkan tetapan kopling sebesar 13,26 Hz pada pergeseran kimia 7,70 ppm. Senyawa hasil sintesis memberikan serapan pada bilangan gelombang 1298 dan 1282 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 3,96-3,80 dengan total atom H sebanyak 6. Serapan pada bilangan gelombang 1512 dan 1332 cm⁻¹ menunjukkan adanya ikatan (NO₂) pada senyawa hasil sintesis. Sedangkan substituen pada posisi para akan menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 831 cm⁻¹.

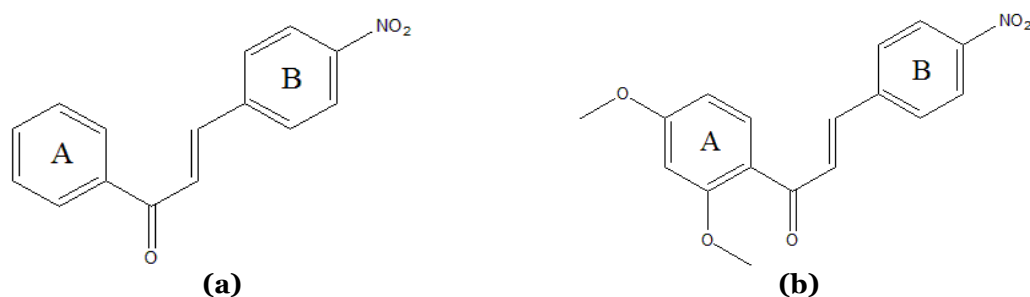
Berdasarkan pada hasil yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan senyawa 4'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon dengan struktur yang ditunjukkan pada gambar 3. dan mekanisme reaksi pada gambar 4. Adanya substituen gugus metoksi (-OCH₃) yang terikat pada cincin aromatik A pada posisi orto memiliki efek sterik atau halangan ruang, karena pada posisi orto gugus metoksi lebih dekat dengan gugus karbonil senyawa khalkon sehingga efek mesomeri positif yang dihasilkan lebih kuat. Adanya pengaruh tersebut dapat menurunkan kerapatan elektron pada atom C aromatik yang terikat pada karbonil, sehingga pengikatan gugus nukleofil sukar terjadi dan akan berpengaruh pada hasil sintesis.

KESIMPULAN

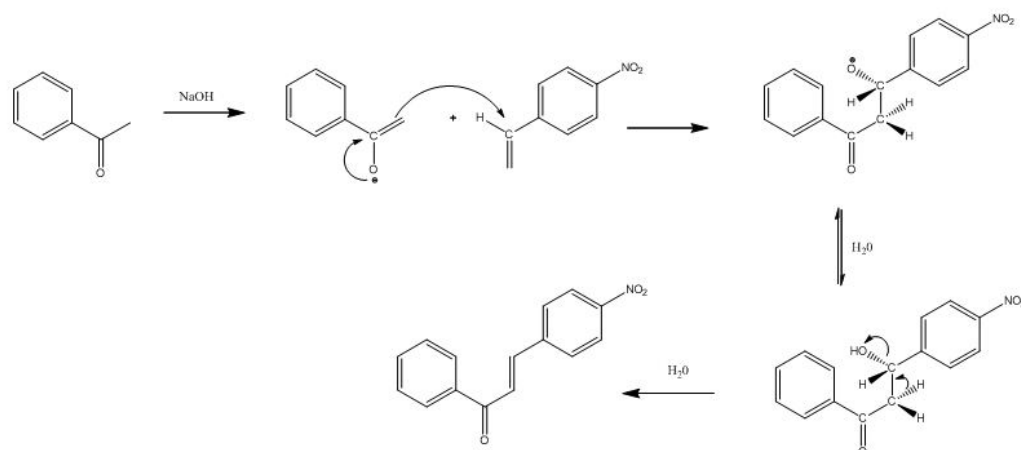
4'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon dapat disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dengan rendemen sebesar 58,19±1,052% dan 19,07±0,63%. Adanya substituen metoksi pada 2,4-dimetoksiasetofenon dapat mempersulit reaksi.



Gambar 2. Senyawa (a) 4'-nitrokhalkon, (b) 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon



Gambar 3. Struktur Senyawa (a) 4'-nitrokhalkon, (b) 2,4-dimetoksi-4'-nitrokhalkon



Gambar 4. Mekanisme reaksi senyawa 4'-nitrokhalkon

DAFTAR PUSTAKA

Belsare, D.P., Pal, S.C., Kazi, A.A., Kankate, R.S., and Vanjari, S.S., 2010, Evaluation of Antioxidant Activity of Chalcones and Flavonoids, *Journal of ChemTech Research*, 2(2): 1080-1089.

Jayapal, M.R., & 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.

Kamble, V.M., Hatnapure, G.D., Keche, A.P., Birajdar, S., Patil, S.G., Tale, R.H., Rodge, A.H., Turkar, S.S., dan Gour, K. 2011. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Methoxylated Chalcones as Antioxidant and Anti-microbial agents. *J.Chem. Pharm. Res.* 3(6):639-648.

Mahapatra, D.K., S.K. Bharti, V. Asati. 2015. Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 98: 106-114.

Mandge, S., Singh, H.P., Gupta D., and Moorthy H.R., 2007, Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives, *Trend Applied Sci. Res.*, 2: 52-56.

Nalwar, Y.S., Sayyed, M. A., Mokle, S.S., Zanwar, P.R., and Vibhute, Y. B., 2009, Synthesis and Insect Antifeedant Activity of Some New Chalcones Against *Phenacoccus solanopsis*, *World J. Chem.*, 4(2): 123-126.

Patil, C. B., Mahajan, S. K. dan Katti, S. A., 2009, Chalcone: A

Versatile Molecule, Department of Pharmaceutical Chemistry, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(3):11-22.

Xia, Y., Yang, Z.Y., Xia, P., Bastow, K. F., Nakanishi, Y., and Lee, K.H., 2000, Antitumor Agents. Part 202: Novel 2'-Amino Chalcones: Design, Synthesis And Biological Evaluation. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 10: 699-701.