

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

Navyanti Firda Putri<sup>a\*</sup>, Ami Soewandi<sup>a</sup>, Tutuk Budiati<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, Indonesia

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan gugus metoksi pada persentase hasil reaksi serta untuk mensintesis senyawa turunan khalkon dari turunan asetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd. Uji kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan dengan uji titik leleh dan kromatografi lapis tipis, sedangkan identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektrofotometri inframerah dan spektrofotometri resonansi magnetik inti ( $H^1$ -RMI). Pada sintesis senyawa terbentuk 3-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-1fenilpropan-1-on dan 3-hidroksi-1-(2,4-dimetoksifenil) propan-1-on. Dari hasil sintesis tersebut, didapatkan rata-rata persentase hasil sintesis 3-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-1fenilpropan-1-on dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro sebesar 60,45% dan 32,36%. Sedangkan, persentase hasil sintesis untuk senyawa 3-hidroksi-1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(2nitrofenil)propan-1-on dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro sebesar 11,51% dan 5,57%. Adanya pengaruh gugus metoksi dapat menurunkan kereaktifan asetofenon.

**Kata kunci:** Khalkon, konvensional, iradiasi gelombang mikro, 2,4dimetoksiasetofenon, 2-nitrobenzaldehyd

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

The purposes of this research were to find out the influence of a methoxy group to the result percentage reaction and synthesize derivatives of chalcone from derivatives of acetophenone and 2-nitrobenzaldehyde. The purity analysis of the synthesized result was determined by melting point assay and thin layer chromatography, while the identification of the structure was determined by spectrophotometry, infrared spectrophotometry and nuclear magnetic resonance ( $H^1$ -NMR). In the synthesis of compounds formed 3-hydroxy-3-(2-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-one and 3-hydroxy-1-(2,4-dimethoxyphenyl)propan-1-on. The synthesis results obtained an average percentage yield synthesis of 3-hydroxy-3-(2-nitrophenyl)-1-phenylpropan-1-on with the conventional method and with the aid of microwave irradiation amounted to 60.45% and 32.36%. The percentage results of the synthesis for compounds 3-hydroxy-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(2-nitrophenyl)propan-1-on with the conventional method and with the aid of microwave irradiation amounted to 11.51% and 5.57%. The influence of methoxy groups can decrease the reactivity of acetophenone.

**Keywords:** Chalcone, conventional, microwave irradiation, 2,4dimethoxyacetophenone, 2-nitrobenzaldehyde

[firdanavy@gmail.com](mailto:firdanavy@gmail.com)

---

\*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: [lisa.soegianto@yahoo.com](mailto:lisa.soegianto@yahoo.com)

---

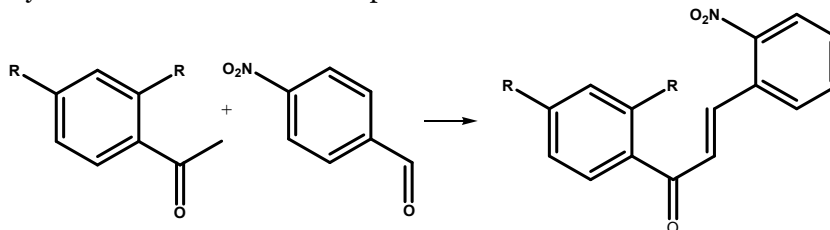
## PENDAHULUAN

Khalkon atau (E)-1,3-difenil-2-propena-1-on merupakan senyawa yang termasuk flavonoid dan banyak diteliti sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antijamur, dan anti kanker (Sreedhar, 2010). Khalkon pertama kali diisolasi dari *Glycyrrhizae inflata* (Yerra, Feng and Tzeng, 2004). Senyawa khalkon di alam sangat terbatas dan hanya ditemukan pada beberapa golongan tumbuhan dalam jumlah yang sedikit. Khalkon yang stabil dari tanaman tidak dapat dipisahkan karena adanya enzim *chalcone sintetase* (CSH) yang segera mengubah khalkon menjadi flavanon (Mandge *et al.*, 2007), sehingga sintesis merupakan alternatif utama untuk mendapatkan khalkon yang merupakan intermediet senyawa flavon dan juga karena potensi aktivitas biologi senyawa ini sangat bermanfaat bagi pengembangan obat, maka perlu adanya upaya pengembangan sintesis senyawa khalkon dan derivatnya.

Sintesis merupakan salah satu cara untuk mendapatkan senyawa baru bagi keperluan manusia, meliputi obat-obatan, bahan pangan, kosmetika, maupun bahan pertanian. Kelebihan obat yang diperoleh dari jalur sintesis adalah senyawa obat tersebut merupakan bahan kimia murni. Selain itu, biasanya obat hasil sintesis lebih ekonomis dan lebih stabil jika dibandingkan dengan obat berbahan alami (Aschenbrenner dan Venable, 2009). Obat yang berasal dari hasil sintesis suatu senyawa dapat memiliki struktur yang identik dengan senyawa bahan alam atau juga dapat berupa struktur kimia yang berbeda, sehingga obat dari senyawa hasil sintesis dapat

memberikan aktivitas biologis yang sama dengan obat yang berasal dari bahan alam, bahkan aktivitas biologisnya dapat ditingkatkan dengan memodifikasi strukturnya. Dengan memodifikasi struktur molekul senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya, maka dapat diperoleh senyawa baru dengan aktivitas yang lebih tinggi, masa kerja yang lebih panjang, lebih selektif, dan lebih stabil (Sacco dan Finklea, 2013).

Senyawa khalkon dapat disintesis dengan melibatkan penggunaan senyawa aldehida aromatis dan senyawa alkil keton atau aril keton sebagai reaktan menghasilkan senyawa  $\alpha,\beta$ -keton tak jenuh dikenal sebagai reaksi *Claisen-Schmidt* (Gambar 1). Mekanisme reaksi kondensasi aldol yaitu didahului dengan adisi aldol dari dua gugus karbonil. Gugus  $H\alpha$  mengalami adisi dengan katalis basa atau asam sehingga dapat membentuk enolat atau enol yang berfungsi sebagai nukleofil. Akibatnya, interaksi dengan gugus karbonil dari molekul aldehid lain menjadi lebih mudah. Nukleofil mengalami reaksi substitusi  $\alpha$  sedangkan elektrofil mengalami adisi elektrofilik (McMurry, 2008). Katalis yang sering digunakan yaitu natrium hidroksida, barium hidroksida, asam klorida, asam sulfat, dan kalium hidroksida. Kondensasi aldol *Claisen-Schmidt* dalam kondisi basa merupakan jalur terpilih untuk sintesis pembentukan senyawa khalkon karena merupakan jalur yang lebih mudah dan praktis untuk sintesis senyawa khalkon. Kondisi basa dipilih karena reaksi akan berjalan lebih stabil, dibandingkan pada suasana asam yang dapat mengalami tautomerisasi keto-enol.



**Gambar 1.** Sintesis senyawa melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt

Keterangan :

Senyawa I :  $R_1 = H, R_2 = H$

Senyawa II :  $R_1 = OCH_3, R_2 = OCH_3$

Sintesis senyawa khalkon dapat dilakukan dengan metode pengadukan, pemanasan, refluks, dan iradiasi microwave. Suzana *et al.* (2013), melakukan sintesis turunan senyawa khalkon secara konvensional dengan pengadukan selama satu jam. Beberapa tahun terakhir ini penggunaan energi iradiasi gelombang mikro dalam reaksi organik sangat populer. Sintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro berbasis *Green Chemistry*, memiliki beberapa keuntungan yaitu penggunaan pelarut yang sedikit, mekanisme pemanasan yang lebih aman sehingga dapat menghindari terjadinya ledakan saat reaksi berlangsung akibat penggunaan substansi-

substansi tertentu, waktu yang dibutuhkan untuk reaksi lebih cepat. Peneliti terdahulu, Shweta, Mehdi and Sehga (2012) melakukan sintesis turunan senyawa khalkon dari bahan awal bifenil asetofenon dan aldehid aromatik secara konvensional dan iradiasi gelombang mikro berdasarkan daya dan waktu, menghasilkan kerangka senyawa khalkon.

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi pada posisi orto dan para pada asetofenon terhadap hasil sintesis 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon melalui metode kondensasi aldol. Adanya gugus metoksi pada posisi orto maupun posisi para akan mempengaruhi reaktivitas cincin aromatis pada

pereaksi 2,4-dimetoksiasetofenon, sehingga mempengaruhi hasil sintesis turunan khalkon tersebut. Selain itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan sintesis dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian ini akan disintesis turunan khalkon dari 2-nitrobenzaldehyd dan turunan asetofenon (asetofenon dan 2,4-dimetoksiasetofenon) dengan katalis basa NaOH.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat gelas yang digunakan dalam laboratorium sintesis, pemanas listrik, pengaduk magnetic, spektrofotometer Shimadzu FTIR-8400S, spektrofotometer resonansi magnetik inti proton (NMR JEOL ECS-400), Electrothermal Melting Point Apparatus B-540.

### Bahan

Asetofenon p.a (Merck, Germany), 2-nitrobenzaldehyd (Merck, Germany), 2,4-dimetoksiasetofenon (Sigma-Aldrich, USA), natrium hidroksida p.a (Merck, Germany), etanol, kloroform, etil asetat, n-heksana, aseton, plat KLT GF254.

### Tahapan Penelitian

#### Sintesis senyawa dengan metode konvensional

Asetofenon tersubstitusi (1 mmol) dan 2-nitrobenzaldehyda (1 mmol) yang terlarut dalam etanol, dicampur dan distirer 10 menit dalam labu reaksi dan NaOH 10% (0,25 mmol) ditambahkan tetes demi tetes. Stirer pada suhu dingin selama satu jam. Campuran kemudian ditambahkan 25 ml air es dingin, produk yang terbentuk kemudian disaring dan dikeringkan. Rekrystalisasi dengan etanol absolut, untuk selanjutnya diuji kemurnian dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang berbeda. Identifikasi dilakukan menggunakan spektroskopi IR dan spektroskopi H<sup>1</sup>-RMI.

#### Sintesis senyawa dengan bantuan iradiasi gelombang mikro

Asetofenon tersubstitusi (1 mmol) dan 2-nitrobenzaldehyda (1 mmol) dilarutkan dalam etanol, stirer 10 menit dalam labu reaksi dan tambahkan tetes demi tetes NaOH 10% (0,25 mmol). Stirer 1 menit untuk menghomogenkan campuran. Campuran kemudian diiradiasi gelombang mikro dengan daya 160 watt selama 2 menit/untuk asetofenon tersubstitusi selama 4 menit, selanjutnya ditambahkan 25 ml air es dingin. Produk yang terbentuk kemudian disaring dan dikeringkan. Rekrystalisasi dengan etanol absolut, untuk selanjutnya diuji kemurnian dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang berbeda. Identifikasi dilakukan menggunakan spektroskopi IR dan spektroskopi H<sup>1</sup>-RMI.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menghasilkan 2 jenis senyawa, yaitu:

### 3-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-on (Senyawa I)

Kristal kuning yang tidak berbau, persentase rendemen dengan metode konvensional 64,70% dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro 34,63%. Rentang titik leleh 106,6-107,6°C. IR (cm<sup>-1</sup>): C sp<sup>2</sup> H (Ar) (3066 cm<sup>-1</sup>), C=C (Ar) (1599, 1446 cm<sup>-1</sup>), C sp<sup>3</sup> H (2914 cm<sup>-1</sup>), -NO<sub>2</sub> (1529 cm<sup>-1</sup>), C=O (1660 cm<sup>-1</sup>), -OH (3508 cm<sup>-1</sup>). H<sup>1</sup>-NMR (δ ppm): 7.96 (ddt, J = 9.8, 7.2, 1.5 Hz, 4H), 7.68 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 5.84 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 17.7, 2.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 17.7, 9.3 Hz, 1H).

### 3-hidroksi-1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(2-nitrofenil)propan-1-on (Senyawa II)

Kristal kuning, persentase rendemen dengan metode konvensional 19,66% dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro 12,20%. Rentang titik leleh 155,4-156,9 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): C sp<sup>2</sup> H (Ar) (3020 cm<sup>-1</sup>), C=C (Ar) (1599, 1460 cm<sup>-1</sup>), C sp<sup>3</sup> H (2970 cm<sup>-1</sup>), -NO<sub>2</sub> (1521 cm<sup>-1</sup>), C=O (1651 cm<sup>-1</sup>), -OH (3462 cm<sup>-1</sup>), C-O-C (1121 cm<sup>-1</sup>). H<sup>1</sup>-NMR (δ ppm): 7.94 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.83 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 3.66 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 18.3, 9.3 Hz, 1H).

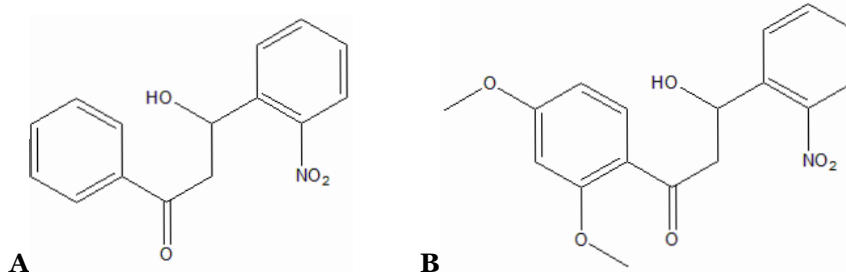
Dari hasil yang diperoleh maka dapat dikatakan bahwa senyawa yang disintesis bukan senyawa turunan khalkon melainkan senyawa lain. Kemungkinan senyawa yang terbentuk adalah senyawa 3-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-on dan 3-hidroksi-1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(2-nitrofenil) propan-1-on (Gambar 2). Terbentuknya senyawa lain tersebut merupakan hasil reaksi kondensasi aldol silang antara turunan asetofenon dan 2'-nitrobenzal-dehid yang belum berhasil terdehidrasi atau melepasnya β-hidroksi untuk membentuk ikatan rangkap α-β keton tak jenuh.

Hal ini disebabkan karena konsentrasi katalis NaOH yang kurang. NaOH dalam reaksi selain berperan untuk pembentukan ion enolat, juga berperan dalam proses eliminasi dengan mekanisme membantu pelepasan β-keto hidroksi untuk membentuk ikatan rangkap α-β keton tak jenuh. Pada reaksi adanya air dan basa berlebih akan menyerang H<sub>α</sub> sehingga mengalami delokalisasi proton dan terjadi pelepasan β-keto hidroksi. Ion OH<sup>-</sup> dari basa akan menarik H<sub>α</sub> yang terdapat pada atom C<sub>α</sub> dan Ion H<sup>+</sup> dari air akan menarik β- keto hidroksi sehingga terbentuk ikatan C=C. Namun, yang terjadi apabila konsentrasi NaOH yang ditambahkan kurang maka reaksi berhenti sampai pada tahap 3 (**a**) dan belum terbentuk ikatan rangkap α-β keton tak jenuh (tahap **3b**), sehingga senyawa turunan

khalkon tidak terbentuk (Clayden *et al.*, 2001) (Gambar 3).

Tetapi, apabila NaOH ditambahkan atau dalam konsentrasi berlebih maka akan memudahkan senyawa tersebut membentuk reaksi lain, reaksi yang dimaksud adalah reaksi Baeyer-Drewsen. Reaksi Baeyer-Drewsen dapat terjadi melalui mekanisme reaksi kondensasi aldol silang antara senyawa aril keton dan aldehid,

dimana bahan awal aldehid yang digunakan dalam reaksi ini yaitu 2-nitrobenzaldehyd. Pada reaksi Baeyer-Drewsen dalam suasana basa berlebih akan mengalami pembentukan  $\beta$ -keto hidroksi kemudian terjadi proses oksidasi-reduksi membentuk diketon yang selanjutnya akan mengalami siklisasi pada gugus nitro, selanjutnya terjadi proses eliminasi gugus asetil (Viesca, 2016).



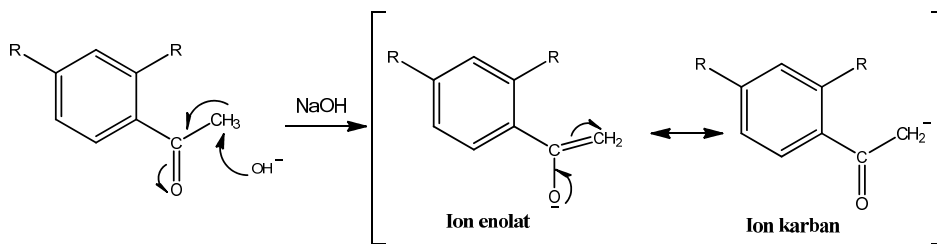
**Gambar 2.** Struktur senyawa yang terbentuk

Keterangan :

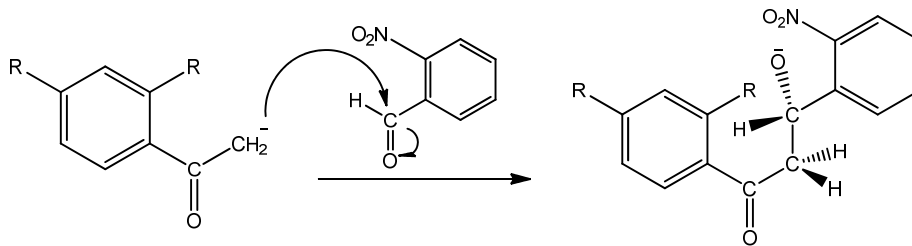
A. Senyawa I = 3-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-on

B. Senyawa II = 3-hidroksi-1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(2-nitrofenil)propan-1-on

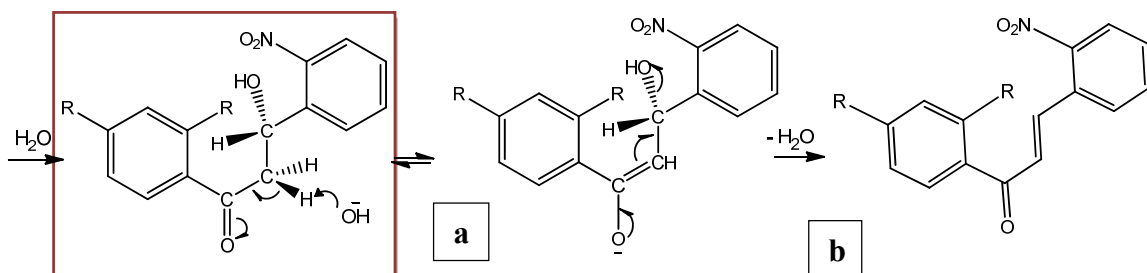
Tahap 1: pembentukan ion enolat



Tahap 2: reaksi adisi nukleofilik



Tahap 3: Reaksi eliminasi



**Gambar 3.** Mekanisme reaksi pembentukan khalkon berdasarkan kondensasi *Claisen-Schmidt*

Dari sintesis yang dilakukan dapat dibandingkan pengaruh gugus metoksi antara

senyawa yang tersubstitusi metoksi dan senyawa yang tidak tersubstitusi metoksi dalam kondisi

sintesis yang sama. Diperoleh hasil rendemen rata-rata dari sintesis senyawa I dengan metode konvensional adalah 64,70% dan rendemen hasil sintesis senyawa II metode konvensional 19,66%. Pengaruh gugus metoksi pada cincin aromatis asetofenon memiliki efek sterik atau halangan ruang, karena pada posisi orto gugus metoksi lebih dekat dengan gugus karbonil senyawa khalkon sehingga menurunkan kereaktifan dari gugus asetofenon dalam tahap reaksi pembentukan ion enolat. Adanya pengaruh tersebut dapat menurunkan kerapatan elektron pada atom C aromatik yang terikat pada karbonil, menyebabkan pengikatan gugus nukleofil sukar terjadi dan akan berpengaruh pada hasil sintesis sehingga rendemen yang dihasilkan oleh senyawa yang tersubstitusi gugus metoksi (-OCH<sub>3</sub>) lebih sedikit dibandingkan senyawa tanpa substituen metoksi. Sedangkan, dalam kondisi sintesis yang berbeda dapat dibandingkan waktu sintesis yang dibutuhkan dalam proses reaksi. Dimana, untuk

pembentukan senyawa I yang tanpa substituen metoksi dapat disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro selama 2 menit dan untuk senyawa II yang tersubstitusi metoksi dapat disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro selama 4 menit.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan bahwa sintesis senyawa I dan II tidak dapat menghasilkan senyawa turunan khalkon melainkan senyawa 3-hidroksi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-on dengan metode konvensional 64,70% dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro 34,63% dan 3-hidroksi-1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(2-nitrofenil)propan-1-on dengan metode konvensional 19,66% dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro 12,20%. Adanya gugus metoksi pada 2,4-dimetoksiasetofenon dapat menurunkan kereaktifan asetofenon pada pembentukan senyawa II.

## DAFTAR PUSTAKA

Aschenbrenner, D.S., and Venable, S.J., 2009, *Drug Therapy in Nursing*, 3<sup>rd</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Clayden, J., Greeves, N. and Warren, S. 2012, *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press, New York.

Mandge, S., Singh, P.H., Gupta, D.S., dan Moorthy, N.H. 2007, Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives, *Trends in Applied Science Res*, 2(1): 52-56.

McMurry, J. 2008, *Organic Chemistry*, 7<sup>th</sup> Edition, Thomson Learning Inc., USA.

Sacco, L.N., dan Finklea, K.M. 2013, Synthetic Drugs: Overview and Issues for Congress, *Congressional Research Service*, USA.

Sreedhar, N.Y. 2010, Synthesis and Characterization of 4-Hydroxy Chalcones Using PEG-400 as a Recyclable Solvent,

*Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(4): 480-483.

Suzana, Melanny Ika .S, Kholis Amalia N., Juni Ekowati, Marcellino Rudyanto, Hadi Poerwono, Tutuk Budiati, 2013, Pengaruh Gugus Metoksi Posisi Orto(o) dan Para(p) pada Benzaldehida Terhadap Sintesis Turunan Khalkon dengan Metode Kondensasi Aldol. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, vol.2 no. 1.

Shweta Sinha, Bikash Medhi, and Rakesh Sehga, 2013, Chalcones as an Emerging Lead Molecule for Antimalarial Therapy, *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, 1: 64-77.

Viesca, S.F., 2016. On the Mechanism of the Baeyer-Drewsen Synthesis of Indigo, *American Journal of Chemistry*, 6, 18-22.

Yerra, K.R., Fang, S., and Tzeng, Y.M. 2004, Synthesis of 2-Oxygenated Chalcones, *Bioorg. Medicine Chemistry*, 12: 2679-2686.