

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS SENYAWA 1-(2,4-DIKLOROFENIL)-3-(3,4-DIMETOKSIFENIL)PROPENON

Husnul Khatimah¹, Agung Rahmadani^{1,2}, M.Arifuddin¹, Rolan Rusli^{1,2*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur

²Kelompok Bidang Ilmu Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email: rolan@farmasi.unmul.ac.id

Artikel diterima: 9 Januari 2019; Disetujui: 20 Maret 2019

ABSTRAK

Senyawa kalkon memiliki berbagai aktivitas seperti sitotoksik, antioksidan, dan antibakteri. Sintesis menjadi cara yang tepat untuk mendapatkan kalkon karena dapat menghasilkan rendemen dengan jumlah besar dan dapat dilakukan variasi struktur sesuai dengan yang dikehendaki. Senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon disintesis dengan metode konvensional selama 6 jam menggunakan katalis NaOH 40% diperoleh rendemen 90,87%. Pengujian toksisitas senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon dilakukan dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Hasil pengujian menunjukkan bahwa senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon memiliki nilai toksisitas LC₅₀ 613,05 ppm.

Kata kunci: 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon, kalkon, uji toksisitas

ABSTRACT

Chalcone has been widely reported to have various activities such as cytotoxic, antioxidant, antibacterial, and others. Synthesis becomes the right way to get chalcone because it can produce much yield of chalcone and can be varied in accordance with the desired structure. The compound of 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propenone was synthesized by conventional method for 6 hours using a 40% NaOH catalyst with a yield of 90.87%. The toxicity test of 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanone was done by Brine Shrimp Lethality Test method (BSLT). The results of the test showed that the 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propenone has toxicity value LC₅₀ 613.05 ppm.

Keywords: *1-(2,4-dichlorophenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propenone, toxicity test, chalcone*

PENDAHULUAN

Kalkon secara alami terdapat pada beberapa jenis tumbuhan di alam

yang berperan sebagai senyawa prekursor untuk biosintesis flavonoid dan pirazolina (Patil, C. B. dkk.,

2009). Senyawa kalkon juga berguna dalam sintesis berbagai macam senyawa heterosiklik seperti isokazol, quinolinon, thiadiazin, benzofuranon, benzodiazepin dan lain sebagainya (Jayapal, M. dkk., 2010).

Pemanfaatan senyawa kalkon yang ditemukan melalui isolasi dan sintesis telah banyak diaplikasikan di bidang farmasi, hal ini dikarenakan kalkon memiliki berbagai aktivitas seperti aktivitas sitotoksik, antimikroba, antioksidan, dan lain sebagainya (Jayapal, M. dkk., 2010). Kalkon juga berperan sebagai senyawa intermediet dalam beberapa reaksi adisi nukleofilik (Sarda, S. dkk., 2009).

Kalkon dapat diperoleh dengan cara mengisolasi suatu tumbuhan, namun untuk memperoleh senyawa kalkon tersebut terdapat keterbatasan diantaranya jumlahnya yang sangat terbatas dibandingkan dengan senyawa flavanoid lain. Menurut (Gaikwad, K. V. dkk., 2010), kalkon sangat susah diisolasi dari tanaman karena adanya enzim kalkon sintetase (CSH) yang dengan mudah mengubah kalkon menjadi flavanon. Kalkon yang terdapat dalam tumbuh-

tumbuhan biasanya memiliki variasi struktur relatif terbatas.

Oleh karena itu, sintesis merupakan upaya untuk mendapatkan senyawa kalkon dan turunannya dengan struktur sesuai dengan yang dikehendaki. Modifikasi struktur pada cincin aromatik A dan B dari senyawa kalkon diharapkan menghasilkan senyawa yang memiliki aktivitas yang baik. Modifikasi struktur pada cincin aromatik A dan B dapat dilakukan dengan penambahan gugus seperti gugus halogen atau metoksi. Pada penelitian ini dilaporkan sintesis senyawa kalkon dengan penambahan gugus halogen pada cincin aromatik A dan gugus metoksi pada cincin aromatik B.

METODE PENELITIAN

Sintesis senyawa kalkon

5 mmol 2',4'-dikloroasetofenon dilarutkan dengan etanol absolut lalu dimasukkan dalam labu bulat kemudian ditambahkan 5 mL NaOH 40%, dan 5 mmol veratraldehid yang telah dilarutkan dengan etanol absolut. Campuran diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 6 jam, reaksi dikontrol dengan KLT. Setelah terbentuk noda

yang diduga noda tersebut adalah senyawa murni dari kalkon yang diinginkan, selanjutnya campuran didinginkan dalam wadah berisi es. Kemudian ditambahkan HCl 10% setetes demi tetes hingga terbentuk padatan kristal. Penambahan HCl 10% dihentikan saat larutan mencapai pH 7. Selanjutnya padatan tersebut disaring dan dicuci dengan aquades dingin. Produk yang terbentuk dikeringkan dalam desikator vakum selama 24 jam dan dianalisis menggunakan FTIR, GC-MS, dan spektrofotometer NMR.

Uji Toksisitas

Disiapkan vial uji yang telah dikalibrasi dengan volume 10 mL. Mula-mula dibuat larutan induk 2000 ppm dengan cara menimbang 0,2 gram senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon lalu dilarutkan dengan air laut dan tween 80. Selanjutnya dibuat larutan seri pengenceran dengan konsentrasi 200 ppm, 400 ppm, 600 ppm, 800 ppm, dan 1000 ppm dengan 5 kali replikasi. Dibuat juga larutan kontrol yang berisi air laut dan tween 80. Dimasukkan 10 ekor larva udang ke masing-masing vial larutan uji dan kontrol, kemudian ditambahkan air laut hingga tanda

batas kalibrasi. Diamati kematian larva udang setelah 24 jam. Data hasil pengujian dihitung nilai LC₅₀ dengan analisis *Reed and Muench*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon dilakukan melalui reaksi Claisen-Schmidt dengan mereaksikan 2',4'-dikloroasetofenon dan veratraldehid dengan menggunakan katalis NaOH 40%. Reaksi claisen-schmidt adalah reaksi antara keton aromatik dan aldehyd aromatik, mula-mula terbentuk ion enolat dari keton aromatik dengan adanya katalis basa yang selanjutnya ion enolat tersebut bereaksi dengan gugus karbonil aldehyda membentuk senyawa β -hidroksi keton yang selanjutnya mengalami pelepasan molekul air dan akhirnya terbentuk senyawa α,β -keton tak jenuh. Metode sintesis yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pengadukan dengan stirrer. Hasil sintesis senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon diperoleh kristal kuning dengan rendemen sebesar 90,87%. Profil KLT

dari senyawa hasil sintesis yaitu didapatkan nilai Rf sebesar 0,45 berbeda dengan nilai Rf bahan dasar 2',4'-dikloroasetofenon yaitu 0,375 dan veratraldehida sebesar 0,82, dari profil klt ini dapat disimpulkan bahwa telah terbentuk senyawa baru dan diduga senyawa tersebut adalah senyawa kalkon. Dugaan tersebut dikuatkan dengan karakterisasi senyawa hasil sintesis dengan spektroskopi IR, spektroskopi massa, dan spektroskopi NMR.

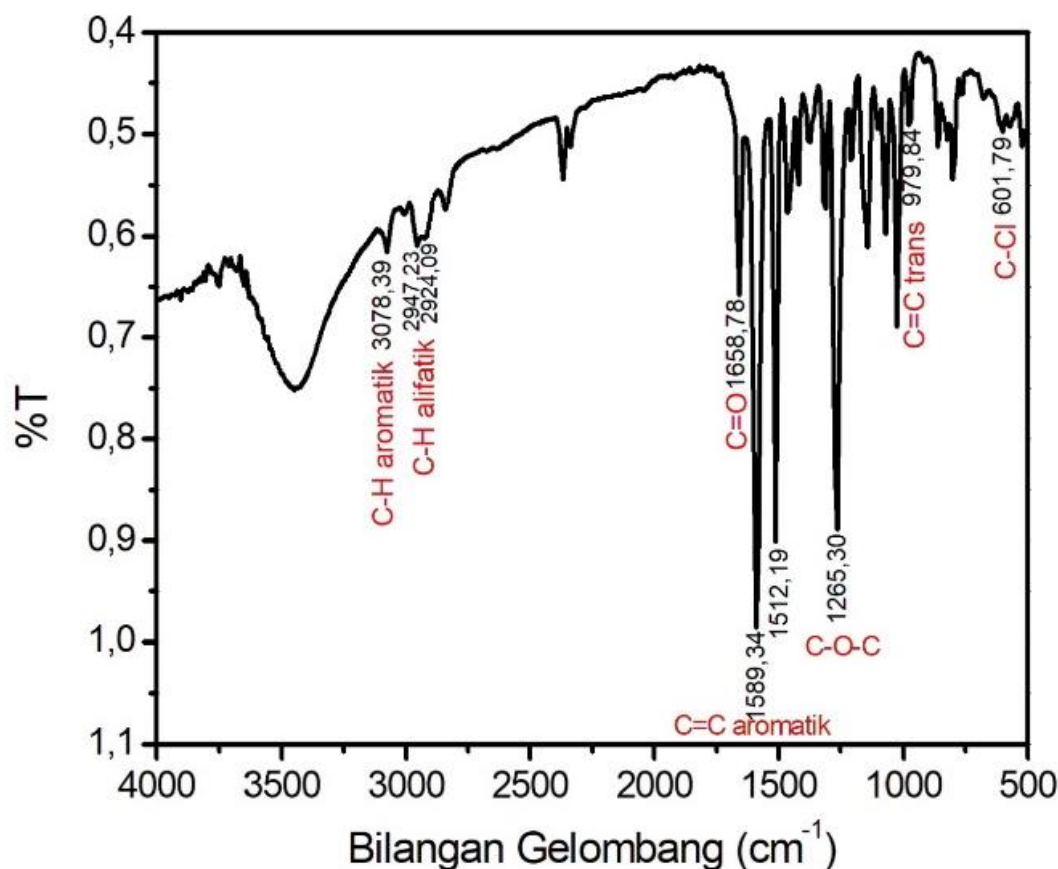
Hasil spektrum IR dapat dilihat pada gambar 1 yang menunjukkan adanya vibrasi ikatan C-Cl pada bilangan gelombang $601,79\text{ cm}^{-1}$, C=C trans pada $979,84\text{ cm}^{-1}$, C-O pada $1265,30\text{ cm}^{-1}$, C=C aromatik pada $1589,34\text{ cm}^{-1}$, C=O pada $1658,78\text{ cm}^{-1}$, C-H alifatik pada $2947,23\text{ cm}^{-1}$, dan C-H aromatik pada $3078,39\text{ cm}^{-1}$.

Hasil spektrum massa dapat dilihat pada gambar 2. Spektrum menunjukkan puncak pada m/z 337 yang sesuai dengan berat molekul dari senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon.

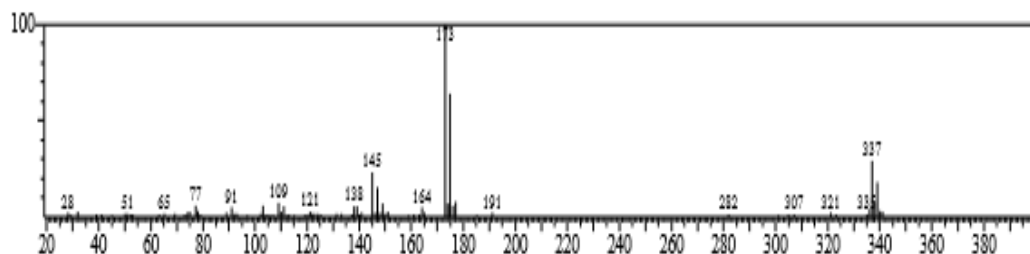
Hasil spektrum H-NMR dapat dilihat pada tabel 1 yang menunjukkan adanya 10 sinyal dengan jumlah proton 14 yang sesuai dengan jumlah proton senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon.

Sinyal-sinyal tersebut pada pergeseran kimia (δ) 7,46 ppm (d: 8,5); 7,39 ppm (d: 2,5: 1H); 7,34 ppm (dd: 8:2 : 1H); 7,32 ppm (d: 16: 1H); 7,08 ppm (dd: 8,25; 2,5: 1H); 7,02 ppm (d: 2,5: 1H); 6,91 ppm (d: 16: 1H); 6,81 ppm (d: 8: 1H); 3,851 ppm (s: 3H); dan 3,847 ppm (s: 3H).

Hasil spektrum C-NMR dapat dilihat pada tabel 1 yang menunjukkan adanya 17 sinyal yang berarti ada 17 atom C pada senyawa hasil sintesis yang sesuai dengan jumlah atom C pada senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon. Sinyal-sinyal tersebut diantaranya pada pergeseran kimia (δ) 55,950 ppm dan 56,046 yang menunjukkan sinyal dari atom C metoksi, 14 sinyal pada δ 110-150 ppm menunjukkan sinyal dari atom C=C, dan pada δ 192,67 ppm menunjukkan sinyal dari C=O.



Gambar 1. Spektrum IR senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon



Gambar 2. Spektrum MS senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon

Uji toksisitas senyawa dilakukan dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Metode ini digunakan sebagai skrining awal pencarian senyawa yang berpotensi sebagai antikanker. Hasil uji toksisitas senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon dapat dilihat

pada tabel 2. Berdasarkan analisis *Reed and Muench* maka didapatkan nilai LC_{50} senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon sebesar 613,05 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa kalkon hasil sintesis ini tidak berpotensi

sebagai senyawa antikanker (Anderson, J. dkk., 1991).

KESIMPULAN

Senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon telah berhasil disintesis dengan bahan dasar 2',4'-dikloroasetofenon dan veratraldehida dengan metode

pengadukan dengan bantuan *magnetic stirrer* menggunakan katalis NaOH dan diperoleh rendemen sebesar 90,87%. Senyawa ini memiliki nilai LC₅₀ sebesar 613,05 ppm yang berarti senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon tidak berpotensi sebagai senyawa antikanker.

Tabel 1. Hasil analisis spektrum ¹H-NMR dan ¹³C-NMR senyawa 1-(2,4-diklorofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propenon

Posisi	Pergeseran kimia δ H-NMR (ppm)	Pergeseran kimia δ C-NMR (ppm)
1	-	127,268
2	7,02 d (J= 2,5 Hz)	111,305
3	-	151,927
4	-	149,326
5	7,46 d (J= 8,5 Hz)	110,038
6	7,08 dd (J= 8,25 Hz ; 2,5 Hz)	123,956
1'	-	132,259
2'	-	137,702
3'	7,39 d (J= 2,5 Hz)	127,374
4'	-	136,617
5'	7,34 dd (J= 8 Hz ; 2,5 Hz)	130,205
6'	6,81 d (J= 8 Hz)	130,301
α	7,32 d (J= 16 Hz)	123,678
β	6,91 d (J= 16 Hz)	147,070
C=O	-	192,673
4-O-CH ₃	3,847 s	55,950
3-O-CH ₃	3,851 s	55,046

Tabel 2. Hasil Analisis Reed and Muench

Konsentrasi (ppm)	Log Konsentrasi	Jumlah		Terakumulasi		Rasio x/(x+y)	Mortalitas (%)	LC ₅₀
		Mati	Hidup	Mati (x)	Hidup (y)			
200	2,30	8	42	8	129	0,058	5,8	613,05 ppm
400	2,60	13	37	21	87	0,194	19,4	
600	2,78	26	24	47	50	0,484	48,4	
800	2,90	31	19	78	26	0,75	75	
1000	3	43	7	121	7	0,945	94,5	

DAFTAR PUSTAKA

Anderson, J., Goetz, C., Mc Laughlin, J. (1991): A blind comparison of simple bench-top bioassay and human tumour cell

cytotoxicities as antitumour prescreens in natural product chemistry, *Elsevier Amsterdam*, Gaikwad, K. V., Gaikwad, S. V., Jadhav, S. B., Rathod, S. D.

- (2010): Synthesis of some novel chalcones of phthalimidoester possessing good anti-inflammatory and antimicrobial activity, *Indian Journal of Chemistry -Section B*, **49**, 131-136.
- Jayapal, M., Prasad, K. S., Sreedhar, N. (2010): Synthesis and characterization of 2, 5-dihydroxy substituted chalcones using $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$, *International Journal of Pharma Bio Sciences*, **1**, 361-366.
- Patil, C. B., Mahajan, S., Katti, S. A. (2009): Chalcone: A versatile molecule, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **1**, 11.
- Sarda, S., Jadhav, W., Bhusare, S., Wasmatkar, S., Dake, S., Pawar, R. (2009): Solvent-free NaOH- Al_2O_3 supported synthesis of 1, 3-diaryl-2-propene-1-ones, *International Journal of ChemTech Research*, **1**, 265-269.