

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Khalkon atau (E)-1,3-difenil-2-propen-1-on merupakan senyawa yang termasuk flavonoid dan banyak diteliti sebagai therapeutic, yaitu antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antijamur, dan anti kanker (Sreedhar, 2010). Bahkan disebutkan bahwa senyawa khalkon memiliki indeks terapi luas, khalkon dianggap sebagai *the new era of medicines* dalam kapasitasnya sebagai antitumor, antibakterial, dan antiinflamasi (Afzal *et al.*, 2008). Aktivitas biologis sebagai antikanker, antibakteri secara garis besar tergantung pada jumlah dan posisi gugus hidroksi, metoksi dan gugus lain pada cincin A dan B. Hidroksikhalkon merupakan sinton utama untuk sintesis sejumlah flavonoid, seperti flavon, isoflavon, flavanon dan flavonol. Senyawa ini memiliki sistem 1,3-diaril-1-on yang dipercaya sebagai farmakofor khalkon, seperti antikanker (Xia *et al.*, 2000), beberapa khalkon yang dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan antara lain 2'-hidroksi-2,4-dimetoksikhalkon dan 4'-hidroksikhalkon (Oyedapo *et al.*, 2008).

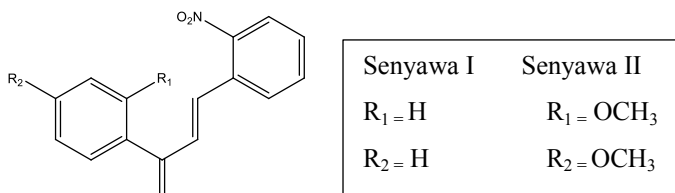
Pada penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa khalkon yang mengandung gugus metoksi berpotensi sangat baik sebagai antikanker. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Ritriani (2011). Ritriani berhasil mensintesis 12 senyawa analog khalkon yang mengandung gugus metoksi dan halogen. Beberapa analog khalkon tersebut mengandung satu gugus halogen pada cincin aromatik A dan dua gugus metoksi pada cincin aromatik B. Aktivitas toksisitas yang diperoleh dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa analog khalkon tersebut berpotensi sebagai antikanker.

Khalkon pertama kali diisolasi dari *Glycyrrhizae inflata* (Yerra *et al.*, 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).

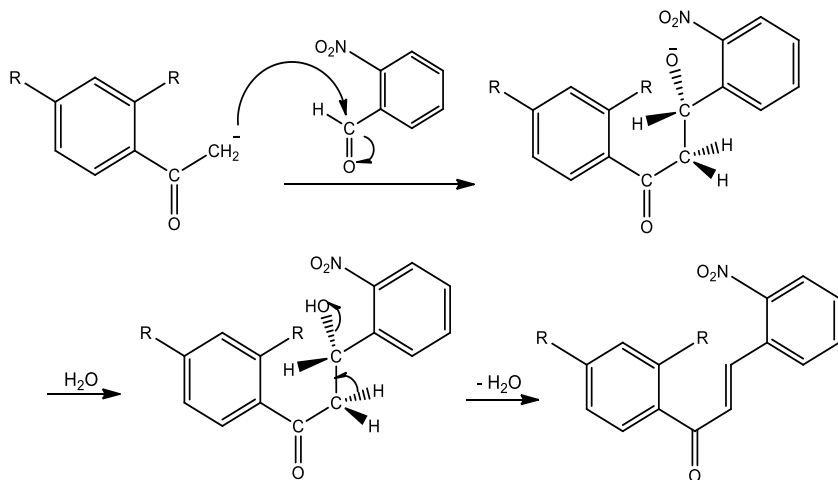
Khalkon dapat disintesis melalui kondensasi *Claisen-Schmidt* yaitu dengan mereaksikan aldehid aromatik dengan aril keton dalam suasana basa atau asam membentuk α,β -keton tak jenuh, diikuti dengan proses dehidrasi

(Harborne dan Mabry, 1982). Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis 2'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon, dengan bahan awal dari asetofenon yang direaksikan dengan 2-nitrobenzaldehyd dan 2,4-dimetoksiasetofenon yang direaksikan dengan 2-nitrobenzaldehyd menggunakan basa natrium hidroksida (NaOH) melalui reaksi *Claisen-Schmidt*. Struktur senyawa turunan khalkon yang akan disintesis dapat ditunjukkan pada **Gambar 1.1**.



Gambar 1.1 Senyawa turunan khalkon yang akan disintesis (Andersen and Markham, 2006).

Reaksi *Claisen-Schmidt* ini melibatkan ion enolat dari senyawa keton yang bertindak sebagai nukleofil untuk menyerang karbon karbonil senyawa aldehida aromatis menghasilkan senyawa β -hidroksi keton yang selanjutnya mengalami dehidrasi menghasilkan senyawa α,β -keton tak jenuh (Bruice, 2007). Mekanisme reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* dapat dilihat pada **Gambar 1.2**. Pada dasarnya reaksi untuk sintesis pembentukan khalkon dapat dengan beberapa cara yaitu reaksi kondensasi *Knovenagel* yang dilanjutkan dengan asilasi *Friedel-Crafts*, kondensasi *Claisen-Schmidt*, reaksi *Wittig*, kopleng *Suzuki*, tata ulang *Fries*.



Gambar 1.2 Mekanisme reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* pembentukan khalkon (Clayden *et al.*, 2001).

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. Benzaldehid yang tidak mempunyai atom H α pada kondisi basa akan memungkinkan juga terjadinya reaksi *Cannizaro*. Oleh karena itu, perlu dicari metode yang tepat untuk memperoleh hasil sintesis yang optimum.

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 *et al.* (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. Guna membandingkan hasil sintesis turunan senyawa khalkon, maka dalam penelitian ini dilakukan berdasarkan kedua metode tersebut, yaitu sintesis dengan metode konvensional (pengadukan) dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. Sintesis senyawa 2'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon dilakukan dengan kondisi yang sama guna membandingkan persentase hasil sintesisnya, dengan demikian dapat diketahui pengaruh gugus metoksi terhadap persen hasil sintesis senyawa khalkon.

Substituen gugus metoksi (-OCH₃) yang terikat pada cincin aromatik A tidak memiliki efek induksi karena pusat reaksi ada pada cincin aromatik B yaitu benzaldehid. Namun, gugus metoksi pada cincin aromatik A memiliki efek sterik atau halangan ruang. Posisi gugus metoksi yang lebih dekat dengan gugus karbonil senyawa khalkon menyebabkan penyerangan nukleofil menjadi sukar. Selain itu, 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 (Novianti *et al.*, 2013).

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah reaksi dari asetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd dapat menghasilkan senyawa 2'-nitrokhalkon melalui metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro serta berapa persentase perbandingan hasil rendemennya ?
- 1.2.2. Apakah reaksi dari 2,4-dimetoksiasetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd dapat menghasilkan senyawa 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon melalui metode konvensional serta dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dan berapa persentase perbandingan hasil rendemennya ?
- 1.2.3. Bagaimana pengaruh gugus metoksi pada 2,4-dimetoksiasetofenon terhadap kereaktifan asetofenon bila ditinjau dari hasil reaksi?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Menentukan senyawa yang terbentuk dari hasil sintesis antara senyawa asetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.2. Menentukan senyawa yang terbentuk dari hasil sintesis antara senyawa 2,4-dimetoksiasetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro
- 1.3.3. Menentukan pengaruh gugus metoksi pada 2,4-dimetoksiasetofenon terhadap kereaktifan asetofenon ditinjau dari hasil reaksi.

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1. Reaksi antara asetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd dapat menghasilkan senyawa 2'-nitrokhalkon dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradisi gelombang mikro.
- 1.4.2. Reaksi antara 2,4-dimetoksiasetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd dapat menghasilkan senyawa 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradisi gelombang mikro.
- 1.4.3. Substituen metoksi pada 2,4-dimetoksiasetofenon dapat menurunkan kereaktifan asetofenon pada pembentukan senyawa 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah diperoleh informasi sintesis senyawa 2'-nitrokhalkon dan 2,4-dimetoksi-2'-nitrokhalkon yang disintesis secara konvensional dan dengan bantuan iradisi gelombang mikro.