

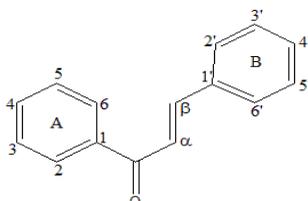
BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Senyawa khalkon ($C_{15}H_{12}O$) atau benziliena asetofenon atau *E*-1,3-difenilprop-2-en-1-on, merupakan senyawa golongan flavonoid yang ditemukan dalam tanaman buah dan sayur. Khalkon mempunyai kerangka karbon (C6-C3-C6) (Patil *et al.*, 2009). Senyawa khalkon merupakan prekursor dari senyawa flavonoid dan isoflavonoid (Kishor *et al.*, 2010). Senyawa khalkon juga sebagai prekursor dalam sintesis senyawa heterosiklis yang berperan dalam aktivitas biologis seperti benzodiazepin, pirazolin, dan flavon (Rahman, 2011).

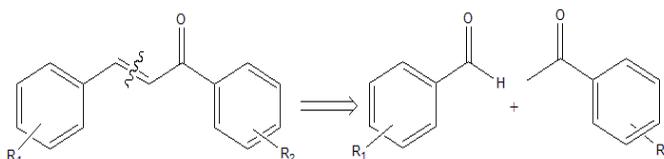
Khalkon mengandung dua cincin aromatis (A dan B) yang dihubungkan oleh 3 atom karbon rantai terbuka dari sistem karbonil α,β -tak jenuh sehingga dikenal dengan nama IUPAC *E*-1,3-difenilprop-2-en-1-on (Patil *et al.*, 2009) seperti pada gambar 1.1. Pada cincin A biasanya terdapat gugus etil, metil atau gugus alkil yang dapat meningkatkan aktivitas. Cincin B biasanya mengandung gugus-gugus hidrofob seperti halogen, nitro dan siano yang juga dapat meningkatkan aktivitas. Ikatan rangkap pada khalkon juga memegang peranan penting dalam aktivitas, tetapi modifikasi dari ikatan ini tidak memberikan banyak pengaruh terhadap perubahan aktivitas (Belsare *et al.*, 2010; Shailendra *et al.*, 2007).



Gambar 1.1 Struktur khalkon

Senyawa khalkon dan turunannya memiliki berbagai aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antitumor (Echeverria *et al.*, 2009), antioksidan (Zhang *et al.*, 2014), antikanker (Suwita, 2012), antibakteri (Dragana, 2014), antimalaria (Suwito *et al.*, 2012), antiinflamasi (Abraham, 2013), antiandrogen (Kishor *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2012), anti tuberkulosis (Ventura, 2015), antifungi (Bag *et al.*, 2009).

Khalkon sukar diisolasi dari tanaman karena memiliki enzim khalkonsintetase (CSH) yang dengan mudah dapat merubah khalkon menjadi flavanon. Keterbatasan tumbuhan dalam memproduksi senyawa metabolit sekunder khususnya golongan flavonoid menyebabkan ketersediaan kelompok senyawa khalkon di alam sangat kecil. Senyawa khalkon lebih banyak diproduksi melalui proses sintesis, yang mana jalur sintesisnya dirancang melalui analisis retrosintesis (Kishor *et al.*, 2010) seperti pada gambar 1.2.



Gambar 1.2 Skema analisa retrosintesis senyawa khalkon

Ada beberapa cara untuk mensintesis senyawa khalkon antara lain kondensasi aldol silang atau lebih dikenal dengan kondensasi *Claisen-Schmidt* (Eryanti *et al.*, 2010), metode *Suzuki Coupling Reaction* (Selepe *et al.*, 2013), penataan ulang Fries (Ismiyarto *et al.*, 2002), *carbonylative Heck coupling* (Dyrager, 2012), metode asilasi Friedel-Crafts (Bukhari *et al.*, 2012). Dari beberapa metode tersebut, metode kondensasi *Claisen-Schmidt* merupakan metode yang paling sering digunakan karena reaksinya sederhana, bahan bakunya mudah didapat dan ramah lingkungan (Eryanti *et al.*, 2010; Bukhari *et al.*, 2012). Oleh karena itu pada penelitian ini dipilih

metode kondensasi aldol silang atau kondensasi *Claisen-Schmidt*. Sintesis turunan khalkon melalui kondensasi *Claisen-Schmidt* sebelumnya pernah dilakukan oleh Eryanti *et al* (2010).

Metode sintesis relatif mampu memproduksi senyawa dalam kuantitas yang tinggi. Analisis retrosintesis pada struktur *E*-1,3-difenil-2-propen-1-on diawali dengan interkonversi gugus fungsi yang menghasilkan senyawa β -hiroksikarbonil (aldol). Diskoneksi ikatan α,β -jenuh dari β -hiroksikarbonil menghasilkan sinton-sinton yang ekuivalen dengan asetofenon dan benzaldehida. Reaksi kondensasi aldol silang yang melibatkan penggunaan senyawa aldehida aromatik dan senyawa alkil keton atau aril keton sebagai reaktannya dengan katalis asam atau basa diikuti reaksi dehidrasi aldol dikenal sebagai kondensasi Claisen Schmidt (Rahman *et al.*, 2012; Patil *et al.*, 2009). Reaksi *Claisen-Schmidt* melibatkan ion enolat dari senyawa keton yang bertindak sebagai nukleofil untuk menyerang karbon karbonil senyawa aldehida aromatik menghasilkan senyawa hidroksi keton, yang selanjutnya mengalami dehidrasi menghasilkan senyawa keton tak jenuh. (Eryanti *et al.*, 2010).

Kondensasi aldol silang (*Claisen-Schmidt*) dapat dilakukan melalui dua macam cara yaitu pembentukan enol dan pembentukan enolat. Proses pembentukan enol dilakukan dengan menggunakan katalis asam, sedangkan pembentukan enolat dilakukan dengan menggunakan katalis basa. Sardjiman (2000), melakukan kondensasi aldol silang dengan bahan dasar yang memiliki substituen hidroksi menggunakan katalis asam klorida. Selain itu asam sulfat juga dapat digunakan untuk reaksi kondensasi aldol silang melalui mekanisme enol (Pudjono *et al.*, 2008). Selain katalis asam, katalis basa juga pernah digunakan untuk melakukan kondensasi aldol silang (Sri Handayani *et al.*, 2010).

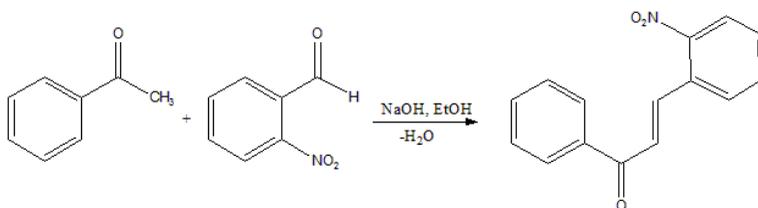
Suatu katalis diperlukan untuk mempercepat laju reaksi kondensasi aldol silang. Katalis basa lebih efektif dibandingkan dengan katalis asam karena dalam suasana asam senyawa karbonil mengikuti mekanisme enol dan tidak stabil. Katalis basa yang digunakan dalam reaksi ini adalah basa kuat yaitu natrium hidroksida (NaOH). Katalis basa ini membantu terbentuknya ion enolat dari senyawa keton aromatik yaitu asetofenon (Budimarwanti, 2010).

Berbagai metode inovatif dirancang untuk meningkatkan reaksi kimia. Salah satunya yaitu dengan menggunakan gelombang mikro. Penggunaan gelombang mikro memiliki keunggulan dibanding teknik pemanasan secara konvensional yaitu untuk meningkatkan kecepatan reaksi kimia sehingga waktu reaksi lebih singkat dibanding metode konvensional (Bhuiyan, *et al.*, 2011; Srivastava, 2008). Sintesis senyawa dengan bantuan energi gelombang mikro merupakan bagian dari *green chemistry* (Budiati *et al.*, 2012).

Faridz, (2009), telah mensintesis turunan khalkon tanpa menggunakan pelarut. Sintesis dilakukan dengan mereaksikan 3'-nitrobenzaldehyd dan 4-metoksiasetofenon bersama padatan NaOH di dalam lumping dengan rendemen hasil 76–78%. Syam (2012) telah melakukan berbagai kombinasi sintesis turunan khalkon dan mendapatkan jumlah rendemen yang berbeda-beda. Kombinasi 4-metil-asetofenon dengan anisaldehyd dan 4-metoksi asetofenon dengan 4'-amino-benzaldehyd mendapat rendemen hingga 90%. Sementara kombinasi 4-hidroksi-asetofenon dengan anisaldehyd hanya menghasilkan rendemen tidak lebih dari 50%. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan substituen akan mempengaruhi hasil reaksi yang terjadi. Meskipun dengan turunan benzaldehyd yang sama, tetapi kombinasi dengan turunan asetofenon yang berbeda maka akan berbeda pula rendemennya. Dalam penelitian yang

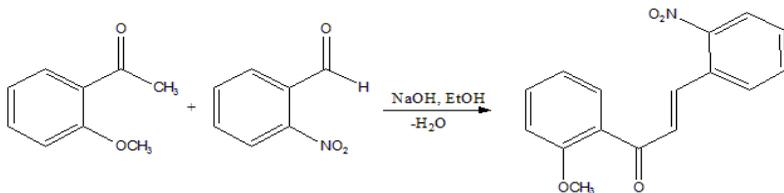
dilakukan Syam (2012), substituen pada posisi orto akan menghasilkan senyawa dengan rendemen lebih banyak.

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa 2'-nitrokhalkon dari bahan awal senyawa asetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd melalui reaksi kondensasi aldol silang *Claisen-Schmidt*. Reaksi sintesis senyawa 2'-nitrokhalkon dapat dilihat pada gambar 1.3. Sintesis ini dilakukan dalam suasana basa dengan menggunakan katalis NaOH dalam penangas es karena reaksi yang terjadi adalah reaksi eksoterm. Sintesis senyawa khalkon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro bertujuan agar waktu reaksi lebih singkat, hasil reaksi lebih murni, dan produk reaksi yang dihasilkan banyak (Bhuiyan *et al.*, 2011). Namun untuk mencegah terjadinya kemungkinan reaksi lain dalam kondisi panas yaitu reaksi *Canizzaro*, maka sintesis turunan khalkon juga dilakukan secara konvensional.



Gambar 1.3 Reaksi sintesis senyawa 2'-nitrokhalkon

Dengan kondisi reaksi yang sama akan disintesis 2-metoksi-2'-nitrokhalkon menggunakan senyawa 2-metoksiasetofenon dan 2-nitrobenzaldehyd. Reaksi sintesis senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon dapat dilihat pada gambar 1.4. Hal ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi terhadap presentase senyawa yang dihasilkan dalam kondisi yang sama.



Gambar 1.4 Reaksi sintesis senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon

Substituen gugus metoksi (-OCH₃) pada cincin aromatik A memiliki pengaruh efek sterik yaitu adanya halangan ruang. Posisi gugus metoksi pada cincin aromatik A lebih dekat dengan gugus karbonil senyawa khalkon sehingga efek mesomeri positif yang dihasilkan lebih kuat. Adanya pengaruh tersebut menyebabkan menurunnya kestabilan reaksi sehingga reaksi adisi nukleofilik (reaksi pembentukan aldol) lebih sukar terjadi. Rendemen reaksi yang didapatkan menurun bila dibandingkan dengan senyawa tanpa substituen gugus metoksi (Novianti, 2013).

Senyawa hasil sintesis setelah rekristalisasi, akan diuji kemurniannya dengan uji kromatografi lapis tipis dengan 3 sistem fase gerak berbeda dan penentuan titik leleh, sedangkan untuk identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektroskopi IR dan ¹H-NMR.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

- 1.2.1 Apakah reaksi antara asetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dapat menghasilkan senyawa 2'-nitrokhalkon dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.2 Apakah reaksi antara 2-metoksiasetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dapat menghasilkan senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon dengan metode konvensional?

- 1.2.3 Apakah reaksi antara 2-metoksiasetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dapat menghasilkan senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.4 Apakah substituen metoksi pada 2-metoksiasetofenon berpengaruh terhadap sintesis 2-metoksi-2'-nitrokhalkon ditinjau dari rendemen hasil sintesis?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Menentukan hasil reaksi antara asetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.2 Menentukan hasil reaksi antara 2-metoksiasetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dengan metode konvensional.
- 1.3.3 Menentukan hasil reaksi antara 2-metoksiasetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.4 Menentukan pengaruh substituen metoksi pada 2-metoksiasetofenon terhadap sintesis 2-metoksi-2'-nitrokhalkon ditinjau dari rendemen hasil sintesis.

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1 Reaksi antara asetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dapat menghasilkan senyawa 2'-nitrokhalkon dengan metode konvensional dan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
- 1.4.2 Reaksi antara 2-metoksiasetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dapat menghasilkan senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon dengan metode konvensional.

- 1.4.3 Reaksi antara 2-metoksiasetofenon dengan 2-nitrobenzaldehyd dalam katalis basa dapat menghasilkan senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
- 1.4.4 Pengaruh substituen metoksi pada 2-metoksiasetofenon menurunkan rendemen hasil senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon dibanding senyawa 2'-nitrokhalkon.

1.5 Manfaat Penelitian

Mengetahui pengaruh substituen metoksi pada posisi orto dari asetofenon, ditinjau dari rendemen hasil sintesis senyawa 2-metoksi-2'-nitrokhalkon terhadap senyawa 2'-nitrokhalkon pada kondisi sintesis yang sama secara konvensional maupun dengan bantuan iradiasi gelombang mikro