

PENGARUH GUGUS METOKSI POSISI ORTO (o) DAN PARA (p) PADA BENZALDEHIDA TERHADAP SINTESIS TURUNAN KHALKON DENGAN METODE KONDENSASI ALDOL

SUZANA, MELANNY IKA .S, KHOLIS AMALIA N., JUNI EKOWATI, MARCELLINO RUDYANTO, HADI POERWONO, TUTUK BUDIATI*)

*) Fak.Farmasi Universitas Airlangga

ABSTRACT

The purpose of this research was cognizant of the influence of orto and para methoxy groups on benzaldehyde in synthesis of 2-methoxychalcone and 4-methoxychalcone. Synthesis was done with aldol condensation using NaOH 50% as catalyst in room temperature for one hour. Orto and para methoxy groups on benzaldehyde had influence by enhancing the reactivity C carbonyl benzaldehyde, that build the carbonyl positive center faster. Chalcone was determined as yellow crystal (66,4%), melting point 53-54 °C, 2-methoxychalcone was yellow crystal (75,9%), m.p. 58-59°C, and yield of 4-methoxychalcone was 85,2%, m.p. 73-74 °C. Compounds identification using UV-Vis, Infrared and 1H-NMR spectroscopy.

Keyword : Synthesis, methoxy groups, aldol condensation, chalcone derivatives

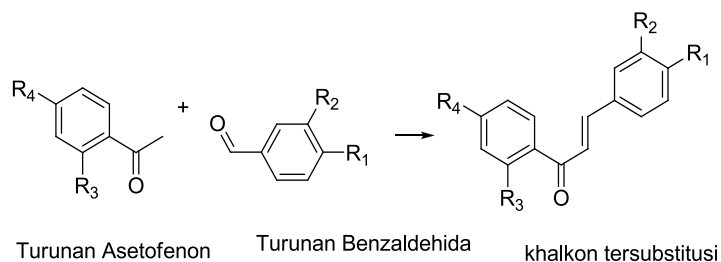
PENDAHULUAN

Khalkon merupakan salah satu golongan flavonoid dengan nama kimia 1,3-difenil-2-propen-1-on. Senyawa khalkon merupakan prekursor intermediate dalam biosintesis dari flavonoid yang tersebar luas dalam tanaman dengan berbagai macam aktivitas biologis (Selvakumar,2012). Khalkon merupakan bahan alam yang potensial memberikan aktivitas biologis, antara lain sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, antikanker, anti HIV-AIDS, antifungi dan antimalaria (Lim et al.,2003; Mohan,S., et al., 2012, Svetaz,L.,et al.,2004, Wu,J.H.et al.2003). Berbeda kelas dengan kedua golongan obat antimalaria yang sudah resisten, senyawa ini berpotensi memiliki aktivitas sebagai antimalaria baru.

Sintesis senyawa khalkon tersubstitusi dapat dilakukan dengan dua jalur sintesis yaitu kondensasi *Knovenagel* yang dilanjutkan dengan asilasi *Friedel-Crafts* dan melalui kondensasi aldol atau reaksi kondensasi *Claisen Schmidt*. Kondensasi aldol merupakan jalur yang lebih singkat dan praktis untuk sintesis senyawa khalkon. Metode ini juga tidak banyak menggunakan pelarut yang toksik dengan waktu reaksi relatif tidak terlalu lama dan pada

temperatur kamar, sehingga metode ini akan sesuai dengan istilah *green chemistry*.

Mekanisme kondensasi aldol didahului dengan adanya adisi aldol, melibatkan dua gugus karbonil. Syarat terbentuknya reaksi aldol, suatu senyawa karbonil harus memiliki hydrogen α sehingga dapat membentuk enolat atau enol yang berfungsi sebagai nukleofil, yang akan mengadisi karbonil lain, yang bertindak sebagai elektrofil. Nukleofil mengalami reaksi substitusi α sedangkan elektrofil mengalami adisi elektrofilik (McMurry, 2008). Kondensasi aldol dapat dilakukan dalam larutan alkalin basa, Ba(OH)₂, LiOH, irradiasi microwave dan irradiasi ultrasound, maupun dalam asam menggunakan HCl, BF₃, B₂O₃, asam p-toluensulfonat dan lain-lain. Namun pada umumnya katalis yang banyak digunakan adalah katalis NaOH, karena akan didapatkan hasil sintesis yang besar (Brown et al., 2012). Baru-baru ini telah dilaporkan metode baru sintesis senyawa khalkon menggunakan tionil klorida, natural fosfat, litium nitrat, zink oksida, air, PEG400 dll. Beberapa reaksi masih menggunakan reagen yang toksik dan waktu reaksi lama (Jayapal *et al* 2010).



Gambar 1. Reaksi sintesis senyawa khalkon tersubstitusi

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi pada posisi orto (*o*) dan para (*p*) pada benzaldehida terhadap hasil sintesis 2-metoksikhalkon dan 4-metoksikhalkon melalui metode kondensasi aldol. Adanya gugus metoksi pada posisi *orto* maupun posisi *para* akan mempengaruhi reaktivitas cincin aromatis pada pereaksi 2-metoksibenzaldehida maupun 4-metoksibenzaldehida, sehingga mempengaruhi hasil sintesis kedua turunan khalkon tersebut. Secara teoritis gugus metoksi bersifat sebagai pendorong elektron sehingga dapat menyumbangkan elektron pada cincin aromatis. Adanya resonansi pada cincin aromatis membuat dorongan elektron dari metoksi akan meningkatkan rapatan elektron cincin aromatis (benzena). Hal ini menyebabkan cincin benzena menjadi lebih elektronegatif sehingga atom C karbonil menjadi lebih elektropositif. Dengan demikian atom C karbonil menjadi lebih mudah diserang oleh nukleofil sehingga reaksi lebih mudah berlangsung. Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, pada penelitian ini akan disintesis turunan khalkon dari asetofenon dan turunan benzaldehida (2-metoksi benzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida) dengan katalis basa NaOH. Manfaat penelitian, akan didapat pengetahuan baru mengenai pengaruh gugus metoksi pada posisi orto (*o*) dan para (*p*) pada benzaldehida terhadap prosentase hasil sintesis senyawa 2-metoksikhalkon dan 4-metoksikhalkon dengan metode kondensasi aldol.

METODE PENELITIAN

Bahan

Semua bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini dari Merck dengan derajat kemurnian pro analisis yaitu asetofenon,

benzaldehida, 2-metoksibenzaldehida, 4-metoksibenzaldehida, natrium hidroksida, natrium bikarbonat, DMSO, Lempeng KLT GF₂₅₄, heksana, kloroform, etilasetat, metanol dan etanol 95 %,

Alat

Alat gelas yang biasa digunakan dalam laboratorium kimia sintesis ; Spektrofotometer UV-Vis HEWLETT PACKARD 8452A; Spektrofotometer IR M 500 Buck Scientific; Spektrometer FT-NMR Hitachi R-1900, 90 MHz

Metode Sintesis Senyawa khalkon dan turunan khalkon

1. Sintesis senyawa khalkon (1,3-difenil-2-propen-1-on) dengan katalis basa

Campuran ekuimolar asetofenon (10 mmol) dan benzaldehida (10 mmol) dilarutkan dalam etanol (4 ml), stirer dalam labu reaksi (25 ml) dan tambahkan tetes demi tetes NaOH 50% (5 ml). Stirer dalam pada suhu kamar selama satu jam. Campuran kemudian di rendam di air es dingin, produk yang terbentuk kemudian disaring dan ekstraksi dengan kloroform. Uapkan filtrat yang diperoleh dan rekristalisasi dengan etanol absolut, uji kemurnian dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang berbeda. Identifikasi dilakukan menggunakan spektroskopi UV-Vis, IR dan spektroskopi ¹H-NMR.

2. Sintesis senyawa turunan khalkon (2-metoksikhalkon dan 4-metoksikhalkon) dengan katalis basa

Campuran ekuimolar asetofenon (10 mmol) dan 2-metoksibenzaldehida/4-metoksibenzaldehida (10 mmol) dilarutkan dalam etanol (4 ml), stirer dalam labu reaksi (25 ml) dan tambahkan tetes

demam tetes NaOH 50% (5 ml). Stirer dalam pada suhu kamar selama satu jam. Campuran kemudian di rendam di air es dingin, produk yang terbentuk kemudian disaring dan ekstraksi dengan kloroform. Uapkan filtrat yang diperoleh dan rekristalisasi dengan etanol absolut, uji kemurnian dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang berbeda. Identifikasi dilakukan menggunakan spektroskopi UV-Vis, IR dan spektroskopi $^1\text{H-NMR}$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan sintesis senyawa khalkon tersubstitusi dengan metode kondensasi aldol. Metode ini dipilih karena merupakan jalur yang praktis dan tidak menggunakan pelarut yang toksik. Selain itu waktu reaksi yang digunakan untuk sintesis senyawa khalkon tersubstitusi ini relatif singkat yaitu satu jam dan reaksi dilakukan tanpa adanya pemanasan. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi pada posisi *orto* (*o*) dan *para* (*p*) pada benzaldehida terhadap sintesis 2-metoksikhalkon dan 4-metoksikhalkon. Senyawa khalkon tersubstitusi ini disintesis dengan mereaksikan asetofenon dengan benzaldehida atau turunannya yaitu 2-metoksibenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida dengan ekuivalensi jumlah yang sama dalam pelarut etanol. Metode reaksi ini memerlukan katalis agar reaksi ini dapat berlangsung lebih cepat. Katalis yang digunakan pada penelitian ini adalah katalis basa (NaOH 50%.) Ion OH^- akan memprotonasi hydrogen alfa pada asetofenon yang bersifat lebih asam sehingga membentuk ion enolat. Adanya gugus metoksi pada posisi *orto* dan *para* pada cincin benzena akan mempengaruhi reaktivitas atom C karbonil pada 2-metoksibenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida sehingga mempengaruhi prosentase hasil sintesis senyawa 2-

metoksikhalkon dan 4-metoksikhalkon. Gugus metoksi posisi *para* pada 4-metoksibenzaldehida memiliki halangan sterik yang relatif kecil, sehingga reaksi lebih mudah terjadi dibandingkan gugus metoksi pada posisi *orto* pada 2-metoksibenzaldehida. Hal ini terlihat dari prosentase hasil 4-metoksikhalkon lebih besar daripada 2-metoksikhalkon.

Hasil sintesis senyawa khalkon dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan pelarut etanol absolut. Prosentase hasil reaksi yang didapat rata-rata sebesar 66,4%, berupa padatan berwarna kekuningan, tidak berbau. Uji kemurnian dilakukan dengan kromatografi lapis tipis dimana terbentuk satu noda pada tiga macam eluen yaitu : benzene; heksana:etil asetat (7:1) dan kloroform :etil asetat (5:1). Kemudian dilakukan penentuan titik lebur dengan alat *Electrothermal Melting Point Apparatus* didapatkan hasil 53-54°C. Identifikasi khalkon dengan spektroskopi UV-VIS, diperoleh serapan puncak pada panjang gelombang 225 nm dan 305 nm. Hasil identifikasi menggunakan spektroskopi inframerah didapat serapan pita pada daerah bilangan gelombang 1664 cm^{-1} untuk gugus karbonil, serapan pada bilangan gelombang 1574 cm^{-1} menunjukkan ikatan rangkap $\text{C}=\text{C}$ aromatis dan gugus $\text{C}=\text{C}$ olefinik pada 1606 cm^{-1} . Hasil identifikasi dengan H-NMR didapat pergeseran kimia 8,00-8,02 ppm, puncak doublet integrasi 2 yang menunjukkan dua atom H pada C2 dan C6 cincin aromatis yang berdekatan dengan gugus karbonil. Pergeseran 7,78-7,82 ppm, puncak doublet integrasi 1 adalah proton pada $\text{C}-\square$ alkena, tetapan kopling 16 Hz menunjukkan posisi proton adalah *trans*. Sedangkan pergeseran kimia pada 7,38-7,63 ppm, puncak multiplet menunjukkan proton pada $\text{C}-\square$ alkena dan cincin aromatis. Hasil identifikasi senyawa khalkon bisa dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Identifikasi spektra UV-Vis, Inframerah, dan $^1\text{H-NMR}$ senyawa khalkon

Spektrum UV-Vis : □□maks (nm) Dalam pelarut methanol	225 dan 305
Spektrum Inframerah : □□(cm^{-1}) Dalam pellet KBr	1664 ($-\text{C}=\text{O}$), 1606 ($\text{HC}=\text{CH}$ alifatik), 1574 ($\text{C}=\text{C}$ - cincin aromatik).
Spektrum $^1\text{H-NMR}$: □ (ppm) Dalam pelarut CDCl_3	8,00-8,02 dublet, integrasi 2 (C_6H_5^-), 7,78-7,82 dublet, integrasi 1 ($\text{J}=16\text{ Hz}$) (1H dari $\text{C}-\square$), 7,60-7,63 multiplet, integrasi 4 ($\text{C}-\square$ alkena dan C_6H_5^-), 7,48-7,56 multiplet, integrasi 2 (C_6H_5^-), 7,38-7,44 multiplet, integrasi 3 (C_6H_5^-).

Hasil sintesis senyawa 2-metoksikhalkon dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan pelarut etanol absolut. Prosentase hasil reaksi yang didapat rata-rata sebesar 75,9%, berupa padatan berwarna kuning. Uji kemurnian dilakukan dengan kromatografi lapis tipis dimana terbentuk satu noda pada tiga macam eluen yaitu : heksana : etil asetat (7:1), heksana : etil asetat : diklorometana (7:1:1). dan heksana:kloroform:etil asetat (7:2:1). Uji titik lebur dengan alat *Electrothermal Melting Point Apparatus* didapatkan hasil 58-59°C. Identifikasi khalkon dengan spektroskopi UV-VIS, diperoleh serapan puncak pada panjang gelombang 248 nm dan 316 nm, terjadi pergeseran batokromik bila dibandingkan senyawa khalkon. Hasil identifikasi menggunakan spektroskopi inframerah didapat serapan pita pada bilangan gelombang 3062 cm^{-1} menunjukkan C-H aromatis, bilangan

gelombang 1661 cm^{-1} untuk gugus karbonil, serapan pada bilangan gelombang 1448 cm^{-1} menunjukkan ikatan rangkap $\text{C}=\text{C}$ aromatis. Puncak serapan pada 1016 cm^{-1} , 1211 cm^{-1} dan 1247 cm^{-1} menunjukkan gugus eter ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Hasil identifikasi dengan H-NMR didapat pergeseran 8,10-8,14 ppm (16 Hz), puncak dublet yang menunjukkan proton pada $\text{C}-\square\square$ yang saling mengalami kopling pada alkena alifatis. Puncak dublet ini memiliki tetapan kopling 16 Hz menunjukkan posisi proton pada alkena adalah *trans*. Pergeseran pada 8,00-8,02 ppm dublet integrasi 2 menunjukkan posisi proton pada cincin aromatis yang berdekatan dengan gugus C karbonil. Pergeseran kimia pada 7,35-7,64 ppm, puncak multiplet menunjukkan proton-proton cincin aromatis. Hasil identifikasi 2-metoksikhalkon bisa dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Identifikasi spektra UV-Vis, Inframerah, dan $^1\text{H-NMR}$ 2-metoksikhalkon

Spektrum UV-Vis : □□maks (nm) Dalam pelarut methanol	248 dan 316
Spektrum Inframerah : □□(cm^{-1}) Dalam pellet KBr	3062 (C-H aromatis), 1661 ($-\text{C}=\text{O}$), 1601 ($\text{HC}=\text{CH}$ alifatik), 1448 ($\text{C}=\text{C}$ - cincin aromatik), 1016, 1211, 1247 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ eter)
Spektrum $^1\text{H-NMR}$: □ (ppm) Dalam pelarut CDCl_3	8,00-8,02 dublet, integrasi 2 (C_6H_5^-), 8,10-8,14 dublet, integrasi 1 ($\text{J}=16\text{ Hz}$) ($\text{C}-\square$), 7,54-7,64 multiplet, integrasi 3 (C_6H_5^-), 7,46-7,50 multiplet, integrasi 2 (C_6H_5^-), 7,35-7,39 multiplet, integrasi 1 (C_6H_5^-), 6,98 triplet integrasi 2 ($\text{C}-\square$ dan C_6H_5^-), 3,84 singlet integrasi 3 (CH_3^-)

Hasil sintesis senyawa 4-metoksikhalkon dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan pelarut etanol absolut. Prosentase hasil reaksi yang didapat rata-rata sebesar 85,2%, berupa padatan berwarna kuning. Uji kemurnian dilakukan dengan kromatografi lapis tipis dimana terbentuk satu noda pada tiga macam eluen yaitu : benzene; heksana:etil asetat (7:1) dan kloroform :etil asetat (5:1). Kemudian dilakukan penentuan titik lebur

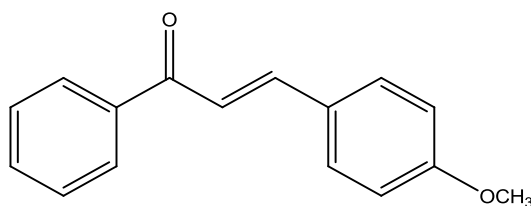
dengan alat *Electrothermal Melting Point Apparatus* didapatkan hasil 73-74°C. Identifikasi khalkon dengan spektroskopi UV-VIS, diperoleh serapan puncak pada panjang gelombang 240 nm dan 340 nm. Hasil identifikasi menggunakan spektroskopi inframerah didapat serapan pita pada bilangan gelombang 3053 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-H aromatik, pada bilangan gelombang 1655 cm^{-1} untuk gugus karbonil,

serapan pada bilangan gelombang 1577 cm^{-1} menunjukkan ikatan rangkap C=C aromatis. Pada bilangan gelombang 1170 cm^{-1} menunjukkan gugus C-O-O eter. Hasil identifikasi dengan $^1\text{H-NMR}$ didapat pergeseran $8,00\text{ ppm}$, puncak dublet yang menunjukkan dua atom H pada cincin aromatis C2 dan C6 yang berdekatan dengan gugus karbonil, tetapan kopling $J=16\text{ Hz}$ menunjukkan posisi adalah *trans*. Tetapan kopling untuk proton-proton

pada alkena dengan posisi *trans* adalah $12-18\text{ Hz}$, sedangkan posisi *cis* $6-12\text{ Hz}$ (Silverstein, 2005). Pergeseran kimia pada $7,76-7,80\text{ ppm}$ puncak dublet menunjukkan atom H pada ikatan C-□ pada alkena aromatis. Sedangkan pergeseran pada $7,42-7,93\text{ ppm}$, multiplet menunjukkan atom H pada ikatan rangkap C-□□ alkena alifatis, dan pada cincin aromatis. Hasil identifikasi 4-metoksikhalkon bisa dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Identifikasi spektra UV-Vis, Inframerah, dan $^1\text{H-NMR}$ 4-metoksikhalkon

Spektrum UV-Vis : □□maks (nm) Dalam pelarut methanol	240 dan 340
Spektrum Inframerah : □□(cm^{-1}) Dalam pellet KBr	3053 (C-H aromatis), 1655 (-C=O), 1599 (HC=CH olefenik), 1577 (-C=C- cincin aromatik), 1170 (C-O-C eter)
Spektrum $^1\text{H-NMR}$: □ (ppm) Dalam pelarut CDCl_3	8,00 dublet, integrasi 2 (C ₆ H ₅ -), 7,76-7,80 dublet, integrasi 1 ($J=16\text{ Hz}$) (C-□□ alkena alifatis), 7,61-7,54 multiplet, integrasi 3 (C ₆ H ₅ -), 7,50-7,47 multiplet, integrasi 2 (C ₆ H ₅ -), 7,42-7,39 dublet dublet, integrasi 1 (C ₆ H ₅ -), 6,93 dubel duplet integrasi 2 (C-□ dan C ₆ H ₅ -), 3,84 singlet integrasi 3 (CH ₃ -)



Gambar 2. Struktur senyawa 4-metoksikhalkon

Dari hasil sintesis kedua senyawa 2-metoksikhalkon dan 4-metoksikhalkon didapat prosentase hasil masing-masing sebesar 75,9% dan 84,2% lebih besar dibandingkan senyawa khalkon 66,4%. Adanya gugus metoksi pada posisi *orto* dan *para* pada benzaldehida meningkatkan reaktifitas C karbonil dari benzaldehida. Gugus metoksi bersifat sebagai pendorong elektron yang dapat meningkatkan rapat elektron pada cincin aromatis (dari 2-metoksibenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida), sehingga menjadi lebih

elektronegatif. Akibatnya atom C karbonil (dari 2-metoksibenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida) menjadi lebih elektropositif. Dengan demikian C karbonil dari 2-metoksibenzaldehida maupun 4-metoksibenzaldehida lebih mudah diserang oleh ion enolat dari asetofenon yang merupakan nukleofil. Sehingga gugus metoksi pada posisi *orto* dan *para* pada 2-metoksibenzaldehida maupun 4-metoksibenzaldehida dapat meningkatkan prosentase hasil sintesis turunan khalkon dengan metode kondensasi aldol.

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa gugus metoksi pada posisi orto (*o*) dan para (*p*) pada benzaldehida dapat meningkatkan kereaktifan C karbonil benzaldehida sehingga meningkatkan prosentase hasil sintesis 2-metoksikhalkon (75,9%) dan 4-metoksikhalkon (84,2%) dimana hasil sintesis khalkon hanya 66,4%.

SARAN

Dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi pada posisi meta (*m*) pada benzaldehida terhadap prosentase hasil sintesis 3-metoksikhalkon.

Ucapan terimakasih:

kepada Tanaya Jati D.P., Hana Shofya F., atas kontribusinya dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Brown, W., Christopher, S.F., Brent, L.I., Eric, V.A., 2012. : **Organic Chemistry**, 6th Ed, USA: Brooks/Cole, Cengage Learning, p.744,748-749.
- Jayapal, MR.; Prasad, K.S. and Sreedhar, N.Y. 2010. Synthesis and Characterization of 2,6-Dihydroxy Substituted Chalcones Using PEG-400 as a Recyclable Solvent, in **J. Pharm. Sci. & Res. Vol.2 (8), 2010**, p. 450-458
- Lim, SS.; Kim, HS.; and Lee, DU.; 2007. In vitro Antimalarial Activity of Flavonoids and Chalcones. In **Bull. Korean Chem. Soc. 2007, Vol. 28, No. 12** p 2495-2498
- McMurry, J. 2008. **Organic Chemistry 7th Ed.** Thomson Learning Inc. USA p 877-884
- Mohan,S., K.Prasada R., 2012. Synthesis, characterization and antimicrobial activity some chalcones. **International Journal of Pharmaceutical Research and Development**, Vol.2, p.97-101.
- Selvakumar, S., Sudeer, B., and N.Chidambaranathan, 2012. Pharmacological evaluation of some potent 2-substituted benzimidazolyl chalcones for analgesic, anti- inflamamatory, anthelmintic and central nervous system activities.

International Journal of Phytopharmacology, Vol.3, No.2, p.163-172.

- Silverstein RM., Webster FX., Kiemle DJ., 2005. **Spectromeric Identification of Organic Compound**, 7th Ed., John Willey and Sons Inc, New York. pp95-135,181- 213.
- Svetaz,L., Alejandro T., Silvia,N., Loa,P., Ricardo,L.E.F.N., Elisa P., Rosanna P., Guillermo S.H., and Susana A.Z.,2004. Antifungal chalcones and new caffeic acid esters from *Zuccagnia punctata* acting against soybean infecting fungi. **Journal Agricultural Aand Food Chemistry**, Vol.52,p.3297-3300.
- Wu,J.H., Xi-Hong W., Yang, H.Y., and Kuo H.L., 2003. Anti-Aids agents 54: a potent anti HIV chalcone and flavonoids from genus *Desmos*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Vol.13, p.1813-1815