UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

# *SYNTHESIS OF CHALCONE, FLAVONE, AND FLAVANONE DERIVATIVES COMPOUNDS FROM 3-BROMO-4-METHOXY BENZALDEHYDE AND IN VITRO CYTOTOXIC TESTS ON CERVICAL (HeLa), COLON (WiDr) AND BREAST (T47D AND MCF7) CANCER CELLS*

DIGNA RENNY PANDUWATI
17/418558 / PPA / 05342

## ABSTRACT

Synthesis of 2'-hydroxy-3-bromo-4-methoxycalcone (compound **1**), 3'-bromo-4'metoxiflavone (compound **2**) and 3'-bromo-4'metoxiflavanone (compound **3**) and cytotoxicity test in vitro against cancer cells. Cancer cells used in this study were HeLa cells, WiDr cells, T47D cells and MCF7 cells.

Compound 1 was obtained through the Claisen-Schmidt condensation method with the basis of 2-hydroxyacetophenone and 3-bromo-4-methokxybenzaldehyde with NaOH catalyst at ± 30 ℃ for 24 hours. Compound **1** is purified by recrystallization with absolute ethanol. Compounds **2** and **3** are obtained through cyclization of compound **1** which is an intermediate compound to obtain compounds **2** and **3**. Compound **2** is obtained by reflux for 90 minutes with catalyst $I_2$ and purified by TLC-preparative. Compound **3** was obtained by reflux with $CH_3COONa$ catalyst and purified using TLC-preparative. Structural confirmation of the product compound **1**-**3** was carried out using FTIR, MS, $^1$H-NMR and $^{13}$C-NMR. Anticancer test uses the 3-(4,5-dimethyltiazol-2-il)-2,5-diphenylte trazoinumbromide method (MTT).

Compound **1** obtained in the form of yellow solid with a yield of 58% and melting point 135-138 ℃. Compound **2** is a pale yellow solid, with a yield of 59.39% and a melting point of 118-121 ℃. Solid white compound **3** has a yellowish yield which yields a yield of 69.69% and a melting point of 160-163 ℃. $IC_{50}$ value calculation shows the compound that has the best biological activity, namely compound 3 on HeLa cells with $IC_{50}$ 2.88 μg $mL^{-1}$ which is lower than the positive control (18.01 μg $mL^{-1}$). All three compounds have the value of being selective index all cancer cells dan normal cells.

Keywords: Chalcone, flavone, flavanone and anticancer

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

# BAB I
# PENDAHULUAN

## I.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel yang cepat dan tidak terkendali sehingga dapat menyebar ke jaringan disekitarnya. Oleh karena itu kanker menjadi penyebab kematian kedua didunia setelah penyakit jantung (King, 2000). Menurut data dari Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2019) angka kejadian penyakit kanker di Indonesia (136.2/100.000 penduduk) dan menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Persebaran penderita kanker yaitu satu dari lima laki-laki dan satu dari enam perempuan di dunia mengalami kanker. Data tersebut juga menyatakan satu dari delapan laki-Iaki dan satu dari sebelas perempuan, meninggal karena kanker. Kanker yang paling banyak diderita kaum lelaki yaitu kanker paru-paru, prostat, kolon dan hati, sedangkan kanker yang diderita oleh kaum wanita yaitu kanker payudara, kolon, paru-paru dan serviks (KKRI, 2019).

Metode pengobatan kanker yang paling umum digunakan adalah menggunakan kemoterapi dan operasi. Kemoterapi dilakukan dengan cara memberikan obat-obatan yang dirancang khusus yang bertujuan untuk mematikan jaringan yang terkena kanker dengan cara menyuntikkan melalui infus dan dengan cara diminum. Walaupun obat untuk kemoterapi sudah dirancang secara khusus namun masih belum maksimal untuk mengobati kanker, karena pada saat kemoterapi tidak menutup kemungkinan sel-sel yang sehat terkena efek samping. Menurut Ranjit dkk. (2013) kemoterapi dapat memberikan efek samping pada sumsum tulang, kerontokan rambut dan badan cepet lelah. Metode lain selain kemoterapi yang sering digunakan yaitu operasi. Operasi merupakan solusi bagi sel kanker yang sudah menginjak stadium akhir, karena operasi dilakukan dengan cara pengangkatan bagian tubuh atau amputasi bagian tubuh tertentu. Berdasarkan permasalahan tersebut, perlu dikembangkan obat antikanker yang dapat bekerja

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

secara sinergis dan maksimal dalam menghambat pertumbuhan sel kanker baik dari bahan alam maupun sintesis. Pengobatan dengan agen kemoprevensi relatif lebih aman karena efek sampingnya relatif kecil jika dibandingkan dengan operasi dan kemoterapi. Pengobatan dengan cara kemoprevensi relatif dapat diperoleh dengan cara isolasi maupun sintesis (Jenie dkk., 20019).

Pemanfaatan tanaman sebagai agen kemoprevensi relatif terhadap bidang klinis sudah banyak dilakukan, termasuk aplikasinya sebagai antikanker. Berdasarkan penetilian dari Vijayalakshmi dkk. (2013) diperkirakan terdapat 14 dari 35 obat kanker yang berasal dari senyawa alam dan derivatnya, sehingga sangat penting untuk menemukan senyawa kandidat obat antikanker baru yang lebih efisien dan efektif. Salah satu tanaman yang dilaporkan mempunyai aktivitas antikanker adalah tanaman yang mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang ditemukan sebagai metabolit sekunder pada tanaman. Berbagai macam aktivitas farmakologi diketahui dimiliki oleh flavonoid, seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Mahapatra dkk., 2015). Senyawa flavonoid sendiri banyak dilaporkan memiliki aktivitas antikanker antara lain adalah kalkon, flavon, dan flavanon. Kalkon (1,3-difenil-2propen-1-on) merupakan senyawa yang mengandung dua cincin aril yang terhubung dengan keton α,β tak jenuh. Kalkon adalah intermediet penting dalam sintesis organik. Gugus kalkon merupakan struktur umum pada tanaman yang memiliki kandungan metabolit sekunder flavonoid (Solomon dkk., 2012 ; Ameta dkk., 2013).

Kalkon sendiri tersebar di berbagai *family* tanaman, namun jumlahnya terbatas, senyawa ini termasuk dalam kategori minor flavonoid dengan variasi struktur yang relatif kecil. Kalkon dapat diperoleh dengan berbagai cara, diantaranya dengan metode isolasi. Namun untuk menghasilkan golongan flavonoid seperti kalkon, flavon dan flavanon tidak bisa mengandalkan dengan cara isolasi, karena tidak dapat memenuhi kebutuhan dalam bidang kedokteran dan farmasi yang semakin berkembang. Oleh sebab itu pendekatan yang paling efektif dilakukan yaitu dengan cara melakukan perancangan dan pengembangan senyawa aktif dengan menggunakan metode sintesis, yang diharapkan dapat memenuhi kebutuhan dalam bidang tersebut (Oldoni dkk., 2010).

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

Kalkon dapat disintesis dengan berbagai macam metode, diantaranya metode Suzuki, penataan ulang Fries, asilasi Friedel Craft dan yang paling umum melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt (Kshatriya dkk., 2014). Beberapa peneliti yang telah berhasil mensintesis kalkon dengan menggunakan motode Claisen-Schmidt. Prasetyo (2017) menggunakan bahan dasar berbagai turunan asetofenon dan turunan benzaldehida. Asyura (2018) yang menggunakan bahan dasar 2,4-dihidroksiasetofenon dan verateraldehida dengan katalis KOH 40% dalam suasana basa menghasilkan rendemen sebesar 74,31%. Suryani (2018) juga telah berhasil mensintesis kalkon dengan bahan dasar 2,4-dihidroksiasetofenon dan 4-metoksibenzaldehida katalis basa KOH 60% dalam suasana basa yang menghasilkan rendemen sebesar 45,03% dengan metode konvensional dan dengan menggunkan metode sonokimia menghasilkan rendemen sebesar 66,38%.

Senyawa kalkon diketahui sebagai zat antara untuk mensintesis senyawa-senyawa flavon dan flavanon yang berperan penting dalam aktivitas biologi. Kalkon dapat dibuat dengan menggunakan reaksi Claisen-Schmidt dengan mereaksikan senyawa asetofenon atau turunannya dengan benzaldehida atau turunannya dengan menggunakan basa kuat seperti NaOH, KOH, $Ba(OH)_2$, atau $LiOH{\cdot}2H_2O$ sebagai katalis di dalam pelarut polar. Katalis lain yang juga dapat digunakan adalah sodium posfat dan aluminium-magnesium hidroksida hidrat, sedangkan katalis asam yang biasanya digunakan seperti: HCl, $AlCl_3$, $BF_3–Et_2O$, $TiCl_4$, $RuCl_3$ (Faridz, 2009).

Aktivitas biologi dari golongan flavonoid ini dipengaruhi oleh posisi subtituennya. Menurut Garcia dkk. dan Sivagami (2008;2012) gugus hidroksi pada posisi orto dan gugus metoksi pada posisi para mempunyai pengaruh yang penting terhadap aktivitas sitotoksisitas terhadap sel kanker. Selain adanya gugus metoksi dan hidroksi, gugus bromo juga mempunyai peran penting dalam aktivitas biologisnya. Kalkon dengan subtituen 2-hidroksi mempunyai aktivitas $IC_{50}$ (42,0 ± 6,5 μM) dan 2-hidroksi-4-bromokalkon mempunyai aktivitas $IC_{50}$ (17,0 ± 2,0 μM). Gugus metoksi yang berada pada C5 mempunyai nilai $IC_{50}$ 3,498 μg/mL (Prayitno, 2015).

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

Penelitian yang telah dilakukan oleh Rifqi (2018) menunjukkan bahwa dengan kesamaan gugus dan perbedaan struktur mempengaruhi aktivitas senyawa antikanker. Dalam penelitiannya menunjukkan bahwa kalkon, flavon dan flavanon yang tersubtitusi gugus –OH pada cincin A dan gugus $–OCH_3$ mempunyai aktivitas yang berbeda. Flavanon menunjukkan aktivitas yang lebih baik, diikuti oleh kalkon dan flavon.

Berdasarkan kajian literatur di atas bahwa gugus hidroksi, bromo dan metoksi mempunyai pengaruh yang cukup baik terhadap aktivitas biologisnya, maka dalam penelitian ini disintesis senyawa kalkon, flavon dan flavanon. Bahan awal yang digunakan yaitu 2-hidroksiasetofenon dan 3-bromo-4-metoksi benzaldehida untuk membentuk senyawa 3-bromo-2'-hidroksi-4-metoksikalkon melalui metode kondensasi Claisen-Schmidt. Selajutnya disiklisasi menjadi 3'-bromo-4'-metoksiflavon dan 3'-bromo-4'-metoksiflavanon melalui reaksi siklisasi. Kemudian ketiga senyawa tersebut diuji terhadap sel kanker payudara, kolon, serviks dan sel vero.

## I.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Menghasilkan senyawa 3-bromo-2'-hidroksi-4-metoksikalkon (senyawa **1**) dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida dan 2-hidroksiasetofenon metode kondensasi Claisen-Schmidt dengan katalis basa, menghasilkan senyawa 3'-bromo-4'-metoksiflavon (senyawa **2**), dan menghasilkan senyawa 3'-bromo-4'-metoksiflavanon (senyawa **3**)
2. Mengetahui aktivitas sitotoksik senyawa **1**, senyawa **2** dan senyawa **3** terhadap sel kanker payudara, kolon, serviks dan sel vero dengan melihat nilai $IC_{50}$ nya dan membandingkan aktivitas anti kanker pada senyawa **1**, senyawa **2** dan senyawa **3**.
3. Menentukan indeks selektivitas senyawa **1**, **2** dan **3**

UNIVERSITAS
GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

## I.3 Manfaat Penelitian

Berdasarkan hasil sintesis dan uji aktivitas senyawa kalkon, flavon dan flavanon, penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai berikut:

1. Meningkatkan pengetahuan dalam mensintesis kalkon, flavon dan flavanon.
2. Menambah wawasan mengenai aktivitas antikanker pada kalkon, flavon dan flavanon.
3. Mengeksplor kandungan bahan alam yang mempunyai aktivitas sebagai obat antikanker.
4. Mendapatkan senyawa baru hasil sintesis dan mengembangkan serta membagi ilmu pengetahuan dalam hal sintesis kalkon, flavon dan flavanon.

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

# BAB II
# TINJAUAN PUSTAKA DAN PERUMUSAN HIPOTESIS

## II.1 Tinjauan Pustaka

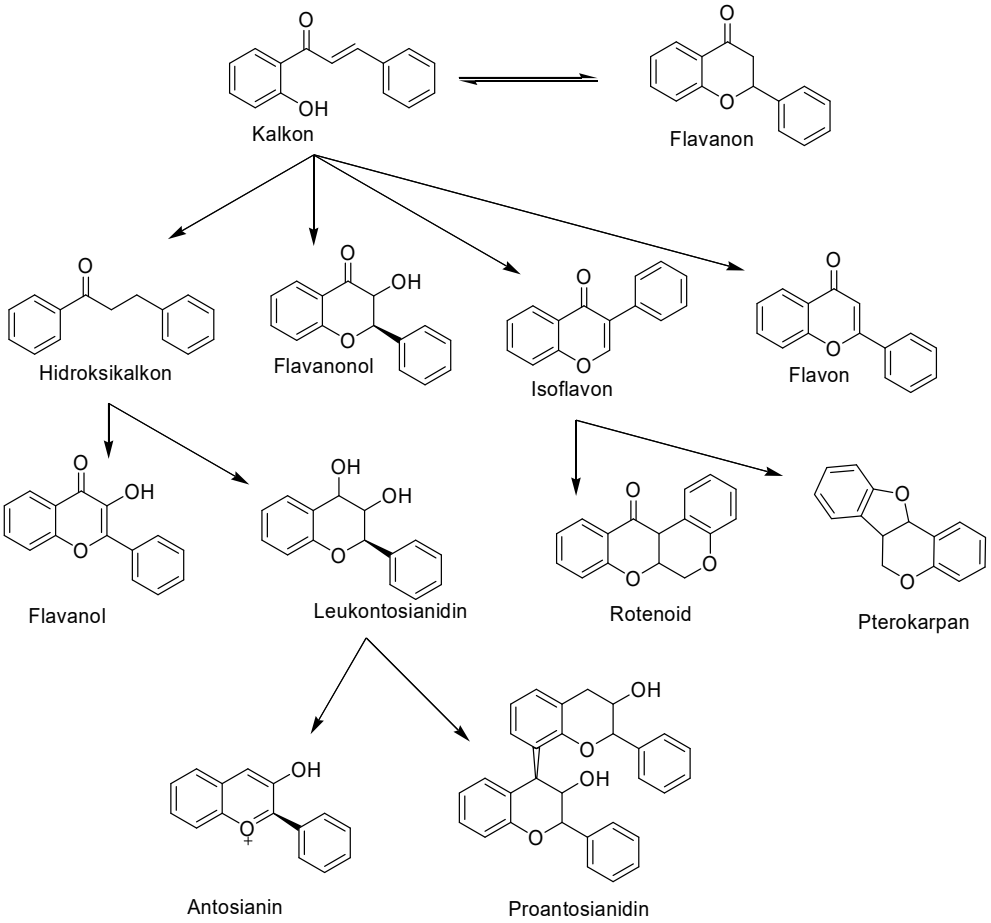
### II.1.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang dilaporkan mempunyai keaktifan tertentu yang dapat dijadikan model struktur senyawa metabolit sekunder aromatis dari sumber alam hayati yang melimpah di Indonesia antara lain daun cengkeh dan daun adas (Kumar, 2013). Metabolit sekunder aromatis dari sumber daya alam nabati yang melimpah di Indonesia dapat dijadikan bahan dasar utama sintesis senyawa-senyawa flavonoid tersebut. Dengan demikian, senyawa hasil alam yang mudah didapat dan mudah dibudidayakan di Indonesia dan diolah menjadi senyawa yang lebih bernilai ekonomi tinggi dan untuk memperluas pemanfaatannya bagi umat manusia. Penelitian dalam bidang sintesis senyawa organik memerlukan latar belakang pengetahuan ilmu kimia cukup luas (Matjeh dkk., 2015). Flavonoid sendiri adalah kelompok besar senyawa polifenol yang memiliki struktur benzo-piron dan ada di dalam banyak tanaman (Kumar, 2013). Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa golongan flavonoid mempunyai metabolit sekunder yang baik dalam bidang farmasi. Flavonoid adalah zat fenolik terhidroksilasi dan dapat disintesis oleh tanaman sebagai respon terhadap mikroba infeksi. Aktivitas mereka tergantung pada struktur, tingkat hidroksilasi dan konjugasinya (Kelly, 2002).

Flavonoid merupakan turunan dari 2-fenil-benzil-γ-piron yang merupakan salah satu dari 9.000 senyawa dari kelompok ini (Ohsugi dkk., 1985). Jalur biosintesis (bagian dari jalur fenilpropanoid) dimulai dengan kondensasi satu molekul *p-coumaroyl-CoA* dengan tiga molekul *malonyl-CoA* untuk menghasilkan kalkon (4',2',4',6'-tetrahidroksikalkon), dikatalisis oleh *chalcone synthase* (CHS). Langkah selanjutnya adalah isomerisasi kalkon menjadi flavanon oleh *chalcone isomerase* (CHI). Dari langkah ini dan seterusnya, jalur cabang ke

Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji
Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

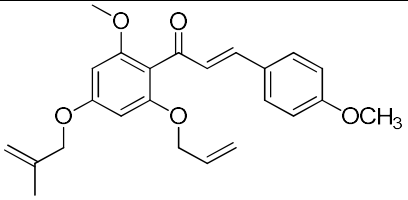
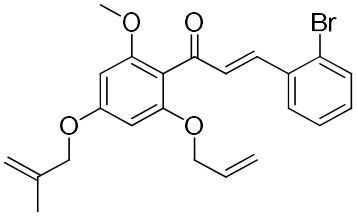
beberapa kelas dihidroflavonol, isoflavon, flavon, flavonol, leukontosianidin, antosianin dan proantosianidin. Penggolongan senyawa flavonoid didasarkan atas sifat–sifat kelarutan dan hasil reaksi-reaksi warnanya, kemudian diikuti dengan pemeriksaan ekstrak yang telah dihidrolisis dengan metoda kromatografi. Adanya kemajuan teknologi dengan perkembangan instrumen spektroskopi penggolongan flavonnoid didasari atas pergeseran panjang gelombang maksimum 2 pita serapan akibat adanya gugus sinamoil (pita serapan I) dan gugus benzoil (pita serapan II) dari senyawa flavonoid dalam spektrometri ultra violet dan tampak (Mierziak dkk., 2014).




Gambar II.1 Klasifikasi flavonoid (Mierziak dkk., 2014)

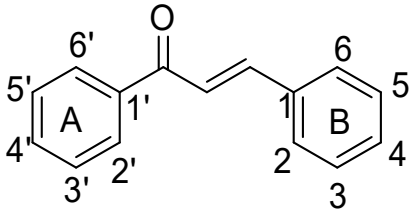
Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji
Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Tabel II.1 Tabel struktur kalkon dengan beberapa subtituen

| Struktur | Nilai $IC_{50}$ (μM) | Referensi |
|---|---|---|
|  | 7,2 | Aponte., dkk., 2008 |
|  | 1,0 | Aponte., dkk., 2008 |

### II.1.2 Kalkon

Senyawa kalkon ($C_{15}H_{12}O$), 1,3-difenil-1-propen-1-on atau yang dikenal dengan benzilidenasetofenon, merupakan senyawa yang sangat penting di alam. Senyawa kalkon yang terdapat pada tanaman merupakan prekusor dari senyawa flavonoid dan isoflavonoid. Kalkon mengandung dua cincin aromatis (A dan B) dan satu atom karbon α,β-tak jenuh (Gambar II.2). Pada cincin A biasanya terdapat gugus etil, metil atau gugus alkil yang dapat meningkatkan aktivitas (Napu, 2016).




Gambar II.2 Struktur kalkon (Mierziak dkk., 2014).

Menurut Khalid dkk. (2019) kalkon dan flavanon diklasifikasikan dalam senyawa flavonoid yang merupakan zat antara untuk pembentukan senyawa flavonoid yang lain berdasarkan biosintesisnya. Kalkon berada dalam bentuk isomernya, yaitu isomer Z dan isomer E. Semua jenis kalkon memiliki domain

Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji
Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan
MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

utama untuk berinteraksi dengan logam yang terletak pada cincin A dan cincin B, misalnya 3,4-dihidroksi di cincin B dipoli hidroksikalkon, bagian keto (-enol) dan olefinik. Berbagai perubahan substituen di fenil dimungkinkan, misalnya dengan mengubah gugus fenolik –OH menjadi –OR atau –OCOR (R misalnya metil dan etil) (Sulpizio, 2018).

### II.1.3 Flavon

Flavon adalah suatu senyawa kristalin tidak berwarna yang menjadi bahan dasar pigmen tumbuhan untuk warna putih atau kuning. Flavon adalah metabolit sekunder yang dikenal sebagai bagian dari flavonoid. Flavon banyak terdapat dalam buah-buahan dan sayuran. Flavon tergabung dalam senyawa heterosiklik dengan oksigen yang terikat dalam C1 dan memiliki rumus molekul $C_{15}H_{10}O_2$. Flavon mempunyai struktur dari 2-fenilbenzofiran-4-on, oleh karena itu flavon adalah juga benzopiranon. Flavon dengan asam mineral menghasilkan garam benzopirilium yang berwarna disebut juga garam flavilium. Garam ini bila diperlakukan dengan basa menghasilkan kembali senyawa flavon semula (Yatabe dkk., 2018).

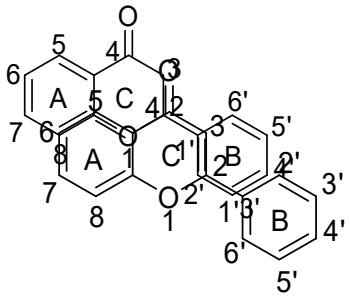
Flavon terdapat dalam berbagai macam subtituen, semuanya mengandung 15 atom karbon yang berbentuk dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh satuan tiga karbon yang dapat membentuk ketiga (Gambar II.3). Cincin diberi tanda A, B, C dan atom karbon dinomori menurut sistem penomoran dengan menggunakan angka biasa untuk cincin A dan C, serta angka "beraksen" pada cincin B (Markham, 1998).

Senyawa flavon sering tersubstitusi oleh gugus hidroksi (–OH), metoksi ($–OCH_3$), metil ($–CH_3$), gula dan prenil. Gugus-gugus substituen tersebut banyak tersubstitusi pada posisi 3, 5, 7, 3' dan 4'. Oleh karena itu flavon merupakan senyawa polar dan dapat larut dalam etanol, air, metanol dan butanol (Trease, 1978).

Flavon memiliki aktivitas antioksidan, anti-poliferasi, anti-tumor, anti-mikroba, estrogenik, asetilkolinesterase, anti-inflamasi, dan juga digunakan pada kanker, penyakit jantung, gangguan neurodegeneratif, dan lain-lain. Flavon

Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji
Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan
MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

yang ditemukan juga memiliki efek pada beberapa enzim mamalia seperti protein kinase yang mengatur jalur sinyal sel ganda dan perubahan dalam beberapa seluler jalur sinyal sering ditemukan diberbagai penyakit (Singh, 2014).



Gambar II.3 Struktur Flavon (Singh, 2014)

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa flavon adalah senyawa dengan bioaktivitas yang luas, diantaranya luteolin dan apigenin telah digambarkan sebagai senyawa dengan kemampuan anti-kanker dan antimutagenik secarain *in vitro* dan *in vivo*. Luteolin memiliki efek vasodilatasi pada dada aortas tikus dan apigenin yang juga memiliki efek vasodilatasi dapat menekan pertumbuhan tumor kulit (Materska, 2014). Berbagai aktivitas biologis flavon, hubungan struktur dan aktivitas flavon telah menghasilkan manfaat yang besar dalam bidang farmasi. Perkembangan yang luar biasa dari turunan flavon pada penyakit beragam dalam rentang waktu yang sangat singkat membuktikan besarnya untuk penelitian kimia obat.

### II.1.4 Flavanon

Flavanon merupakan flavonoid yang paling banyak terdapat pada *family Compositae, Leguminosae* dan *Rutaceae*. Senyawa itu terdapat pada akar, batang, bunga, buah, biji, dan rizoma (Brodowska, 2017). Senyawa flavanon diantaranya adalah naringin, naringenin, ponkiretin dan pinocembrin (Cushnie, 2005). Ciri dari flavanon ini adalah cincin C yang saturasi, tidak memiliki ikatan rangkap diantara posisi C2 dan C3 dan ini yang membedakan dengan flavon. Tumbuhan yang banyak mengandung flavanon adalah jeruk, anggur dan lemon (Panche dkk., 2016). Aktivitas farmakologi flavanon adalah antioksidan dan antiinflamasi. Sebagai antioksidan flavanon berperan dalam memecah radikal bebas oleh gugus

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

–OH sedangkan pada antiinflamasi flavanon menghambat pembentukan sitokin pro-inflamasi pada makrofaga, mengurangi produksi nitrat dan nitrit yang menjadi indikator proses inflamasi (Bodet, 2008; Inês, 2009).

Gambar II.4 Struktur flavanon (Panche dkk., 2016)

### II.1.5 Sintesis Kalkon

Kalkon dapat disintesis melalui beberapa metode diantaranya penata ulangan Fries yang menggunakan senyawa fenil sinamat (Joen, 2011), metode Suzuki menggunakan senyawa benzoil klorida (Eddarrir dkk., 2013) dan yang paling sering digunakan adalah metode kondensasi Claisen-Schmidt dengan mereaksikan suatu keton aromatik dan aldehida aromatik dengan menggunakan katalis basa. Kondensasi Claisen-Schmidt sendiri dapat dilakukan dengan metode *grinding,* refluks, menggunakan *microwave* maupun konvensional.

Syarat terjadinya reaksi kondensasi Claisen-Schmidt adalah adanya Hα pada aldehida atau keton yang akan terlibat dalam reaksi. Kondensasi Claisen-Schmidt dapat dilakukan dengan adanya senyawa asetofenon dan benzaldehida dalam suasana asam maupun basa (Patil dkk., 2009). Akan tetapi, menurut Budimarwanti (2010) penggunaan katalis basa lebih efektif dibanding dengan penggunaan katalis asam, karena penggunaan katalis asam dalam kondensasi aldol mengikuti mekanisme enol. Namun, bentuk enol dalam mekanisme reaksi ini berperan sebagai nukleofil, sehingga kurang stabil oleh karena itu reaksi selanjutnya tidak terjadi. Hal ini didukung oleh penelitian Darmawan (2015) yang membandingkan penggunaan katalis asam dan basa dalam sintesis kalkon. Dalam penelitiannya Darmawan menyimpulkan bahwa penggunaan katalis basa lebih efektif dibanding dengan penggunaan katalis asam, yang dapat dilihat pada Tabel II.2

Tabel II.2 Perbandingan penggunaan katalis asam dan basa dengan persen rendemen dalam sintesis kalkon (Darmawan, 2015).

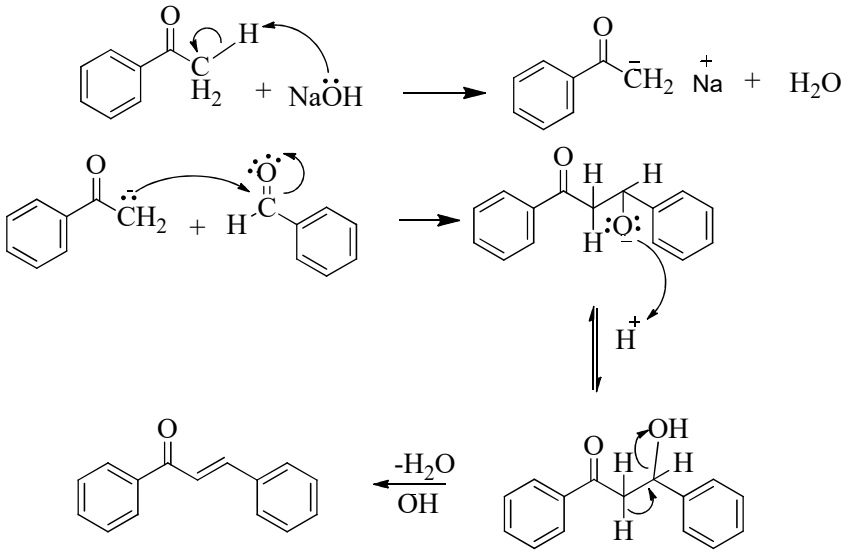
| Katalis | Rendemen (%) |
|---|---|
| NaOH | 50,62 |
| $NaOCH_3$ | 13,06 |
| NaH | 12,85 |

UNIVERSITAS GADJAH MADA
**Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)**
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
**Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/**

| | |
|---|---|
| $H_2SO_4$ | 4,17 |

Sistesis kalkon dengan metode kondensasi Claisen-Schmidt merupakan metode yang paling umum digunakan, dengan menggunakan bahan baku berbagai turunan asetofenon dan turunan benzaldehida. Reaksi ini juga telah dikenal sebagai reaksi yang ramah lingkungan. Pada tahap pertama reaksi kondensasi ini, asetofenon direaksikan dengan basa agar terbentuk karbanion, pada tahap kedua karbanion ini akan bereaksi dengan karbonil (C=O) dari benzaldehida membentuk senyawa antara kalkon. Pada tahap ketiga akan terjadi reaksi dehidrasi (pelepasan $H_2O$) dari senyawa antara yang sebelumnya telah terbentuk dengan menambahkan asam, seperti yang terlihat pada Gambar II.5 (Ismiyanto, 1999).

Gambar II.5 Mekanisme reaksi pembentukan kalkon melalui Kondensasi




Claisen-Schmidt (Ismiyanto, 1999).

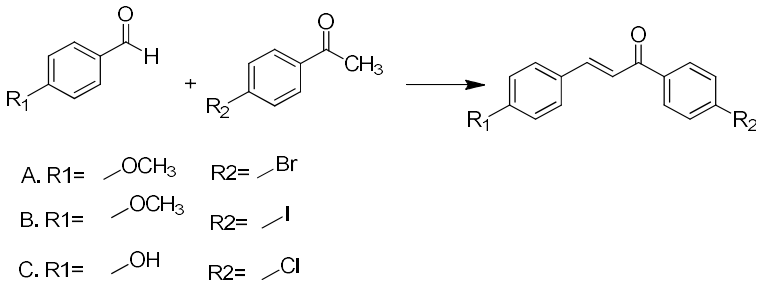
Seiring dengan perkembangan dunia teknologi, reaksi kondensasi ini menggunakan turunan dari asetofenon maupun benzaldehid guna mencari senyawa dengan kandungan gugus fungsi yang mempunyai aktifitas biologi yang semakin kuat. Penelitian Ismiyanto (1999) telah berhasil mensintesis senyawa

Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji
Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan
MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

kalkon dengan bahan dasar verateraldehida dan 2-hidroksiasetofenon dengan menggunakan katalis NaOH. Rasio perbandingan yang digunakan antara asetofenon dengan NaOH yaitu 4:11. Reaksi ini berlangsung dalam pelarut etanol dengan pengadukan selama 24 jam dan ditambahkan dengan asam HCl 2 M pada akhir reaksi untuk mengikat air pada senyawa antara kalkon. Hasil kalkon yang diperoleh berupa padatan berwarna kuning dengan rendemen sebesar 74,3%.

Vibhute dan Baseer (2003) telah berhasil mensintesis kalkon (2-hidroksikalkon) dengan menggunakan bahan dasar 2-hidroksiasetofenon dan turunan benzaldehida menggunakan katalis KOH dalam pelarut etanol dengan metode konvensional selama 14-16 jam dan menghasilkan rendemen sebesar 45-81%. Sama seperti penelitian Vibhute dan Baseer (2003), Singh dkk. (2011) telah berhasil mensintesis 2-hidroksikalkon dengan menggunakan bahan dasar 2-hidroksisasetofenon dan turunan benzaldehida dalam pelarut etanol yang menghasilkan rendemen sebesar 30-80% dengan padatan berwarna kuning.

Gambar II.6 Sintesis kalkon menurut Choudhary dan Juyal (2011)




Sintesis turunan kalkon juga telah berhasil dilakukan oleh Choudhary dan Juyal (2011) melalui kondensasi Claisen-Schmidt menggunakan katalis NaOH 10% dengan metode pengadukan (Gambar II.6). Data hasil sintesis menunjukkan bahwa perbedaan subtituen yang terikat pada cincin aromatis mempengaruhi rendemen kalkon yang diperoleh. Senyawa A memberikan rendemen sebesar 88% sedangkan senyawa C hanya 32%. Hal ini dapat terjadi karena adanya gugus kloro yang terikat pada cincin aromatis yang menyebabkan reaksi kondensasi menjadi kurang optimal sehingga rendemen menjadi lebih kecil.

UNIVERSITAS GADJAH MADA
Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

### II.1.6 Sintesis Flavon

Sintesis flavon dapat dibuat dari dua jalur yaitu melalui senyawa flavanon dan melalui kalkon. Dalam sintesis flavon dari flavanon melalui tiga cara (Parwata, 2016):

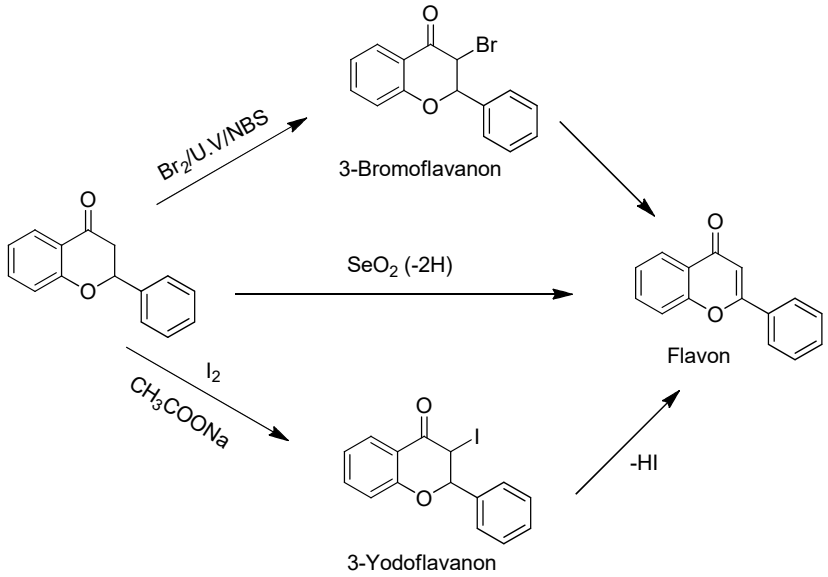
Pertama : dehidrogenasi dari flavanon oleh selenium dioksida. Reaksi ini berlangsung dengan baik bila molekul flavanon tidak mengandung gugus hidroksil bebas, dan bila ada maka reaksi harus dilakukan dalam pelarut anhidrida asam asetat sehingga gugus hidroksil dilindungi sebagai asetat (–OH menjadi –$OCOCH_3$)

Kedua : brominasi flavanon pada posisi 3 diikuti oleh dehidrobrominasi dari senyawa 3-bromoflavanon yang dihasilkan. Brominasi flavanon dimana gugus-gugus hidroksil telah dilindungi sebelumnya, dapat dilakukan oleh brom dibawah sinar UV. Cara ini dimaksudkan untuk menghindari terjadinya brominasi pada cincin benzena dan hanya terjadi pada posisi 3. Brominasi flavanon dapat pula dilakukan oleh N-bromosuksinimida (NBS) dan basa lemah. Dehidrobrominasi dari 3-bromoflavanon dapat dilakukan dengan menggunakan kalium hidroksida dalam alkohol. Pada kondisi ini disamping terjadinya penyingkiran HBr sekaligus terjadi pula hidrolisa dari gugus asetat menghasilkan hidroksiflavon.

Ketiga: dehidrogenasi flavanon langsung menjadi flavon oleh yodium dan basa lemah. Pada reaksi ini adanya gugus-gugus hidroksil dalam molekul flavanon tidak mempengaruhi kelancaran reaksi. Reaksi ini diduga berlangsung melalui substitusi oleh yodida pada posisi 3, diikuti oleh penyingkiran HI. Ketiga reaksi tersebut dapat dilihat dalam Gambar II.7.

Sintesis Senyawa Turunan Kalkon, Flavon dan Flavanon dari 3-bromo-4-metoksibenzaldehida serta Uji
Sitotoksik secara In Vitro Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa), Kolon (WiDr), dan Payudara (T47D dan MCF7)
DIGNA RENNY P, Dr. Winarto Haryadi, M.Si; Prof. Drs. Sabirin Matsjeh, Ph. D.
Universitas Gadjah Mada, 2019 | Diunduh dari http://etd.repository.ugm.ac.id/

Sintesis flavon juga dapat dilakukan dengan menggunakan kalkon dengan gugus hidroksi pada C2' sebagai senyawa antaranya. Yatabe dkk. (2018) dalam penelitiannya dapat mereaksikan flavon melalui bahan dasar 2-hidroksikalkon




dengan menggunakan beberapa katalis logam. Dalam penelitiannya disimpulkan bahwa reaksi flavon dengan menggunakan katalis logam $Au/CeO_2$, $Au/CeO_2$+$Pd/CeO_2$, $Au\text{-}Pd/CeO_2$ berut-turut mempunyai rendemana tertinggi dibanding dengan yang lain yaitu 80%, 51% dan 22% (Tabel II.3).

Gambar II.7 Sintesis flavon dari flavanon (Parwata, 2016)

Tabel II.3 Perbandingan penggunaan katalis dan rendemen flavon (Yatabe dkk., 2018)

| Katalis | Rendemen (%) |
|---|---|
| $Pd(TFA)_2$ | 2 |
| $Pd/CeO_2$ | <1 |
| $Pd/TiO_2$ | 1 |
| $Pd/Al_2O_3$ | 3 |
| $Au/CeO_2$ | 80 |
| $Au\text{-}Pd/CeO_2$ | 22 |
| $Au/CeO_2 + Pd/CeO_2$ | 51 |
| $Pd/Au/CeO_2$ | 11 |
| Tanpa katalis | <1 |

Sasindra dkk (2012) melaporkan bahwa senyawa flavon dapat dibuat dengan menggunakan menggunakan 2-hidroksikalkon dengan beberapa katalis