

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Optimasi Sintesis Organik

Optimasi sintesis senyawa organik adalah proses dimana *starting material* di uji dengan berbagai kondisi pelarut, suhu, katalis, konsentrasi, dan waktu reaksi sampai kondisi optimum untuk menghasilkan produk dan kemurnian ditemukan. Menurut Box & Wilson (1981) kondisi-kondisi eksperimental seperti suhu, pelarut, waktu reaksi dan lainnya harus dikontrol dengan hati-hati agar tidak terjadi penurunan pada kinerja reaksinya, begitu juga dengan *starting material* dari senyawa yang akan dioptimasi harus dikontrol dengan baik. Sebuah metode optimasi yang baik memiliki dua kualitas yaitu didapatnya hasil yang optimal dari sebuah kondisi eksperimen atau didapatnya hasil yang mendekati optimal, dalam prakteknya kecepatan dan kemudahan dari sebuah metode optimasi merupakan hal yang penting (Miller & Miller, 2010). *Output* yang diharapkan dari optimasi adalah didapatnya rendemen, kemurnian senyawa, reaksi yang lebih cepat, dan didapatnya prosedur kerja yang lebih murah (Apodaca, 2013).

Beberapa peneliti juga melakukan optimasi untuk senyawa kalkon diantaranya optimasi waktu reaksi pada senyawa kalkon, 4-metoksikalkon dan 3,4-dimetoksikalkon oleh Handayani, *et al.*, (2005). Pada penelitian tersebut didapatkan peningkatan rendemen dengan lama yang optimal yaitu berturut-turut selama 12 jam, 30 jam dan 30 jam. Senyawa indol kalkon yang telah dioptimasi oleh Tsubogi, *et al.*, (2010) dengan katalis chiral barium didapat rendemen sebesar 96%. Optimasi kondisi reaksi pada *quinolon-chalcone* dengan *starting*

material *3-acetyl 4-hydroxyquinolin-2(1H)-one* dan *4-methylbenzaldehyde* menggunakan etanol sebagai pelarut dan katalis KOH didapatkan rendemen senyawa sebesar 40-60% (Roussaki, *et al.*, 2013).

B. Optimasi Menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM)

Response Surface Methodology (RSM) adalah suatu metode gabungan antara teknik matematika dan teknik statistik, metode ini digunakan untuk membuat model dan menganalisis suatu respon y yang dipengaruhi oleh variabel bebas x agar mengoptimalkan respon tersebut. Suatu persamaan ditentukan dan digunakan untuk menggambarkan hubungan antara variabel prediktor dengan variabel lainnya. Variabel yang akan dihitung nilainya disebut variabel terikat (*dependent variabel*) di plot pada sumbu tegak (sumbu Y), sedangkan variabel yang diasumsikan memberikan pengaruh terhadap variabel terikat disebut variabel bebas (*independent variable*) di plot pada sumbu datar (sumbu X), (Harinaldi, 2005). Penggunaan RSM ini diharapkan dapat menemukan respon yang optimal dari suatu variabel, mengetahui dan mengevaluasi efek dari parameter atau variabel bebas serta interaksinya dalam menyebabkan suatu respon. Analisis regresi terbagi menjadi beberapa metode yang tergantung dari penggunaan variabel yang akan dikaji, salah satunya dengan analisis regresi polinomial orde dua yang menjumlahkan pengaruh masing-masing variabel prediktor (X) dengan dipangkatkan meningkat sampai pangkat 2, secara umum model regresi polinomial ditulis dalam bentuk Persamaan 1.

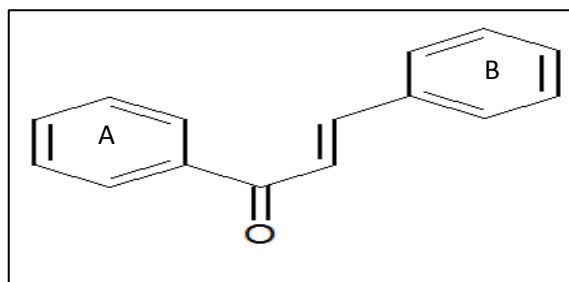
$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 + b_{12} x_1 x_2 + e.....(1)$$

Model ini tepat digunakan untuk melakukan pendekatan pada variable respon apabila fungsinya belum diketahui. Kurva regresi polinomial orde 2 digambarkan oleh kurva lengkung kuadratik. Rancangan eksperimen orde II merupakan rancangan faktorial 3^k (*Three Level Factorial Design*) yang dapat digunakan untuk masalah optimasi, dari model ini akan ditentukan titik stasioner, karakteristik permukaan respon dan model optimasinya (Khurl & Mukhopadhyay, 2010).

C. Turunan Kalkon, Aktifitas dan Metode Sintesisnya

Kalkon (*1,3-diphenil-2-propene-1-one*) adalah senyawa yang terdapat pada tumbuhan dan salah satu prekursor dari flavonoid atau isoflavon (*Jamal, et al., 2008; Kalirajan, et al., 2009; Belsare, et al., 2010*). Senyawa kalkon (gambar 1) memiliki 2 cincin benzene (A dan B) dan satu atom karbon α, β -unsaturated yang mempengaruhi keaktifan senyawa kalkon secara biologis dan memiliki aktifitas farmakologi sebagai antibakteri, antifungi, antiinflamasi, antioksidan, antihiperlipidemia dan immunodulator (*Kishor, et al., 2010*). Potensi kalkon sebagai antibakteri diketahui karena adanya gugus fungsi reaktif dari α, β -unsaturated keto yang dapat meningkatkan aktifitasnya tergantung dari tipe dan posisinya pada gugus cincin aromatik. Menurut *Gupta, et al., (2010)*, beberapa senyawa kalkon menunjukkan hasil yang baik dalam membunuh bakteri *E. Coli*, *S. Aureus*, *C. Albicans*, *A. Niger* dan beberapa bakteri gram positif lainnya. Senyawa kalkon yang diisolasi dari tumbuhan *Zucagnia Punctata* dan disintesis oleh *Sohlyet, et al., (2004)* diketahui memiliki aktifitas yang baik sebagai

antifungi. Senyawa kalkon juga memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi dan banyak diteliti salah satunya adalah senyawa 2'-hidroksikalkon yang dapat menghambat efek pengeluaran mediator-mediator inflamasi (Won, *et al.*, 2004). Selanjutnya aktifitas senyawa kalkon sebagai antioksidan juga sudah banyak diteliti seperti 2',5'-dialkoxykalkon yang juga memiliki efek sebagai agen kemopreventif (Cheng, *et al.*, 2008).



Gambar 1. Struktur Senyawa Kalkon (*1,3-diphenyl-2-propene-1-one*).

Senyawa kalkon dapat disintesis dengan berbagai macam metode yaitu dengan menggunakan metode *Clasien-Schmidt condensation*, metode ini merupakan salah satu metode yang sering dipakai dalam preparasi dari komponen karbonil α , β -unsaturated (Jayapal & Sreedhar, 2010). Selain itu kalkon juga dapat disintesis dengan berbagai macam katalis asam yaitu AlCl_3 , HCl , Et_2O , dan TiCl_4 . Katalis basa yang sering digunakan untuk mensintesis senyawa kalkon adalah NaOH , KOH dan $\text{Ba}(\text{OH})_2$, selain itu juga dapat disintesis dengan metode kondensasi aldol (Faridz, 2009). Sekarang ini diketahui bahwa senyawa kalkon juga dapat disintesis dengan metode yang lebih *eco-friendly* yaitu metode radiasi *microwave* (Jayapal & Sreedhar, 2010).

D. Katalis NaOH

Katalis adalah zat yang mempercepat laju reaksi kimia tanpa mengalami perubahan atau terpakai pada reaksi itu sendiri. Katalis sering digunakan dalam sintesis senyawa untuk mempercepat kecepatan reaksi dengan menurunkan energi aktivasi. Penambahan konsentrasi katalis akan mempercepat reaksi kimia yang terjadi (Twigg, 1996).

Katalis NaOH merupakan katalis basa kuat yang sering digunakan dalam sintesis kalkon dan menghasilkan rendemen yang baik. Rendemen senyawa kalkon yang disintesis dengan katalis NaOH adalah sebesar 98% (Utami, 2007) dan sebesar 84,98% (Suriarta, 2016). Senyawa kalkon *benzylideneacetophene* yang disintesis oleh Mahajan, *et al.*, (2009) dengan katalis NaOH didapat rendemen sebanyak 85%. Senyawa *3,4-(dichlorobenzaldehyde)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one* yang disintesis dengan katalis NaOH mempunyai nilai rendemen sebesar 90% (Alarcón, *et al.*, 2013). Senyawa *3-(4-Fluorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one* yang disintesis oleh Oliva, *et al* (2013) memiliki rendemen sebanyak 95,46%.

E. Microwave dan Sintesis Kalkon

Mircowave adalah gelombang elektromagnetik yang terdiri dari listrik dan komponen magnetik yang memiliki panjang frekuensi 300 sampai 300.000 megahertz (Galema, 1997; Ravichandran & Karthikeyan, 2011). Radiasi *Mircowave* terletak diantara radiasi *infrared* dan *radiowaves* dengan panjang gelombang 1 cm – 1m. Mekanisme yang terjadi pada sintesis menggunakan

microwave disebut mekanisme *dielectric heating*, mekanisme ini di pengaruhi oleh 2 mekanisme utama yaitu mekanisme dipolar polarisasi yang merupakan interaksi antara komponen medan listrik dengan matriks, substansi yang disintesis dengan radiasi *microwave* akan terjadi momen dipol yang sensitif terhadap medan listrik eksternal sehingga menyebabkan rotasi untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan sekitarnya. Selanjutnya mekanisme konduksi atau *ionic conduction* adalah mekanisme yang terjadi saat adanya ion bebas atau spesies ion lainnya dalam *substance* yang akan dipanaskan, lingkungan listrik di *microwave* akan menginduksi terjadinya gerakan ionik yang menyebabkan molekul berorientasi dan menyebabkan efek *superheating*. Mekanisme konduksi diketahui lebih berpengaruh dibandingkan mekanisme dipolar dikarenakan kemampuannya dalam meningkatkan panas (Lindstrom & Westman, 2001). Selain digunakan untuk makanan, metode ini banyak digunakan pada sintesis kimia karena reaksi lebih singkat, mudah penanganannya dan tanpa pelarut (Ravichandran & Karthikeyan, 2011). Metode radiasi *microwave* juga lebih *eco-friendly*, ekonomis, dan menunjukkan hasil produk yang lebih bersih serta rendemen yang didapat lebih besar dibandingkan dengan menggunakan metode konvensional (Jayapal & Sheeradar, 2010; Ravichandran & Karthikeyan, 2011). Beberapa senyawa kalkon yang disintesis menggunakan metode *microwave* dapat dilihat pada tabel 1.

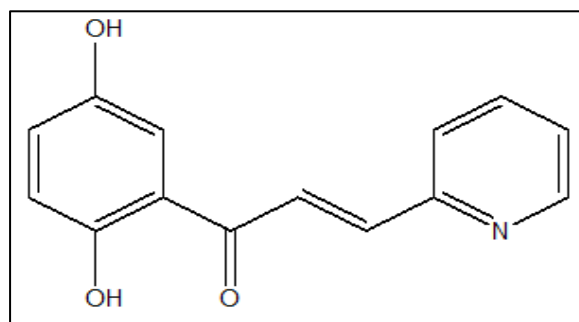
Tabel 1. Senyawa Kalkon yang Pernah Disintesis dengan Metode *Mircowave*

Nama Senyawa	Waktu reaksi (Menit)	Jenis Katalis	Jumlah Rendemen (%)	Referensi
Senyawa 3-(4-chloro phenyl)-1-(4-hydroxyphenyl) prop-2-en-1-one	3-5	K ₂ CO ₃	80	Jayapal, 2010
	13	ZnCl ₂	50	Shorey, 2013
Senyawa (2E)-1-(biphenyl-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one	10	Ba(OH) ₂	80	Shorey, 2013
	6	Ba(OH) ₂	75	Shorey, 2013
Senyawa (2E)-1-(biphenyl-4-yl)-3-(3,4-dimetoksiphenyl)prop-2-en-1-one	6	Ba(OH) ₂	75	Shorey, 2013
Senyawa (2E)-1-(biphenyl-4-yl)-3-(3-nitrophenyl)prop-2-en-1-one	2.5	K ₂ CO ₃	82	Srivastava, 2008
Senyawa 2-OH-3,4,5-triOMe	5-7	NaOH	71-96	Shakil, 2013

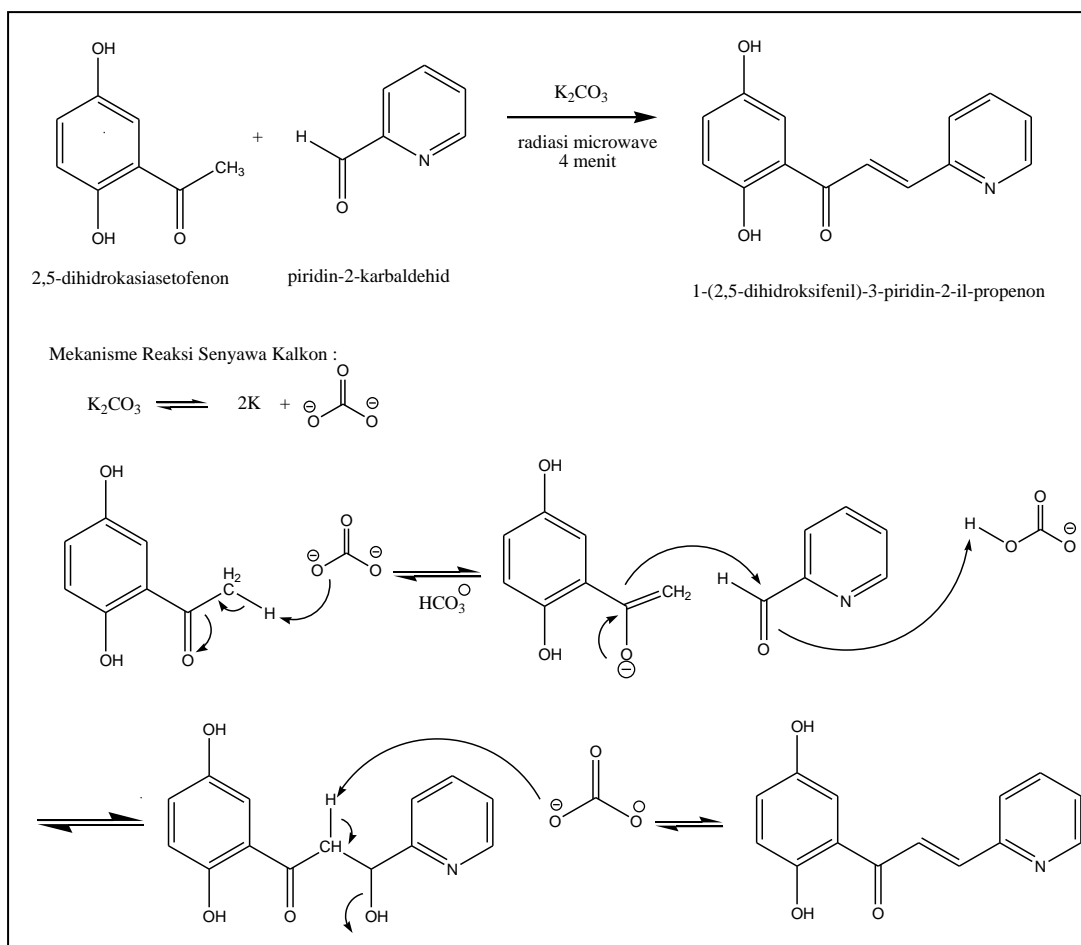
Senyawa 3(4-Dimethylamino-phenyl)-1-(2,5-dimethyl-thiophen-3-yl)-propanone	0.30	NaOH	86	Asiri & Khan, 2011
Senyawa Kalkon	1	NaOH	90	Gedye & Wei, 1998

F. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon

Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon (gambar 2) adalah senyawa kalkon yang disintesis dari 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldhid dengan metode radiasi *microwave* selama 4 menit menggunakan katalis K_2CO_3 tanpa pelarut dan dielusidasi strukturnya oleh Wibowo (2013). Dari hasil sintesis senyawa ini didapatkan hasil berupa padatan berwarna merah. Senyawa hasil sintesis di uji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan fase diam silika gel 60 F₂₅₄ dan 3 fase gerak yang berbeda polaritasnya yaitu kloroform, etanol : heksana (2:1), heksana : etanol (10:1). Hasil uji menunjukkan bahwa senyawa ini telah murni secara KLT. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon (gambar 2) memiliki titik lebur pada suhu 190 °C, titik lebur yang tajam ini menunjukkan bahwa senyawa murni secara titik lebur. Saat dianalisis dengan spektrum massa, senyawa ini memiliki kemurnian yang tinggi yaitu sebesar 94%. Mekanisme reaksi sintesis senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dari 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldhid dengan katalis K_2CO_3 dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 2. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon, (Wibowo, 2013).



Gambar 3. Mekanisme reaksi sintesis senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon dari 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldehid dengan katalis K_2CO_3 , (Wibowo, 2013).

Uji aktifitas senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon yang telah dilakukan oleh Wibowo (2013) menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki aktifitas antiinflamasi yang sebanding dengan ibuprofen, aktifitas antioksidan yang sangat kuat setara dengan quercetin (Susidarti, 2014), dan uji toksisitas yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki LD_{50} sebesar > 5000 mg/kg BB sehingga aman untuk digunakan (Pridiyanto, 2016).

G. Titik Lebur

Titik lebur merupakan tetapan fisika yang penting terutama untuk senyawa hasil isolasi, kristalisasi, dan senyawa sintesis. Titik lebur zat padat atau kristal adalah temperatur ketika zat padat atau kristal tersebut mulai berubah menjadi cair pada tekanan udara satu atmosfer (Stanford Research Systems, 2005). Senyawa dapat dikatakan murni jika memiliki titik lebur yang tajam dan jarak leburnya tidak melebihi 0,5-1 °C contohnya seperti 189-190 °C. Terdapat beberapa metode dalam menentukan titik lebur senyawa kalkan yaitu dengan *open capillary tube*, *Microquimica MG APF-301 apparatus* dan *Gallenkamp melting point apparatus* (Bandgar & Gawande, 2010; Kalirajan, *et al.*, 2009).

H. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan sebuah teknik kromatografi yang dapat memisahkan komponen-komponen kimia dari sebuah campuran multikomponen dengan menggunakan sebuah plat lapis tips seperti *silica gel*, *selulosa* dan *alumina* yang dinamakan sebagai fase diam dan pelarut yang menjadi fase geraknya (Geiss, 1987). KLT sering digunakan sebagai alat untuk analisis kualitatif karena mudah penggunaannya, dapat dilakukan dilaboratorium setiap saat juga dan secara cepat. KLT juga menggunakan alat dan bahan yang murah, sederhana dan mudah didapat (Gandjar & Rohman, 2010). Senyawa kalkan juga sering dianalisis kemurniannya dengan metode KLT (Saini, *et al.*, 2007). Parameter uji kualitatif dengan KLT yang digunakan untuk identifikasi adalah nilai R_f . Dua senyawa dikatakan identik bila mempunyai nilai R_f yang

sama jika diukur pada kondisi KLT yang sama. Nilai R_f dapat dihitung menggunakan rumus dibawah ini

$$R_f = \frac{\text{jarak noda terhadap titik awal (jarak tempuh analit)}}{\text{jarak eluen terhadap titik awal (jarak tempuh pelarut)}}$$

Senyawa turunan kalkon 4'-metoksiasetofenon yang disintesis oleh Gasella, *et al.*, (2015) di analisis dengan KLT menggunakan fase gerak heksana : etil asetat (8:2) memiliki R_f sebesar 0,50. Senyawa *benzimidazolyl* kalkon yang di analisis dengan menggunakan fase gerak DMSO didapatkan nilai R_f sebesar 0,68 (Mohan, *et al.*, 2010). Senyawa *1,3-Diphenylprop-2-enone, 3-(Furan-2''-yl)-1-p-tolylpropenone* dan *2-(Furan-2''-yl)methyleneindan-1-one* yang disintesis oleh Sultan, *et al.*, (2013) dengan menggunakan fase gerak *etOAc : n-hexane* (1:3) didapat masing-masing nilai R_f sebesar 0,58, 0,53 dan 0,55.

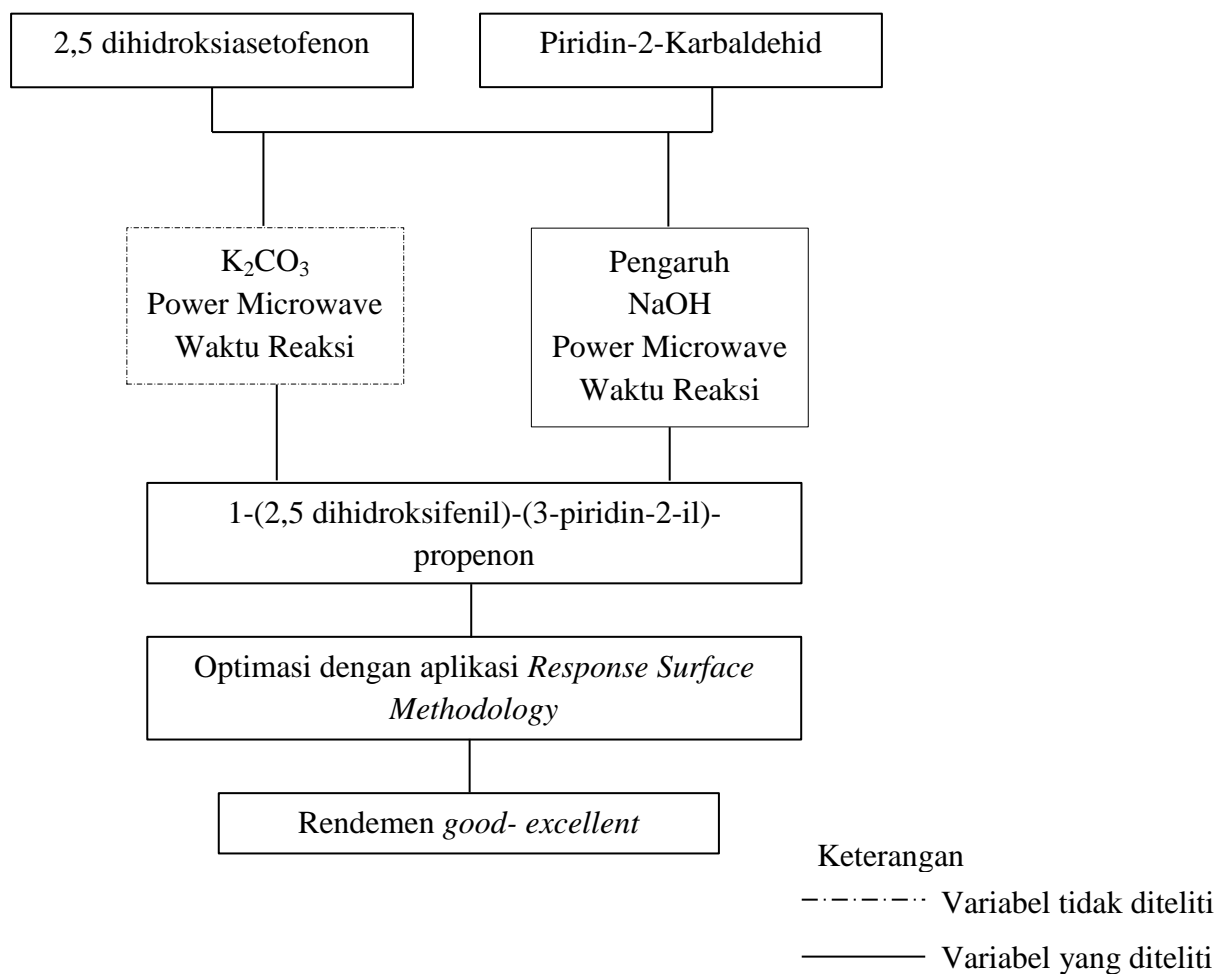
I. *Fourier Transform Infra Red (FTIR)*

FTIR merupakan instrumen yang digunakan untuk pengukur penyerapan radiasi *infra red* pada berbagai panjang gelombang. Metode ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi molekul sederhana sampai molekul yang memiliki kompleksitas spektrum yang tinggi, sehingga banyak digunakan dalam kimia analisis. *Infra Red* (IR) adalah radiasi elektromagnetik yang terletak pada spektrum antara panjang gelombang *visible* dan daerah *microwave*. IR memiliki frekuensi kurang dari 100 cm^{-1} . Secara toritis, cara kerjanya adalah membaca secara kuantitatif penyerapan radiasi IR serta melihat vibrasi molekul yang digambarkan berbentuk garis karena sebuah energi vibrasi berubah oleh adanya sejumlah rotasi energi.

Penggunaan spektrometri IR banyak dilakukan dalam analisis kualitatif senyawa dengan melihat ada tidaknya serapan pada frekuensi tertentu. Absorpsi IR yang terukur akan bervariasi secara luas karena adanya variasi gugus. Keunggulan dari metode ini adalah metodenya cepat, sensitif, *non destructive*, dan mudah dalam mempersiapkan sampelnya (Gandjar & Rohman, 2010).

J. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 4. Bagan penelitian sintesis dan optimasi senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il)-propenon.

K. Hipotesis

1. Senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il) propenon dapat sintesis dengan menggunakan katalis NaOH.
2. Terdapat nilai optimum dari variabel bebas sintesis senyawa 1-(2,5-dihidroksifenil)-(3-piridin-2-il) untuk menghasilkan rendemen yang maksimal.