

SKIM HIBAH : PENELITIAN UNGGULAN (PU-UNS)
**BIDANG UNGGULAN : KESEHATAN, PENYAKIT TROPIS,
GIZI DAN OBAT-OBATAN**

LAPORAN AKHIR



SINTESIS DERIVAT KHALKON TERSUBSTUSI MELALUI PENDEKATAN GREEN CHEMISTRY DAN APLIKASINYA SEBAGAI ANTIBAKTERI

Research Group :

PRODUK ALAM, REKAYASA MOLEKUL, DAN PEMBELAJARAN KIMIA - K12171921

Ketua Penelitian :

Dr. Elfi Susanti Vh, S.Si., M.Si. - 197210231998022001

Anggota Penelitian :

Dr. rer.nat. Sri Mulyani, M.Si. - 196509161991032009

**UNIVERSITAS SEBELAS MARET
NOVEMBER 2021**

HALAMAN IDENTITAS LAPORAN AKHIR**No. Reg:****00231072042212021****Judul Penelitian**: SINTESIS DERIVAT KHALKON TERSUBSTUSI
MELALUI PENDEKATAN GREEN CHEMISTRY DAN
APLIKASINYA SEBAGAI ANTIBAKTERI**Bidang Ilmu / Grup Riset**: MIPA / PRODUK ALAM, REKAYASA MOLEKUL, DAN
PEMBELAJARAN KIMIA**Bidang Kajian**

: Kesehatan, penyakit tropis, gizi dan obat-obatan

SKIM

: PENELITIAN UNGGULAN (PU-UNS)

Kat. Bidang / Bid. Penelitian

: Natural Science / Chemical Sciences

Kat. Tujuan / Tujuan Sosial

: Health / Clinical(organs, diseases and conditions)

Technology Readiness Level (TRL) : 1**Tahun Usulan**

: 2021

Identitas Ketua Penelitian

A. Nama Ketua

: Dr. Elfi Susanti Vh, S.Si.,M.Si.

B. NIP

: 197210231998022001

C. Jabatan Fungsional

: Lektor Kepala

D. Unit / Sub Unit

: Fakultas KIP / S-1 Pendidikan Kimia

E. Nomor HP

: 08121523622

F. Email

: elfisusantivh@staff.uns.ac.id

Lama Penelitian Keseluruhan

: 2 Tahun

Penelitian Tahun Ke-

: 2

Biaya usulan Tahun Berjalan

: Rp. 67.855.000,00

Biaya Yang Disetujui Tahun Berjalan : Rp. 60.000.000,00

Biaya Sumber Lain

: Rp.

Asal Sumber Biaya Lain

: Rp.

Ketua,

**Prof. Dr. Okid Parama Astirin, M.S**
NIP. 196303271986012002Surakarta,
02 November 2021**Dr. Elfi Susanti Vh S.Si.,M.Si.**
NIP. 197210231998022001

LAMPIRAN LAPORAN AKHIR**No. Reg:****00231072042212021**

- Judul Penelitian** : SINTESIS DERIVAT KHALKON TERSUBSTUSI
MELALUI PENDEKATAN GREEN CHEMISTRY DAN
APLIKASINYA SEBAGAI ANTIBAKTERI
- Anggota Penelitian**
1 . Nama / NIDN(Kode Reg.) : Sri Mulyani / 0016096504
Grup Riset : PRODUK ALAM, REKAYASA MOLEKUL, DAN
Persetujuan Anggota : PEMBELAJARAN KIMIA
Setuju
- Luaran Penelitian wajib** : 1. Luaran wajib PU-UNS 2020 : a. Publikasi hasil penelitian
pada jurnal internasional terindeks Scopus sebanyak 2
publikasi (1 publikasi per tahun); atau Paten atau paten
sederhana yang sudah terdaftar dan 1 publikasi jurnal
internasional terindeks Scopus maksimal 1 tahun setelah
perolehan hibah selesai.
- Luaran Penelitian Tambahan** : 1. Luaran tambahan PU-UNS 2020 : a. Prosiding seminar
internasional terindeks Scopus
2. Luaran tambahan PU-UNS 2020: b. Buku berbasis riset
yang sudah terbit pada akhir masa pelaksanaan riset.

Surakarta,
02 November 2021



Dr. Elfi Susanti Vh S.Si.,M.Si.

**Keterlibatan Mahasiswa Dalam
P2M**

- | | |
|----------------|---|
| 1 . Nama / NIM | : Halida Anwar Alzundi Fahrudi / K3317034 |
| Jurusan | Pendidikan Kimia |
| Fakultas | Keguruan dan Ilmu Pendidikan |
| 2 . Nama / NIM | : Fitria Nur Aini / K3317032 |
| Jurusan | Pendidikan Kimia |
| Fakultas | Keguruan dan Ilmu Pendidikan |

Anggota P2M Luar

Surakarta,
02 November 2021



Dr. Elfi Susanti Vh S.Si.,M.Si.

Informasi Tugas Pengusul P2M :

Skema P2M : PENELITIAN UNGGULAN (PU-UNS)

SINTESIS DERIVAT KHALKON TERSUBSTUSI MELALUI

Judul P2M : PENDEKATAN GREEN CHEMISTRY DAN APLIKASINYA SEBAGAI
ANTIBAKTERI

Tahun P2M : 2021

Biaya
Setujui : Rp.60.000.000,-

No	Detail Pengusul	Tugas & Waktu	Posisi
1	Dr. Elfi Susanti Vh S.Si.,M.Si. S-1 Pendidikan Kimia / Fakultas KIP NIP : 197210231998022001 ID SCOPUS : 55532114500 SINTA ID : 5978717 H-Index : 3	Ketua Pelaksana 10 Jam/Minggu	Ketua
2	Dr. rer.nat. Sri Mulyani M.Si. S-1 Pendidikan Kimia / Fakultas KIP NIP : 196509161991032009 ID SCOPUS : 57192902669 SINTA ID : 6092138 H-Index : 3	Anggota Peneliti 6 Jam/Minggu	Anggota

Surakarta,
02 November 2021

Dr. Elfi Susanti Vh S.Si.,M.Si.

Ringkasan Dana Pengusul P2M :

Skema P2M : PENELITIAN UNGGULAN (PU-UNS)

SINTESIS DERIVAT KHALKON TERSUBSTUSI MELALUI

Judul P2M : PENDEKATAN GREEN CHEMISTRY DAN APLIKASINYA SEBAGAI
ANTIBAKTERI

Tahun P2M : 2021

Biaya
Setujui : Rp.60.000.000,-

No	Jenis RAB	Keterangan	Total (Rp)
1	BELANJA BARANG NON OPERASIONAL LAINNYA	Jasa/Sewa, Pelaporan, diseminasi hasil P2M, dll	Rp.7.263.320,-
2	BELANJA BAHAN	Bahan habis pakai, komponen atau peralatan	Rp.48.986.680,-
3	BELANJA PERJALANAN LAINNYA	Perjalanan/Transportasi	Rp.0,-
4	HONORARIUM	Narasumber dari luar UNS, pembantu peneliti, pembantu lapangan , surveyor	Rp.3.750.000,-
Total			Rp.60.000.000,-

Surakarta,
02 November 2021

Dr. Elfi Susanti Vh S.Si.,M.Si.

RINGKASAN

Permasalahan yang sering muncul dalam pengendalian bakteri adalah terjadinya resistensi terhadap antibiotik yang digunakan. Modifikasi struktur antibakteri terus dikembangkan untuk mengatasi masalah ini. Salah satu strategi untuk pengembangan antibakteri adalah menemukan senyawa baru yang berpotensi sebagai antibakteri, yaitu senyawa khalkon. Pengembangan strategi sintesis khalkon yang dilakukan melalui pendekatan *green chemistry* menjadi sangat penting dilakukan dalam rangka pengembangannya sebagai antibakteri yang potensial.

Tujuan umum penelitian ini adalah pengembangan ilmiah sintesis senyawa khalkon dan pengembangan senyawa obat. **Tujuan khususnya** adalah mensintesis 3 (tiga) derivat khalkon melalui pendekatan *green chemistry* dan menentukan potensinya sebagai antibakteri. Variasi gugus pada struktur khalkon diharapkan akan memberikan tingkat keragaman yang berguna untuk pengembangan obat antibakteri baru yang memiliki peningkatan potensi dan toksisitas yang lebih rendah, serta akan menjelaskan hubungan antara struktur senyawa dan aktivitas.

Untuk mencapai tujuan tersebut, maka penelitian akan dilakukan secara bertahap dalam 2 tahun. **Pada tahun pertama** telah dilakukan : (1) sintesis senyawa khalkon dengan mereaksikan 4-metoksiasetofenon dengan 3 turunan benzaldehida (4-bromobenzaldehida, 4-hidroksibenzaldehida, 4-nitrobenzaldehida) menggunakan metode kondensasi Claisen-Schmidt dengan teknik grinding, (2) Pemurnian dan karakterisasi senyawa hasil sintesis secara spektroskopi (FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) dan GC-MS, (3) menentukan pengaruh gugus pada benzaldehida terhadap aktivitas kondensasi Claisen-Schmidt. **Pada tahun kedua** telah dilakukan: (1) menentukan aktivitas antibakteri 3 senyawa khalkon hasil sintesis terhadap bakteri Gram-positif (*Staphylococcus aureus*) dan Gram-negatif (*Escherichia coli*) secara kualitatif dan kuantitatif, (2) menganalisis hubungan struktur dan aktivitas antibakteri senyawa khalkon hasil sintesis.

Kata kunci ; khalkon, teknik grinding, antibakteri, kondensasi Claisen-Schmidt

BAB 1. PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Infeksi bakteri adalah masalah kesehatan yang disebabkan oleh bakteri, serta dapat menyerang seluruh organ tubuh. Beberapa bakteri penyebab penyakit antara lain *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *S. aureus* menimbulkan penyakit karena kemampuannya melekat ke sel, menyebar dalam jaringan dan membentuk abses, menghasilkan enzim ekstrasel atau eksotoksin, dan tahan terhadap berbagai terapi antibiotik. Beberapa infeksi yang disebabkan *S. aureus* antara lain infeksi kulit pernafasan (pneumonia, abses paru), tulang (osteomielitis, artritis septik), invasif (abses dalam otak dan hepar), traktus gastrointestinal (keracunan makanan yang diperantarai toksin). Sedangkan infeksi yang disebabkan *E. coli* antara lain infeksi traktus gastrointestinal, traktus urinarus, saluran empedu, traktus respiratorus, septikemia dan kolitis hemoragik. Sebagian besar infeksi oleh *E. coli* terjadi setelah mengkonsumsi makanan yang kurang matang dan tercemar (Elliott *et al.*, 2009).

Infeksi terjadi saat bakteri merugikan masuk ke dalam tubuh dan berkembang biak dengan cepat. Infeksi bakteri ditangani dengan pemberian antibiotika. Antibiotika pada dasarnya memiliki dua fungsi utama, yaitu membunuh bakteri atau memperlambat perkembangbiakannya.

Pengendalian bakteri ini sering menimbulkan permasalahan baru yaitu terjadinya resistensi terhadap antibiotika yang digunakan. Resistensi ini dapat terjadi karena beberapa hal, antara lain perubahan *reseptor site* pada bakteri yang menyebabkan pengikatan obat ke sasaran berkurang atau hilang, adanya mikroorganisme yang menghasilkan enzim yang dapat merusak aktivitas obat, adanya perubahan permeabilitas dari mikroorganisme, terjadi mutasi dan transfer genetic. Dari 2 juta penduduk yang mengalami infeksi bakteri di rumah sakit USA setiap tahun, 70% kasus melibatkan strain yang resisten. Masalah utama yang muncul di Inggris adalah MRSA (*Methicillin Resisten Staphylococcus aureus*) (Elliott *et al.*, 2009).

Modifikasi struktur obat antibakteri yang resisten harus dikembangkan untuk mengatasi masalah resistensi tersebut. Salah satu strategi untuk pengembangan

antibakteri adalah menemukan senyawa baru yang berpotensi sebagai antibakteri, yaitu senyawa khalkon.

Pengembangan senyawa aktif antibakteri melalui modifikasi molekul senyawa khalkon merupakan suatu terobosan yang sangat menguntungkan, karena senyawa homolog kemungkinan besar mempunyai sifat farmakologis yang sama atau bahkan lebih besar. Modifikasi molekul pada khalkon dapat dilakukan dengan bervariasi substituen yang terdapat pada sistem aromatik reaktannya yaitu pada asetofenon dan benzaldehida.

Khalkon (1,3-difenil propenon) merupakan zat antara dalam sintesis bermacam-macam senyawa heterosiklik (Patil *et al*, 2009). Khalkon dapat disintesis dengan cara kondensasi Claisen-Schmidt, yaitu reaksi kondensasi antara benzaldehida dengan asetofenon untuk membentuk keton α,β -tak jenuh. Pada penelitian sebelumnya telah disintesis hidroksi khalkon dari hidroksiasetofenon dan metoksibenzaldehida melalui kondensasi Claisen-Schmidt secara konvensional menggunakan pelarut etanol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terbentuknya senyawa hidroksi khalkon membutuhkan basa kuat (50%), waktu reaksi yang lama (24 jam) dan rendemen yang rendah (40-70%) (Susanti *et al*, 2012 dan 2014), sehingga pada penelitian ini akan dikembangkan desain baru sintesis khalkon melalui pendekatan *green chemistry* yaitu sintesis bebas pelarut menggunakan teknik *grinding*.

Teknik *grinding* dalam sintesis merupakan suatu pengembangan sintesis khalkon yang sangat menguntungkan, karena menggunakan peralatan yang sangat sederhana sekali yaitu alu dan lumpang. Modifikasi sintesis khalkon dengan teknik *grinding* pernah dilakukan untuk sintesis senyawa khalkon dari 2-asetil-1-naphtol dan benzaldehida (Zangade *et al.*, 2011). Sintesis dengan teknik ini berjalan tanpa pelarut, waktu reaksi singkat (4-8 menit) dan rendemen yang tinggi (84-95%). Teknik *grinding* juga pernah digunakan untuk sintesis khalkon dari sikloheksanon dan benzaldehida, memberikan rendemen 96-98% (Rahman *et al.*, 2012). Peneliti juga telah mensintesis 3 turunan senyawa hidroksikhalkon dengan teknik ini dan memberikan rendemen 70-84% (Susanti *et al.*, 2014). Namun, teknik *grinding* ini belum dilakukan untuk mensintesis derivat khalkon dari 4-metoksiasetofenon dengan benzaldehida tersubstitusi.

Pada penelitian ini akan disintesis 3 (tiga) derivat khalkon baru dari 4-metoksiasetofenon dan benzaldehida tersubstitusi (4-bromobenzaldehida, 4-

hidroksizaldehida dan 4-nitrobenzaldehida). Variasi substituen pada benzaldehida diharapkan akan menghasilkan 3 (tiga) derivat khalkon yang memiliki antibakteri potensial terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli*, sehingga kemudian akan diperoleh hubungan struktur senyawa khalkon dengan aktivitas antibakteri.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan dari latar belakang penelitian, maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana mensintesis 3 (tiga) derivat khalkon dari 4-metoksiasetofenon yang direaksikan dengan turunan benzaldehida (4-bromo-benzaldehida, 4-hidroksibenzaldehida dan 4-nitrobenzaldehida) menggunakan metode Claisen-Shmidt dengan teknik grinding.
2. Bagaimana potensi ketiga derivat khalkon hasil sintesis sebagai antibakteri ditentukan dengan cara mengukur aktivitas antibakteri senyawa tersebut terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*) dan bakteri Gram negatif (*E. coli*).
3. Bagaimana hubungan struktur khalkon dengan aktivitas antibakteri ditentukan dengan cara menganalisis data aktivitas antibakteri yang dihasilkan dari ketiga derivat khalkon hasil sintesis.

C. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Tujuan penelitian yang ingin dicapai adalah sebagai berikut :

1. Mensintesis 3 (tiga) derivat khalkon dari 4-metoksiasetofenon yang direaksikan dengan turunan benzaldehida (4-bromo-benzaldehida, 4-hidroksibenzaldehida dan 4-nitrobenzaldehida) menggunakan metode Claisen-Shmidt dengan teknik grinding.
2. Menentukan potensi ketiga derivat khalkon hasil sintesis sebagai antibakteri ditentukan dengan cara mengukur aktivitas antibakteri senyawa tersebut terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*) dan bakteri Gram negatif (*E. coli*).
3. Menentukan hubungan struktur khalkon dengan aktivitas antibakteri ditentukan dengan cara menganalisis data aktivitas antibakteri yang dihasilkan dari ketiga derivat khalkon hasil sintesis.

MANFAAT PENELITIAN

Sintesis merupakan alternatif yang terbaik untuk mendapatkan senyawa khalkon dalam jumlah besar, karena isolasi langsung senyawa khalkon dari bahan alam kurang menguntungkan dan dibutuhkan banyak tumbuhan untuk mendapatkannya. Pengembangan strategi sintesis khalkon dilakukan melalui pendekatan *green chemistry*, suatu pendekatan dalam mengembangkan dan merancang proses kimia yang mengurangi atau menghilangkan penggunaan dan pembentukan zat yang berbahaya terhadap lingkungan. Oleh karena itu penting sekali menemukan pelarut dan reagen yang ramah lingkungan, atau dapat mengeluarkan pelarut organik dari proses sintesis. **Sintesis tanpa pelarut sangat penting dilakukan sebagai upaya terobosan teknologi dalam sintesis khalkon dan turunannya.**

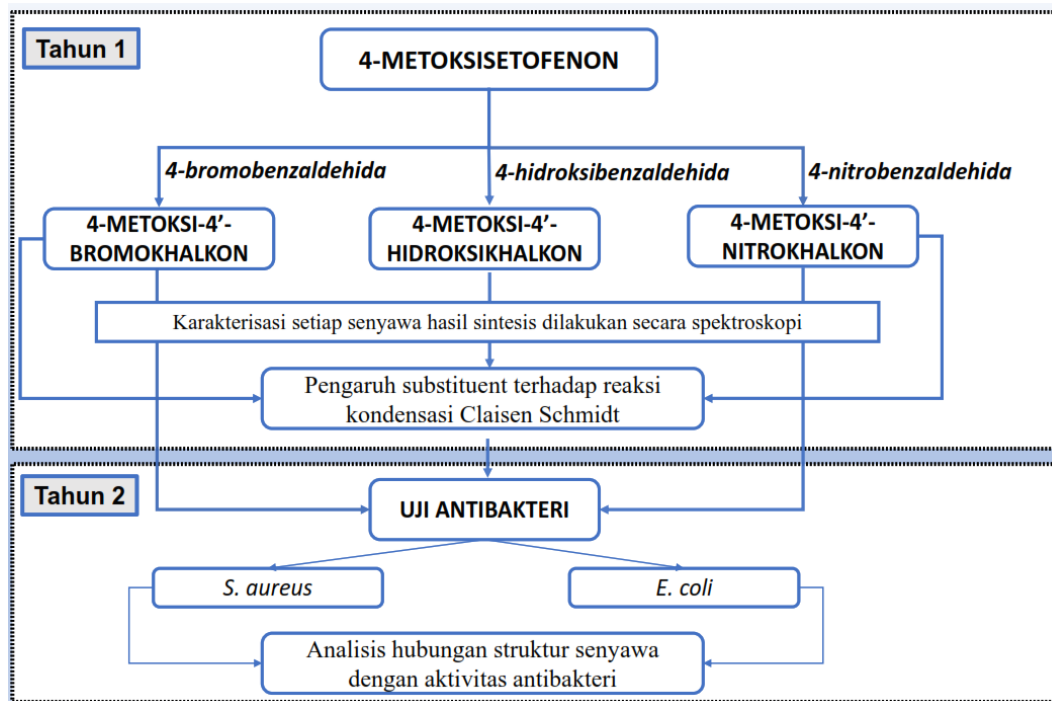
Beberapa keuntungan reaksi bebas pelarut antara lain penggunaan energi rendah, tidak ada media reaksi yang harus dikumpulkan, dimurnikan dan kemudian digunakan kembali, rendemen tinggi dan waktu reaksi lebih pendek, lebih sederhana dan tidak membutuhkan peralatan yang khusus, kemurnian produk tinggi, tidak memerlukan gugus pelindung dan pelepasan gugus pelindung. Sintesis bebas pelarut dapat dilakukan dengan teknik *grinding* (Rateb and Zohdi, 2009).

Produk yang akan dihasilkan dari penelitian ini adalah 3 derivat khalkon yang dapat dikembangkan sebagai antibakteri. Sintesis senyawa ini sebagai antibakteri akan dapat mengurangi impor bahan dasar farmasi yang harganya relatif mahal sebagai upaya untuk mewujudkan kemandirian bangsa dalam penyediaan obat yang terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat.

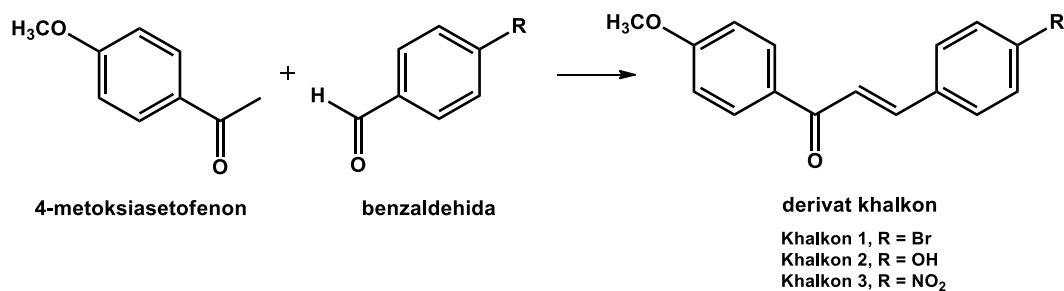
Pengembangan metode sintesis derivat khalkon baru akan memberikan kontribusi pada ilmu pengetahuan khususnya pada sintesis senyawa organik, dan dapat dijadikan sebagai landasan ilmiah pengembangan senyawa khalkon sebagai antibakteri serta aplikasinya di bidang kedokteran.

BAB 2. METODE PENELITIAN

A. Bagan Alir Penelitian



B. Rancangan Reaksi sintesis derivat khalkon



C. Tahap penelitian

Pada tahun **pertama** telah dilakukan :

1. Sintesis 3 (tiga) derivat khalkon dari 4-metoksiasetofenon yang direaksikan dengan turunan benzaldehida (4-bromo-benzaldehida, 4-hidroksibenzaldehida dan 4-nitrobenzaldehyde) menggunakan metode Claisen-Schmidt dengan teknik grinding.
2. Pemurnian derivat khalkon hasil sintesis
3. Karakterisasi derivat khalkon hasil sintesis dilakukan secara spektroskopi (FT-IR, GC-MS, H-NMR dan C-NMR) pada setiap tahap sintesis dalam penelitian ini.

4. Mempelajari dan menentukan pengaruh gugus/substituen pada benzaldehida terhadap aktivitas kondensasi Claisen-Schmidt pada sintesis khalkon ditentukan dari waktu reaksi dan rendemen produk sintesis.

Pada tahun **Kedua** telah dilakukan:

1. Potensi ketiga derivat khalkon hasil sintesis sebagai antibakteri ditentukan dengan cara mengukur aktivitas antibakteri senyawa tersebut terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*) dan bakteri Gram negatif (*E. coli*).
2. Menentukan hubungan struktur khalkon dengan aktivitas antibakteri ditentukan dengan cara menganalisis data aktivitas antibakteri yang dihasilkan dari ketiga derivat khalkon hasil sintesis.

D. Prosedur utama penelitian

Sintesis derivat khalkon dengan teknik grinding

Senyawa khalkon disintesis dengan cara menggerus 4-metoksiasetofenon dengan turunan benzaldehida (4-bromo-benzaldehida, 4-hidroksibenzaldehida dan 4-nitrobenzaldehyde) dalam suatu lumpang dan alu pada suhu kamar selama beberapa menit. Kesempurnaan reaksi dimonitor dengan kromatografi Lapisan Tipis (KLT). Campuran reaksi kemudian diencerkan dengan air dingin, dinetralkan dengan larutan HCl 10% (v/v) dingin, kemudian disaring. Pemurnian dilakukan menggunakan rekristalisasi dan kolom kromatografi dengan berbagai pelarut organik. Produk sintesis selanjutnya dikarakterisasi menggunakan spektrometer FT-IR, GC-MS, ^1H - dan ^{13}C -NMR.

Pemurnian senyawa hasil sintesis

Pemurnian senyawa senyawa hasil sintesis dapat dilakukan dengan rekristalisasi dan kromatografi kolom. Rekristalisasi dilakukan dengan pelarut yang didasarkan pada prinsip kelarutan. Zat-zat yang direkristalisasi dilarutkan dalam pelarut pada suhu tinggi, dihilangkan pengotornya, disaring untuk menghilangkan residu yang tak larut dan didinginkan. Kristal yang terbentuk kemudian disaring pada tekanan rendah, dicuci dan dikeringkan. Kromatografi kolom merupakan metode kromatografi klasik yang masih banyak digunakan. Kromatografi kolom digunakan untuk memisahkan senyawa-senyawa dalam jumlah yang banyak berdasarkan daya adsorpsi

dan partisi. Adsorben yang umum digunakan adalah silika gel, alumina, selulosa dan karbon aktif. Fasa gerak (eluen) pada kromatografi kolom melalui fasa diam (adsorben) yang berada dalam kolom, sehingga campuran akan terpisah membentuk pita-pita karena perbedaan sifat kepolaran.

Uji aktivitas antibakteri

Aktivitas antibakteri senyawa flavon hasil sintesis ditentukan menggunakan metode *filter paper disc diffusion* (metode difusi plate kertas saring). Bakteri uji yang digunakan adalah *E. coli* dan *S. aureus*. Media yang digunakan adalah *Mueller Hinton* (MH) agar dan sebagai standar antibiotik digunakan tetrasiklin. Semua alat yang digunakan untuk uji antibakteri harus disterilkan dengan cara memasukkan alat-alat yang telah dibungkus dengan aluminium foil ke dalam autoklaf. Proses sterilisasi ini dilakukan selama 15 menit pada suhu 121°C dan tekanan 15 psi. Sterilisasi untuk alat yang tidak tahan panas dilakukan dengan menyemprot alat tersebut menggunakan etanol 70%.

Agar Muller-Hinton dipersiapkan sesuai petunjuk pabrik, kemudian segera diautoklaf dan dinginkan sampai pada suhu 45-50 °C. Tuang agar sebanyak 20-25 mL ke dalam petri disk ukuran 150 mm, selanjutnya didinginkan pada suhu kamar. Uji sterilitas media dilakukan dengan cara menginkubasi media pada suhu 30-35°C selama 24 jam. Media siap digunakan untuk uji antibakteri.

Kultur bakteri yang telah dipilih dicampurkan dengan larutan NaCl steril, sehingga diperoleh kekeruhan sekitar 0,5 CFU/mL (*colony forming units per millilitre*). Plat petri yang berisi 20 mL agar MH digunakan sebagai media bakteri uji. Inokulum disebarkan di atas permukaan media MH padat. Kertas saring *disc Whatman* no 1 (diameter 6 mm) ditetaskan dengan seyawa uji (20µL/disc), kemudian ditempatkan di atas permukaan plat. Tetrasiklin (5µL/disc) digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan sebagai kontrol negatif digunakan DMSO. Plat yang telah diinokulasikan dengan bakteri diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C. Diameter zona hambat ditunjukkan dengan terbentuknya zona bening disekeliling kertas saring lebih dari 2 mm mengindikasikan sebagai penghambatan positif (Venkatesan dan Maruthavanan, 2011).

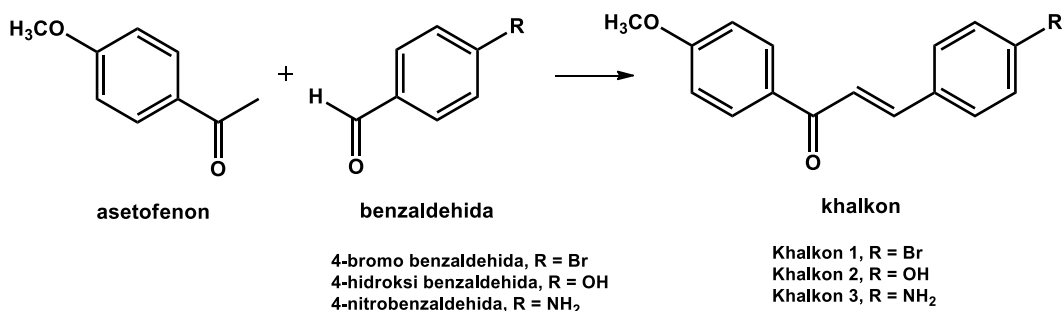
BAB 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

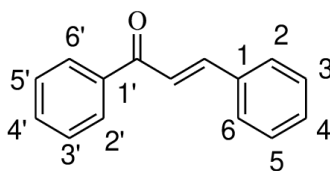
Sintesis Senyawa Khalkon

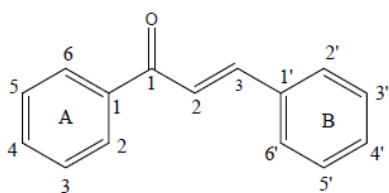
Pada penelitian ini telah disintesis 3 (tiga) derivat khalkon dari 4-metoksiasetofenon yang direaksikan dengan turunan benzaldehida (4-bromo-benzaldehida, 4-hidroksibenzaldehida dan 4-nitrobenzaldehida) menggunakan metode Claisen-Schmidt dengan teknik grinding.

Sintesis khalkon dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dari asetofenon dan benzaldehida dengan adanya NaOH sebagai basa. Metoda sintesis khalkon ini telah banyak digunakan, diantaranya oleh Prasad *et al.*, (2008), Zambare *et al.*, (2009), Mandge *et al.*, (2007), dan Nalwar *et al.*, (2009). Reaksi Claisen-Schmidt merupakan reaksi yang sangat berperan penting dalam kimia organik sintesis. Pada dasarnya reaksi ini dapat terjadi secara spontan dengan adanya gugus karbonil (C=O) dan H- α dalam katalis basa. Reaksi dimulai dari pindahnya proton dari karbon α dari asetofenon membentuk ion enolat yang terstabilkan oleh resonansi. Selanjutnya, adisi nukleofilik karbanion dari asetofenon terhadap karbon karbonil dari veratraldehida, dilanjutkan dehidrasi hidroksi keton untuk membentuk khalkon.



Gambar 3.1 Reaksi sintesis senyawa khalkon 4 methoxy-4'-bromo chalcone





Sintesis khalkon menggunakan teknik *grinding* merupakan suatu terobosan yang sangat strategis sekali karena mempertimbangkan prinsip *green chemistry*, yaitu mengurangi penggunaan pelarut dalam proses sintesis. Pelarut dalam sintesis senyawa banyak bersifat racun dan menimbulkan masalah lingkungan. Oleh karena itu pengembangan metode sintesis senyawa tanpa pelarut sangat penting dilakukan. Dalam proses *grinding* semua reaktan digerus dalam suatu lumpang sehingga tumbukan antara reaktan terjadi dan menimbulkan energi friksi dari panas lokal yang akan mempercepat reaksi terbentuknya khalkon.

Ada beberapa perbedaan penting antara sintesis khalkon konvensional menggunakan pelarut dibandingkan dengan sintesis khalkon tanpa pelarut menggunakan teknik *grinding*. Sintesis khalkon konvensional membutuhkan waktu reaksi selama 24 jam, sedangkan sintesis teknik *grinding* membutuhkan waktu reaksi yang lebih singkat yaitu selama 15 menit.

Sintesis khalkon teknik *grinding* lebih sederhana, tidak membutuhkan peralatan khusus, prosedur lebih ekonomis dan ramah lingkungan. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang telah didapatkan Kumar *et al.*, (2008), Rateb and Zohdi (2009) dan Zangade *et al.*, (2011). Kumar *et al.*, (2008) mensintesis beberapa senyawa khalkon dengan beberapa metode, yaitu sintesis dengan refluks, iradiasi ultrasonik dan teknik *grinding*. Hasil penelitian Kumar menjelaskan bahwa sintesis dengan teknik *grinding* memberikan hasil yang lebih baik daripada menggunakan iradiasi ultrasonik dan refluks, masing-masing dengan rendemen 83-92%, 5-80% dan 24-89%. Rateb and Zohdi (2009) mensintesis beberapa turunan khalkon dengan teknik *grinding* menggunakan katalis NaOH, dengan hasil baik (rendemen 71-95%). Zangade *et al.*, (2011) juga telah mensintesis turunan 2-hidroksi khalkon dengan teknik *grinding* menggunakan katalis KOH, dengan rendemen yang cukup tinggi yaitu sebesar 85-94%. Susanti, *et al.* (2014) juga telah mensintesis khalkon dari 4 turunan hidroksi asetofenon dan veratraldehida menggunakan teknik *grinding* dan memberikan rendemen hasil lebih besar (70-84%) dibandingkan dengan sintesis khalkon konvensional (45-75%).

Berdasarkan hasil penelitian pada tahun pertama telah berhasil disintesis 3 senyawa khalkon yaitu 4'-bromo-4-metoksi khalkon, 4'-hidroksi-4-metoksi khalkon dan 4'-nitro-4-metoksi khalkon. Ketiga khalkon sintesis ini selanjutnya diuji aktivitas antibakteri terhadap *E.coli* dan *S. Aureus*.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji antibakteri dilakukan terhadap senyawa khalkon hasil sintesis untuk mengetahui potensinya sebagai antibakteri. Uji aktivitas antibakteri dilakukan secara *in vitro* menggunakan metode *filter paper disc diffusion* (difusi plat kertas saring), yaitu dengan meletakkan kertas saring di atas media agar Mueller Hinton (MH) yang telah diinokulasikan dengan bakteri (Venkatesan and Maruthavanan, 2011). Pertumbuhan bakteri dapat diamati setelah diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37 °C, dengan melihat ada atau tidaknya daerah hambat di sekeliling kertas saring. Bakteri yang digunakan ada 3, yaitu bakteri gram negatif *E. coli* dan bakteri gram positif yaitu *S. aureus*.

Senyawa khalkon hasil sintesis berbentuk padatan, sehingga harus dilarutkan menggunakan DMSO. Chloramphenicol 30 mg digunakan sebagai standar antibiotik atau kontrol positif, sedangkan DMSO sebagai kontrol negatif. Diameter zona hambat yang teramati pada pengujian antibakteri senyawa khalkon hasil sintesis terhadap 2 bakteri uji disajikan pada Tabel 4.1

Hasil pengujian yang disajikan pada Tabel 4.1 memperlihatkan bahwa senyawa khalkon hasil sintesis memiliki daya hambat lemah-sedang terhadap bakteri gram negatif (*E.coli*) dan tidak aktif terhadap gram positif (*S.aureus*). Saini *et al.* (2005) membagi kriteria daya hambat suatu senyawa terhadap bakteri menjadi 4 kategori, yaitu kategori lemah jika diameter daya hambat kurang dari 5-7 mm, sedang jika diameter daya hambat 8-10 mm, kuat jika diameter daya hambat 11-13 mm, dan sangat kuat jika diameter daya hambat lebih dari 14 mm.

Tabel 4.1 Diameter zona hambat senyawa khalkon

Bakteri yang digunakan	Kode sampel	Diameter Zona Hambat yang Terbentuk (mm)
<i>Escherichia coli</i>	Kontrol (+)	29,49

ATCC 25922	Kontrol (-)	6,24
	4'-bromo-4-metoksi khalkon	8,23
	4'-hidroksi-4-metoksi khalkon	7,88
	4'-nitro-4-metoksi khalkon	6,50
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Kontrol (+)	36,40
	Kontrol (-)	0
	4'-bromo-4-metoksi khalkon	0
	4'-hidroksi-4-metoksi khalkon	0
	4'-nitro-4-metoksi khalkon	0

Keterangan :

Kontrol (+) = Disc antibiotik chloramphenicol 30 mg

Kontrol (-) = DMSO 10%

(-) = tidak ada zona hambat

Hasil pengujian aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa secara umum senyawa khalkon hasil sintesis memiliki kecenderungan daya hambat terhadap bakteri Gram-negatif sedikit lebih besar daripada bakteri Gram-positif. Nikaido (2003) mengungkapkan bahwa perbedaan sensitivitas bakteri Gram-negatif dan Gram-positif berkaitan dengan dinding sel bakteri. Bakteri Gram-positif mengandung lapisan peptidoglikan, merupakan penghalang permiabel yang tidak efektif. Sedangkan bakteri Gram-negatif dikelilingi oleh membran luar tambahan yang terdiri atas senyawa lipopolisakarida, yang membuat dinding sel impermiabel terhadap solut lipofilik dan porin, sebagai penghalang selektif terhadap solut hidrofilik.

B. STATUS LUARAN PENELITIAN

1. Luaran wajib PU-UNS 2020 : a. Publikasi hasil penelitian pada jurnal internasional terindeks Scopus sebanyak 2 publikasi (1 publikasi per tahun); atau Paten atau paten sederhana yang sudah terdaftar dan 1 publikasi jurnal internasional terindeks Scopus maksimal 1 tahun setelah perolehan hibah selesai.

Luaran : artikel telah submit pada tahun pertama di Jurnal International terindeks Scopus,

Tetapi di reject dengan alasan seperti tercantum di email balasan.
Untuk selanjutnya artikel direvisi lagi agar bisa diterima di jurnal tersebut.



Elfi Susanti Vh <elfisusantivh@staff.uns.ac.id>

[IJC] Submission Acknowledgement

1 message

Prof. Dr.rer.nat. Nuryono, MS <nuryono_mipa@ugm.ac.id>
To: Elfi Susanti VH <elfisusantivh@staff.uns.ac.id>

Tue, Nov 10, 2020 at 4:18 PM

Dear Elfi Susanti VH,

Thank you for submitting the manuscript, "SYNTHESIS OF 4-BROMO-4'-METHOXYCHALCONE BY GRINDING TECHNIQUES" to Indonesian Journal of Chemistry. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL: <https://jurnal.ugm.ac.id/ijc/author/submission/61197>
Username: elfisvh72

If you have any questions, do not hesitate to contact me. Thank you for considering this journal for publishing your valuable work.

Best regards,
Prof. Dr.rer.nat. Nuryono, MS
Indonesian Journal of Chemistry

Indonesian Journal of Chemistry
<https://jurnal.ugm.ac.id/ijc>
Indexed by SCOPUS since 2012

[IJC] Unsuitable Submission

1 message

Muhammad Idham Darussalam Mardjan <idham.darussalam@ugm.ac.id>
To: Elfi Susanti VH <elfisusantivh@staff.uns.ac.id>

Wed, Nov 11, 2020 at 3:47 PM

Dear Elfi Susanti VH,

We are in receipt of your manuscript "SYNTHESIS OF 4-BROMO-4-METHOXYCHALCONE BY GRINDING TECHNIQUES".

Thank you for your interest in publishing with Indonesian Journal of Chemistry.

I regret to inform you, due to lacking in novelty, we are unable to consider your manuscript. Several comments could be found below.

You might also consider submitting this manuscript to another, more suitable journal. As an alternative, you can find in <https://jurnal.ugm.ac.id/>.

We wish you much success with seeking publication of your manuscript elsewhere.

Thank you for your interest in publishing with Indonesian Journal of Chemistry and giving the opportunity to read your valuable research.

Regards,
Muhammad Idham Darussalam Mardjan
Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, Universitas Gadjah Mada
Phone 0812 3176 3070
idham.darussalam@ugm.ac.id

Additional comments

The authors report the synthesis of chalcone derivatives using grinding method.

Chalcones have been widely known as an interesting compound and their synthesis, particularly, through Claisen-Schmidt condensation, including using grinding technique, have been established. Therefore, this manuscript lacks from novelty.

In addition, the authors only prepared one compound in this manuscript. In this context, the chemical content of this manuscript is low for publication.

The authors may increase the compound number, or use "different/new" substrates, or compare several synthetic techniques, or add biological activities.

The authors should also improve the writing of their manuscript. For example, the english, there is still several parts written in Bahasa, as well as abstract (no detailed characterization in abstract), etc.

Indonesian Journal of Chemistry
<https://jurnal.ugm.ac.id/ijc>
Indexed by SCOPUS since 2012

2. Luaran tambahan PU-UNS 2020 :**a. Publikasi di seminar internasional terindeks Scopus**

Luaran sudah Submit ke **on The International Conference on Science, Technology, and Environment (ICoSTE)**.

Acronym of the event:	ICoSTE 2020
Name of the event:	The International Conference on Science, Technology, and Environment 2020
Web page:	http://icoste.uwks.ac.id/
Contact emails:	icoste2020@uwks.ac.id
Submission page:	https://easychair.org/conferences/?conf=icoste2020

Submission 81	
Title:	GREEN SYNTHESIS OF 4-HYDROXY-4'-METHOXYCHALCONE BY GRINDING TECHNIQUES
Paper:	 (Nov 09, 13:34 GMT)
Author keywords:	synthesis chalcone grinding
Topics:	Health, Veterinary, Mathematic, Physics, Chemistry, Biology, Engineering, Informatics, Agriculture, Food Industry
Abstract:	The synthesis of the 4-hydroxy-4'-methoxychalcone has been synthesized by grinding techniques. This compound was synthesized by reacting 4-hydroxybenzaldehyde with 4-methoxy acetophenone using NaOH catalyst in a mortar for 30 minutes at room temperature. The reaction product was monitored by TLC and then recrystallized from ethanol and golden yellow crystals were obtained. Characterization of synthesized compounds with ¹H-NMR and ¹³C-NMR. ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,86 (3H, s, H-OCH₃), 7,07 (2H, d, J=5 Hz, Ar'-H), 7,65 (2H, d, J=10, Ar-H), 7,66 (1H, d, J=15, H-Cα), 7,75 (1H, d, J=7, H-Cβ), 7,73 (2H, d, Ar-H), 8,14 (2H, d, J=10 Hz, Ar'-H), 10,09 (1H, s, H-OH). ¹³CNMR (CDCl₃, δ, ppm): 187,28 (C=O), 163.47 (C4'), 160,01(C4), 143,70 (C=C-β), 130,95 (C2' dan C6'), 130,82 (C2 dan C6), 130,77 (C1'), 125,98 (C1), 118,44 (C=C-α), 115,84 (C3 dan C5), 113,99 (C3' dan C5'), 55,57 (-OCH₃). The results of ¹H-NMR and ¹³C-NMR characterization showed that the synthesized compound had been formed.
Submitted:	Nov 09, 08:15 GMT
Last update:	Nov 09, 13:35 GMT
Address:	Prodi Pendidikan Kimia FKIP UNS IR SUTAMI 36 A SURAKARTA Perum Tekad MAKMUR 2 jOHO mOJOLABAN sUKOHARJO jAWA tENGAH

Surakarta, 57126 Indonesia						
Authors						
first name	last name	email	country	affiliation	Web page	corresponding
Elfi	Susanti Vh	elfisusantivh@staff.uns.ac.id	Indonesia	Universitas Sebelas Maret	http://uns.ac.id	✓
Sri	Mulyani	srimulyaniuns@staff.uns.ac.id	Indonesia	UNS		



3. Luaran tambahan PU-UNS 2020: b. Buku berbasis riset yang sudah terbit pada akhir masa pelaksanaan riset : DRAF

BAB 4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil sintesis dan karakterisasi senyawa dapat diambil kesimpulan bahwa tiga senyawa khalkon (4-bromo-4'-metoksi khalkon, 4-hidroksi-4'-metoksi khalkon dan 4-nitro-4'-metoksi khalkon) telah berhasil disintesis melalui pendekatan *green chemistry* dengan teknik grinding. Hasil uji antibakteri terhadap ketiga senyawa hasil sintesis menunjukkan bahwa senyawa khalkon hasil sintesis memiliki daya hambat lemah-sedang terhadap bakteri gram negatif (*E.coli*) dan tidak aktif terhadap gram positif (*S.aureus*). Hasil pengujian juga menunjukkan bahwa khalkon hasil sintesis memiliki kecendrungan daya hambat terhadap bakteri Gram-negatif sedikit lebih besar daripada bakteri Gram-positif

DAFTAR PUSTAKA

- Elliot, T., Worthington, T., Osman, H., Gill, M., 2009, Mikrobiologi Kedokteran dan Infeksi, Penerjemah Natalia Puspawati, Penerbit Buku Kedokteran EGC: Jakarta
- Mandge, S., Singh, H.P., Gupta D., and Moorthy H.R., 2007, Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives, *Trend Applied Sci. Res.*, 2, 52-56
- Mogilaiah, K., Swami, T.K., Chandra, A.V., Srivani, N., Vidya, K., 2010, Claisen Schmidt Condensation under Solvent Free Conditions, *Indian J. Chem.*, 49B, 382-385
- Patil, C.B., Mahajan S.K., and Katti, S.A., 2009, Chalcone: A Versatile Molecule, *J. Pharm. Sci. & Res.*, 1(3), 11-22
- Prasad, Y. R., Lakshmana, A. R., and Rambabu, R., 2008, Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives, *E-J. Chem.*, 5(3), 461-466
- Rahman, M. A. F. M., Ali, R., Jahng, Y., and Kadi, A. A., 2012, A Facile Solvent Free Claisen-Schmidt Reaction: Synthesis of α,α' -bis-(Substituted-benzylidene) cycloalkanones and α,α' -bis-(Substituted-alkylidene)cycloalkanones, *Molecules*, 17, 571-583
- Rateb, N.M. and Zohdi, H.F., 2009, Atom-Efficient, Solvent Free, Green Synthesis of Chalcone by grinding, *Synthetic Communications*, 39, 2789-2794
- Susanti, E.V.H., Matsjeh, S., Wahyuningsih, T.D., Mustofa, and Redjeki, T., 2014, Improved Synthesis Of 2',6'-Dihydroxy-3,4-Dimethoxy Chalcone By Grinding Technique To Synthesize 5-Hydroxy-3',4'-Dimethoxy Flavone, *Indo. J. Chem.*, 4 (2), 174 – 178
- Susanti, E.V.H., Matsjeh, S., Wahyuningsih, T.D., Mustofa, and Redjeki, T., 2014, Syntheses And Antioxidant Activities Of Some *Hydroxy Dimethoxy Chalcone Derivatives*, *Indonesian J. Pharm.* 25 17–24
- Susanti, E.V.H., Matsjeh, S., Wahyuningsih, T.D., Mustofa, and Redjeki, T., 2012, Synthesis, Characterization And Antioxidant Activity of 7-Hydroxy-3',4'-Dimethoxyflavone, *Indo. J. Chem.*, 12(2), 146-151
- Zangade, S., Mokle, S., Vibhute, A., Vibhute, Y., 2011, An Efficient and Operationally Simple Synthesis of Some New Chalcones by Using Grinding Technique, *Chem. Sci. J.*, 13, 1-6
- Venkatesan, P., and Maruthavanan, T., 2011, Synthesis of Substituted Flavone Derivatives as Potent Antimicrobial Agents, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 25(3), 419-425. 1011-3924

LAMPIRAN

• Artikel ilmiah

Green Synthesis of 4-Hydroxy-4'-Methoxychalcone by Grinding Techniques

Elfi Susanti VH¹ dan Sri Mulyani¹

¹Prodi Pendidikan Kimia FKIP Universitas Sebelas Maret

Jl. Ir Sutami 36 A Surakarta

elfisusantivh@staff.uns.ac.id

Abstract. The synthesis of the 4-hydroxy-4'-methoxychalcone has been synthesized by grinding techniques. This compound was synthesized by reacting 4-hydroxybenzaldehyde with 4-methoxy acetophenone using NaOH catalyst in a mortar for 30 minutes at room temperature. The reaction product was monitored by TLC and then recrystallized from ethanol and golden yellow crystals were obtained. Characterization of synthesized compounds with ¹H-NMR and ¹³C-NMR. ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,86 (3H, s, H-OCH₃), 6,86 (2H, d, J=10, Ar-H), 7,07 (2H, d, J=5 Hz, Ar'-H), 7,66 (1H, d, J=15, H-C α), 7,75 (1H, d, J=7, H-C β), 7,73 (2H, d, Ar-H), 8,14 (2H, d, J=9 Hz, Ar'-H), 10,09 (1H, s, H-OH). ¹³CNMR (CDCl₃, δ, ppm): 187,28 (C=O), 163,04 (C4'), 160,01 (C4), 143,70 (C=C- β), 130,95 (C2' dan C6'), 130,82 (C2 dan C6), 130,77 (C1'), 125,98 (C1), 118,44 (C=C- α), 115,84 (C3 dan C5), 113,99 (C3' dan C5'), 55,57 (-OCH₃). The results of ¹H-NMR and ¹³C-NMR characterization showed that the synthesized compound had been formed.

1. Introduction

Chalcone (1,3-diphenyl propenone) is an intermediate agent in the synthesis of various heterocyclic compounds [1]. Chalcone can be synthesized by means of Claisen-Schmidt condensation, which is a condensation reaction between aromatic aldehydes and aromatic ketones to form α , β -unsaturated ketones. Claisen-Schmidt condensation can occur in an acid or base. The use of acid catalysts in condensation reactions (e.g., HCl, BF₃, B₂O₃) generally gives low yields (10-40%) [1]. The KOH catalyst in the synthesis reaction of chalcone through the Claisen-Schmidt reaction and obtained an 88-94% yield [2]. The use of Ba(OH)₂ in the synthesis of chalcone derivatives was obtained with a yield of 88-98% [3], and the NaOH catalyst obtained a yield of 90-96% [4]. The Claisen-Schmidt reaction in the synthesis of chalcone with NaOH catalyst gave better results (yield 93-98%) than using KOH, NaOAc, and NH₄OAc (yield 81-85%) [5]. Moreover, the Claisen-Schmidt reaction is essential in synthetic organic chemistry. The synthesis of chalcone through the Claisen-Schmidt condensation reaction has been widely used [6,7,8]

Susanti et al. (2012 and 2014) have synthesized hydroxy chalcone from hydroxy acetophenone and methoxy benzaldehyde through conventional Claisen-Schmidt condensation using ethanol solvent. Their results revealed that the formation of hydroxy chalcone compounds requires a strong base (50%), a long reaction time (24 hours), and a low yield (40-70%). Thus, this current research will develop a new chalcone synthesis design through the green chemistry approach, namely solvent-free synthesis using grinding techniques [9,10,11].

The grinding technique in synthesis is the development of chalcone synthesis, which is very profitable because it uses very simple equipment, namely pestle, and mortar. Modification of chalcone synthesis using grinding techniques was carried out to synthesize chalcone compounds from 2-acetyl-1-naphthol and benzaldehyde [2]. Meanwhile, synthesized chalcone with this technique running without solvent, short reaction time (4-8 minutes), and high yields (84-95%). Grinding techniques have also been used to synthesize chalcone from cyclohexanone and benzaldehyde, giving a yield of 96-98%. Susanti et al. (2014) have also synthesized three derivatives of hydroxy chalcone compounds using this technique and yielded 70-84% [9]. However, this grinding technique has not been performed to synthesize the chalcone derivative of 4-methoxyacetophenone with substituted benzaldehyde. In this study, a new chalcone derivative of 4-methoxyacetophenone and 4-hydroxybenzaldehyde will be synthesized.

Experimental Section

Materials

The materials used in this study had analytical grade quality from E-Merck, including 4-hydroxybenzaldehyde, 4-methoxyacetophenone, sodium hydroxide, hydrochloric acid, sulfuric acid, acetone, ethyl acetate, ethanol, n-hexane, chloroform, methanol, dichloromethane, and anhydrous sodium sulfate

Instrumentation

Intruments in this study were laboratory glassware, analytical scales (Libror EB330 Shimadzu), magnetic stirrer, chromatography column, reflux device, desiccator, magnetic stirring plate, Buchi evaporator, 254 nm UV lamp, Whatman paper no 1, test tube, calipers, magnetic resonance spectrometer Proton core (^1H -NMR, 500 Mhz) and carbon (^{13}C -NMR, 125 MHz), and JEOL-MY500.

Procedure

The chalcone compound was synthesized by grinding 4-methoxyacetophenone with 4-bromobenzaldehyde in a mortar and pestle at room temperature for several minutes. The completeness of the reaction was monitored by Thin Layer Chromatography (TLC). The reaction mixture was then diluted with cold water, neutralized with a cold solution of HCl 10% (v/v), then filtered. Purification was carried out by employing recrystallization. The synthetic products were then characterized using ^1H - and ^{13}C -NMR spectrometers.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis of chalcone by grinding techniques

The synthesis of chalcone compounds using grinding techniques was carried out by grinding 4-methoxyacetophenone, 4-hydroxybenzaldehyde, and solid NaOH in mortar. This grinding process was performed at room temperature for 30 minutes. In this process, friction energy was generated from local heat due to collisions between reactants, which accelerate the reaction to form products. The monitoring of the results of the synthesized compounds was conducted using Thin Layer Chromatography. The synthesis results in the form of yellow crystals as much as 0.8 g (32.5% yield) was obtained after the recrystallization process using ethanol.

Characterization of chalcone compounds was done using a ^1H -NMR spectrometer. The ^1H -NMR spectrum of the NMR chalcone compounds, as presented in Figure 1, showed 14 protons in the synthesized compound. The absorption peak at the chemical shift (δ) of 3.85 ppm was thought to be a proton signal from the methoxy group with a singlet and 3-integrated appearance. The singlet appearance indicates that no neighboring protons were coupling these protons. The absorption at 6.84 ppm chemical shift with a doublet's appearance was a signal from the protons from C3 and C5 in the aromatic ring B. This doublet appearance occurred because the protons in C3 and C5 were one neighboring proton each.

The chemical shift at 7.06 ppm was the proton signal owned by C3' and C5' (aromatic ring A). This assumption was strengthened because the peak at 7.06 ppm had a doublet appearance, which revealed that the protons C3' and C5' had the same environment, one neighboring proton. A peak with a similar appearance also occurred at the chemical shift of 7.73 ppm (the protons in C2 and C6) and 8.14 ppm (the protons in C2' and C6').

Olefin protons of α , β -ketone unsaturated were observed at the chemical shift of 7.64 and 7.75 ppm with coupling constants $J = 9$ and 15 Hz, respectively. It revealed that the chalcone formed had a trans structure. The peak at the 10.09 ppm has a singlet appearance which is the unprotected absorption of hydroxy protons due to the induction of the electronegative O atom. The results of chalcone ^1H -NMR spectral analysis are presented in Table 1.

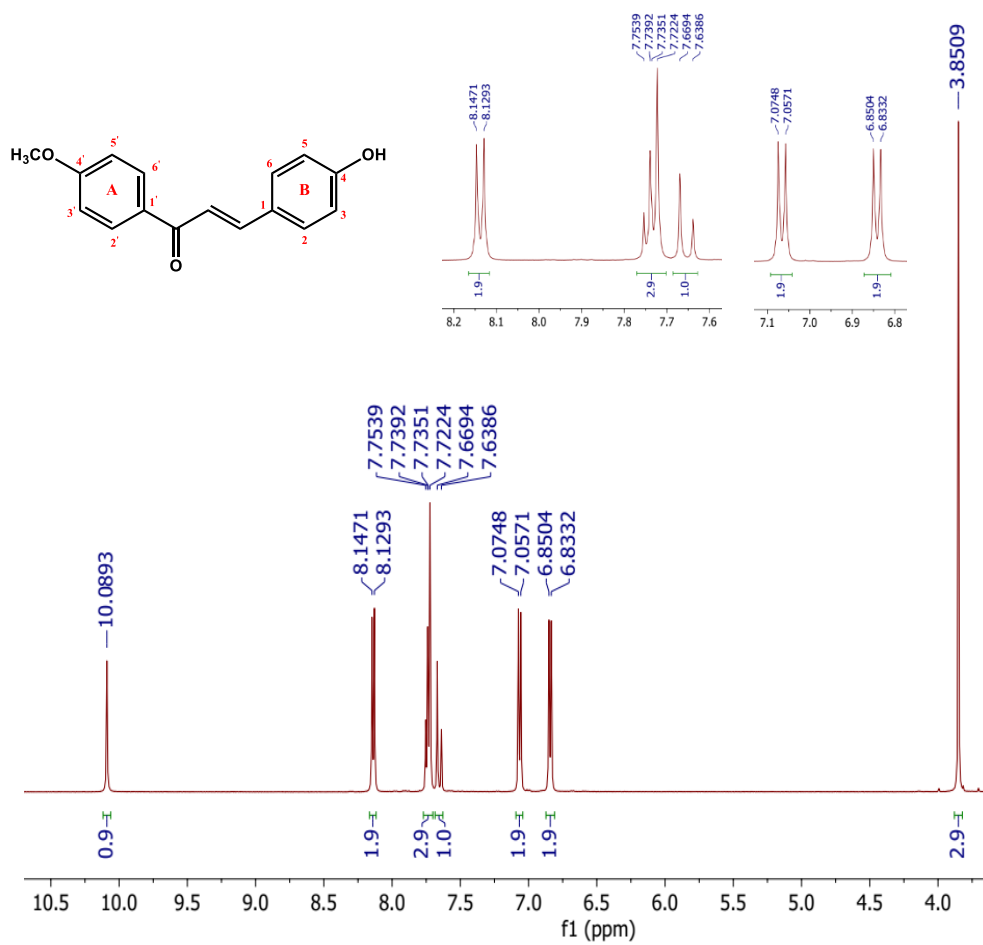


Figure 1. ^1H -NMR spectrum of chalcone

Table 1. Results of the ^1H -NMR spectral analysis of chalcone 1

Chemical Shift δ (ppm)	Appearance	Coupling Constants J (Hz)	Number and Type of Proton
3,86	<i>singlet</i>		3H, -OCH ₃
6,84	<i>doublet</i>	10	2H at C3 dan C5
7,07	<i>doublet</i>	5	2H at C3' dan C5'
7,66	<i>doublet</i>	15	1H at C- α
7,73	<i>doublet</i>	7,5	2H at C2 dan C6
7,75	<i>doublet</i>	7	1H at C- β
8,14	<i>doublet</i>	9	2H at C2' and C6'
10,09	<i>singlet</i>		1H at OH

The structural characterization of the synthesized compounds was further strengthened by the ^{13}C -NMR analysis (Figure 2), which exhibited 12 signals and indicated the presence of 12 different carbons. The absorption for methoxy carbon was observed at a chemical shift of 55.65 ppm. The carbonyl band (C=O) was shown at a far chemical shift (deshielding area), at chemical shift 187.28 ppm. It is in accordance with Mostahar et al. (2007), who asserted that the carbonyl carbon from chalcone usually appears in the area of 170-194.6 ppm. The carbon is bonded directly to the O atom, which has a large electronegativity so that the nucleus of the C atom is increasingly unprotected by the electrons around the C atom due to being attracted by the O atom.

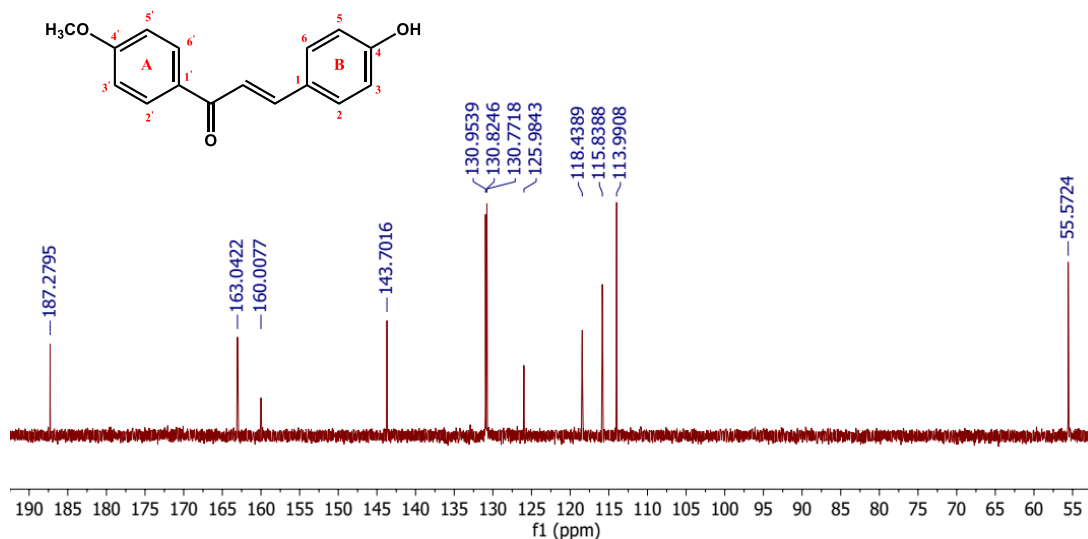


Figure 2. ^{13}C -NMR Spectrum of chalcone

Carbon with the same environment will appear as one peak, as the peak in the 113.9 ppm chemical shift, which is the absorption of C3' dan C5'. The same thing happened to absorption at 115.8 ppm (C3 and C5), 130.8 ppm (C2 and C6), and 114,09 (C2' and C6').

Absorption of C α was observed at a chemical shift of 119.4 ppm, while C β was at 143.7 ppm. The C- β peak appeared more downfield than the C- α atom. It is aligned with Mostahar et al. research (2007), which uncovered that the C- β absorption of chalcone compounds appeared in a greater chemical shift than C- α . In detail, the results of the chalcone ^{13}C -NMR spectral analysis are presented in Table 2.

Table 2. Results of the ^{13}C -NMR spectral analysis of chalcone

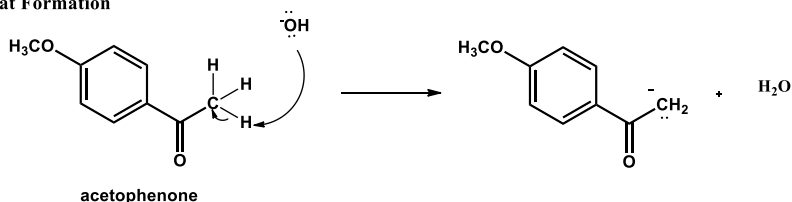
Chemical Shift δ (ppm)	Type of Carbon
187,28	C=O
163,04	C4'
160,01	C4
143,70	C- β
130,95	C2' dan C6'
130,82	C2 dan C6
130,77	C1'
125,98	C1
118,44	C- α
115,84	C3 dan C5
113,99	C3' dan C5'
55,57	C-OCH ₃

Based on the ^1H - and ^{13}C -NMR analysis results that have been carried out, it could be stated that chalcone, namely 4-hydroxy-4'-methoxychalcone, has been formed from the results of the Claisen-Schmidt condensation process between 4-methoxyacetophenone and 4-hydroxybenzaldehyde. The synthesized product was a yellow crystal.

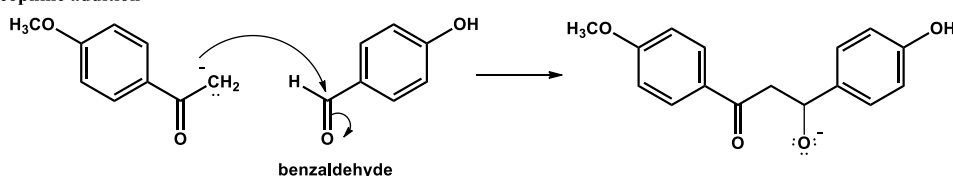
The chalcone formation reaction was assumed to follow the condensation aldol reaction mechanism. The reaction started from an acid-base reaction, where the base took a proton from the α carbon of 4-methoxyacetophenone to form an enolate ion, which was stabilized by resonance. The nucleophilic addition of carbanions from 4-methoxyacetophenone then occurred to the carbonyl carbon of 4-bromobenzaldehyde, followed by releasing water molecules with acids' help form double bonds (Figure 3).

Synthesis of chalcone using grinding techniques is a very strategic breakthrough because it considers the principle of green chemistry, namely reducing the use of solvents in the synthesis process. Solvents in the synthesis of many compounds are toxic and cause environmental problems. Therefore, it is vital to develop a method of compound synthesis without a solvent. In the grinding process, all reactants are crushed in a mortar so that the collision between the reactants occurs and creates friction energy from local heat, accelerating the reaction to form chalcones.

1. Enolat Formation



2. Nucleophilic addition



3. Release of water molecules

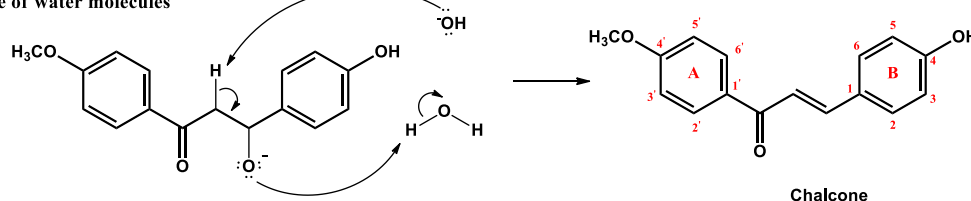


Figure 3. Reaction Mechanism in Chalcone Synthesis

CONCLUSION

The development of environmentally friendly synthesis methods needs to be developed continuously. The use of grinding techniques in chalcone synthesis is a route with great potential to be developed. Researchers have succeeded in synthesizing 4-hydroxy-4'-methoxy-chalcone by reacting 4-methoxyacetophenone and 4-hydroxybenzaldehyde through a green chemistry approach with grinding techniques. The study of this compound application as an active antibacterial compound is ongoing.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank to the Universitas Sebelas Maret, which has provided funding for the implementation of this research.

References

- [1] Patil, C.B., Mahajan S.K., and Katti, S.A., 2009, Chalcone: A Versatile Molecule, *J. Pharm. Sci. & Res.*, 1(3), 11-22
- [2] Zangade, S., Mokle, S., Vibhute, A., Vibhute, Y., 2011, An Efficient and Operationally Simple Synthesis of Some New Chalcones by Using Grinding Technique, *Chem. Sci. J.*, 13, 1-6
- [3] Rateb, N.M. and Zohdi, H.F., 2009, Atom-Efficient, Solvent Free, Green Synthesis of Chalcone by grinding, *Synthetic Communications*, 39, 2789-2794
- [4] Mogilaiah, K., Swami, T.K., Chandra, A.V., Srivani, N., and Vidya, K., 2010, Claisen Schmidt Condensation under Solvent Free Conditions, *Indian J. Chem.*, 49B, 382-385
- [5] Rahman, M. A. F. M., Ali, R., Jahng, Y., and Kadi, A. A., 2012, A Facile Solvent Free Claisen-Schmidt Reaction: Synthesis of α,α' -bis-(Substituted-benzylidene) cycloalkanones and α,α' -bis-(Substituted-alkylidene)cycloalkanones, *Molecules*, 17, 571-583
- [6] Prasad, Y. R., Lakshmana, A. R., and Rambabu, R., 2008, Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives, *E-J. Chem.*, 5(3), 461-466
- [7] Nalwar, Y.S., Sayyed, M. A., Mokle, S.S., Zanwar, P.R., and Vibhute, Y. B., 2009, Synthesis and Insect Antifeedant Activity of Some New Chalcones Against *Phenacoccus solanopsis*, *World J. Chem.*, 4(2), 123-126
- [8] Mandge, S., Singh, H.P., Gupta D., and Moorthy H.R., 2007, Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives, *Trend Applied Sci. Res.*, 2, 52-56
- [9] Susanti, E.V.H., Matsjeh, S., Wahyuningsih, T.D., Mustofa, and Redjeki, T., 2014, Improved Synthesis Of 2',6'-Dihydroxy-3,4-Dimethoxy Chalcone By Grinding Technique To Synthesize 5-Hydroxy-3',4'-Dimethoxy Flavone, *Indo. J. Chem.*, 4 (2), 174 – 178
- [10] Susanti, E.V.H., Matsjeh, S., Wahyuningsih, T.D., Mustofa, and Redjeki, T., 2014, Syntheses And Antioxidant Activities Of Some Hydroxy Dimethoxy Chalcone Derivatives, *Indonesian J. Pharm.* 25 17–24
- [11] Susanti, E.V.H., Matsjeh, S., Wahyuningsih, T.D., Mustofa, and Redjeki, T., 2012, Synthesis, Characterization And Antioxidant Activity of 7-Hydroxy-3',4'-Dimethoxyflavone , *Indo. J. Chem.*, 12(2), 146-151