



Sintesis Senyawa 4-(Dimetilamino)calkon Menggunakan *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (MAOS) dengan Variasi Konsentrasi NaOH dan Prediksi Profil Farmakokinetik

Iin Narwanti*, Aisyah Khairani Hidayati

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
Jalan Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Umbulharjo, Yogyakarta, 55164, Indonesia

*Corresponding author: iin.narwanti@pharm.uad.ac.id

DOI: 10.20961/alchemy.19.2.66542.130-139

Received 28 October 2022, Revised 9 March 2023, Accepted 12 March 2023, Published 30 September 2023

Kata kunci:

4-(dimetilamino)calkon;
farmakokinetik;
iradiasi gelombang mikro;
MAOS.

ABSTRAK. Senyawa calkon dan turunannya mempunyai aktivitas farmakologi dengan aplikasi yang luas, karena sintesis senyawa tersebut perlu dipelajari. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mensintesis 4-(dimetilamino)calkon dari dalam suasana basa dengan metode *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (MAOS) dan memprediksi profil farmakokinetiknya. 4-(dimetilamino)calkon direaksikan dengan asetofenon dengan adanya basa NaOH. Sintesis 4-(dimetilamino)calkon dilakukan dengan iradiasi selama 25 detik dengan daya 140 watt. Variasi konsentrasi katalis NaOH yang digunakan adalah 40%, 50%, dan 60%. Rekrystalisasi dilakukan dengan menggunakan pelarut etanol. Produk sintesis dikarakterisasi dengan penentuan titik lebur, KLT, spektrofotometri inframerah, spektrometri massa, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Selanjutnya, profil farmakokinetik 4-(dimetilamino)calkon diprediksi dengan menggunakan web server SwissADME. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata rendemen sintesis 4-(dimetilamino)calkon dengan metode MAOS pada variasi konsentrasi katalis NaOH 40%, 50%, dan 60% berturut-turut adalah 73,4±1,72%; 90,9±0,68% dan 85,1±1,32%. Konsentrasi NaOH 50% menghasilkan rendemen produk sintesis yang paling optimal. Prediksi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik menggunakan SwissADME menunjukkan bahwa senyawa 4-(dimetilamino)calkon memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* dan mempunyai penyerapan gastrointestinal yang baik dan mampu melewati *blood brain barrier* (BBB).

Keywords:

4-(dimethylamino)
chalcone;
Pharmacokinetic;
microwave irradiation;
MAOS.

ABSTRACT. Synthesis of 4-(Dimethylamino)chalcone Compound Using Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) with Various NaOH Concentration and Pharmacokinetic Profile Prediction. Chalcones and their derivatives are widely established to have a wide application pharmacological activity; therefore, the synthesis is necessary to study. This study aimed to synthesize 4-dimethylaminochalcone in the presence of a base using Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) method and predict its pharmacokinetic profile. 4-(dimethylamino)benzaldehyde was treated with acetophenone in the presence of NaOH with various concentrations (40%, 50%, and 60%). Irradiation was conducted for 25 seconds with a power of 140 watts. Recrystallization was carried out from ethanol to give the expected product. The crude product was characterized by melting point determination, TLC, infrared spectrophotometry, mass spectrometry, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. Furthermore, pharmacokinetic profiles of 4-(dimethylamino)chalcone were predicted using the SwissADME web server. The results showed that the average yield of the synthesized product using the MAOS method with catalyst NaOH 40%, 50%, and 60% was 73.4±1.72%, 90.9±0.68%, and 85.1±1.32%, respectively. The optimal yield was obtained using a 50% concentration of NaOH. The pharmacokinetic profiles of 4-(dimethylamino)chalcone analysis using the SwissADME web server showed that 4-(dimethylamino)chalcone complied with Lipinski's Rule of Five. Furthermore, it might have good gastrointestinal absorption and might be able to cross the blood-brain barrier (BBB).

PENDAHULUAN

Calkon merupakan senyawa α -fenil- β -benzoiletlen yang secara alami banyak ditemukan terutama pada tanaman dan buah-buahan (Kłósek *et al.*, 2017). Calkon dapat dianggap sebagai flavonoid rantai terbuka. Secara struktur kimia, calkon mempunyai dua cincin aril, gugus C=O, dan C=C, dengan gugus C=O dan C=C membentuk

Cite this as: Narwanti, I., and Hidayati, A.K., 2023. Sintesis Senyawa 4-(Dimetilamino)calkon Menggunakan *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (MAOS) dengan Variasi Konsentrasi NaOH dan Prediksi Profil Farmakokinetik. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 19(2), 130-139. <https://dx.doi.org/10.20961/alchemy.19.2.66542.130-139>.

sistem yang terkonjugasi (Dias *et al.*, 2013). Sebagai senyawa bioaktif, calcon menunjukkan aktivitas biologi yang signifikan (Sang *et al.*, 2021) serta secara kontinu menjadi perhatian para peneliti karena berbagai aktivitas yang dimilikinya.

Senyawa calcon dan turunannya telah dilaporkan mempunyai aktivitas farmakologi dengan spektrum yang luas seperti antimalaria (Pingaew *et al.*, 2014), antifungal (Konduru *et al.*, 2013), antikanker (Park *et al.*, 2018), antiinflamasi (Rashid *et al.*, 2019), antituberkulosis (Castaño *et al.*, 2019), dan antibakteri (Hu *et al.*, 2021). Keberadaan gugus $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ dan substituen pada calcon berperan dalam aktivitas farmakologisnya (Ur Rashid *et al.*, 2019). Rao *et al.* (2004) mensintesis satu seri senyawa calcon tersubstitusi metoksi/hidroksi dan mengevaluasi sitotoksitasnya terhadap beberapa sel kanker. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa calcon tersubstitusi metoksi/hidroksi pada cincin benzena berpotensi sebagai agen antiproliferatif pada sel kanker Jurkat dan sel kanker U937 (*human myeloid leukemia*). Jain *et al.* (2014) telah mendesain, mengembangkan, dan mensintesis satu seri senyawa calcon tersubstitusi halogen (Cl, Br, I) dan mengevaluasinya sebagai agen anti kanker dengan menggunakan beberapa sel kanker seperti sel kanker prostat (PC-3), sel kanker ovarium (Ovar-5), dan sel kanker kolon (Colo-5). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa calcon tersubstitusi halogen mempunyai efek sitotoksik pada sel kanker dan lebih lanjut dapat menjadi *lead compound* untuk pengembangan senyawa anti kanker. Lebih lanjut, penelitian lainnya menunjukkan bahwa turunan aminocalcon mempunyai efek neuroprotektif dan telah diselidiki sebagai *probe* pencitraan agregat beta-amyloid ($\text{A}\beta$) karena kemampuan afinitas pengikatan yang kuat pada agregat $\text{A}\beta$ (Fuchigami *et al.*, 2014; Ono *et al.*, 2009). Turunan aminocalcon dan potensi aktivitasnya pada penyakit Alzheimer juga dilaporkan oleh Sang *et al.* (2021). Hasil penelitiannya memperlihatkan bahwa senyawa turunan aminocalcon mempunyai potensi penghambatan $\text{A}\beta$, dapat melewati *blood-brain barrier* (BBB) secara *in vitro* dan tidak menunjukkan toksisitas akut pada tikus dengan dosis hingga 1000 mg/kg (Sang *et al.*, 2021).

Calcon disintesis melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt, yaitu benzaldehid direaksikan dengan keton menggunakan suatu katalis (basa/asam) yang diikuti dengan pelepasan molekul air atau dehidrasi sehingga menghasilkan senyawa α,β - tak jenuh atau calcon (Ahmad *et al.*, 2016). Berbagai metode pun telah dikembangkan untuk mensintesis calcon salah satunya dengan mempertimbangkan konsep “kimia hijau”. Konsep ini diterapkan oleh para peneliti untuk meminimalkan terbentuknya *by product*, mengurangi penggunaan pelarut yang toksik, maupun meningkatkan efisiensi metode sintesis. Metode MAOS (*Microwave-Assisted Organic Synthesis*) semakin populer sebagai teknik non-konvensional dalam sintesis organik. Dengan metode MAOS, reaksi dapat dicapai lebih cepat dibandingkan dengan cara pemanasan konvensional. Tidak seperti metode pemanasan konvensional, yang umumnya menggunakan penangas minyak atau *hotplate* sebagai sumber panas, metode MAOS menggunakan iradiasi gelombang mikro sebagai sumber pemanasan (Grewal *et al.*, 2013). Metode MAOS memberikan keuntungan diantaranya laju reaksi yang ditingkatkan, rendemen yang lebih tinggi, dan ekonomis untuk sintesis sejumlah besar molekul organik. Hal ini telah memberikan momentum para peneliti untuk beralih dari metode pemanasan konvensional ke kimia yang dibantu gelombang mikro (Grewal *et al.*, 2013).

Reaksi kondensasi antara asetofenon tersubstitusi (4-amino, 4-nitro) dan benzaldehid tersubstitusi (3-OCH₃, 4-OCH₃, 3,4,5-(OCH₃)₃) dengan katalis ZnCl₂ dengan iradiasi selama 3–4 menit menghasilkan 1,3-diarilcalcon menunjukkan rendemen yang tinggi dan sedikit produk samping (Sharma and Joshi, 2012). Sintesis 2-hidroksicalcon dengan katalis NaOH dan NaOH-*montmorillonite* termodifikasi dengan metode MAOS lebih efisien bila dibandingkan dengan metode konvensional. Penggunaan katalis NaOH-*montmorillonite* termodifikasi pada sintesis 2-hidroksicalcon dengan iradiasi selama 50 detik menghasilkan rendemen 47,8% (Pambudi *et al.*, 2019). Aplikasi metode MAOS dalam sintesis senyawa calcon dengan variasi konsentrasi katalis NaOH 10%, 20%, 30%, dan 40% menghasilkan rendemen yang cukup baik (Narwanti and Kusumajati, 2019). Pada penelitian ini bertujuan untuk mensintesis senyawa 4-(dimetilamino)calcon dari 4-dimetilaminobenzaldehid dan asetofenon dengan variasi konsentrasi katalis NaOH (40%, 50%, dan 60%) menggunakan metode MAOS serta karakterisasinya. Selain itu, prediksi sifat fisikokimia pada senyawa produk hasil sintesis diprediksi dengan menggunakan web server SwissADME.

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan adalah 4-(dimetilamino)benzaldehyd (99%, E-Merck), asetofenon (98%, E-Merck), sodium hidroksida (99%, E-Merck). Selain itu juga menggunakan etil asetat (99%, J.T. Baker), etanol absolut (99%, E-Merck), *n*-heksana (99%, E-Merck), aseton teknis, dan akuades. Monitoring reaksi dilakukan dengan

menggunakan plat *silica gel* F₂₅₄, dan deteksi dengan lampu UV₂₅₄. Iradiasi dilakukan dengan menggunakan *domestic microwave* (LG Type MS2041C). Karakterisasi meliputi penentuan titik lebur dengan *Melting Point Apparatus* SMP 3, penentuan waktu retensi dan kemurnian dengan *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Shimadzu LC-2030C, kolom = Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 dengan spesifikasi 5 µm, 4,6 mm, 150 mm), dan penentuan pergeseran kimia proton dan karbon dengan spektroskopi *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) (Agilent DD2 600 MHz).

Sintesis 4-(dimetilamino)calkon dengan Metode MAOS

Larutan 1 dibuat dengan cara memasukkan 4-dimetilaminobenzaldehid (373 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq) dalam gelas beker, kemudian dilarutkan dengan etanol hingga larut. Kemudian, asetofenon (291 µL, 2,5 mmol, 1,0 eq) yang telah direaksikan dengan 1,0 mL NaOH 40% (b/v) ditambahkan ke dalam Larutan 1. Campuran reaksi tersebut ditempatkan ke dalam *microwave* dan dilakukan iradiasi selama 25 detik dengan daya 140 watt. Besarnya daya dan lama waktu iradiasi dilakukan berdasar orientasi peneliti. Endapan yang didapat kemudian disaring menggunakan vakum dan dicuci dengan akuades dingin sampai pH netral. Apabila endapan tidak terbentuk, campuran reaksi dibiarkan dalam penangas dingin atau kulkas hingga muncul endapan kuning. Endapan yang diperoleh dikeringkan pada temperatur kamar. Pelarut etanol digunakan dalam rekristalisasi produk. Hasil rekristalisasi dikeringkan dalam desikator, ditimbang, dan dihitung rendemennya. Prosedur yang sama dilakukan untuk mensintesis 4-(dimetilamino)calkon dengan katalis NaOH 50% dan 60%.

Karakterisasi Senyawa 4-(dimetilamino)calkon

Penentuan titik lebur senyawa 4-(dimetilamino)calkon dengan menggunakan *Melting Point Apparatus*, penentuan *R_f value* dengan kromatografi lapis tipis (KLT). Waktu retensi dan kemurnian senyawa ditentukan dengan menggunakan HPLC. Karakterisasi hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), ¹H-NMR, dan ¹³C-NMR.

Prediksi Profil Farmakokinetik 4-(dimetilamino)calkon dengan Web Server SwissADME

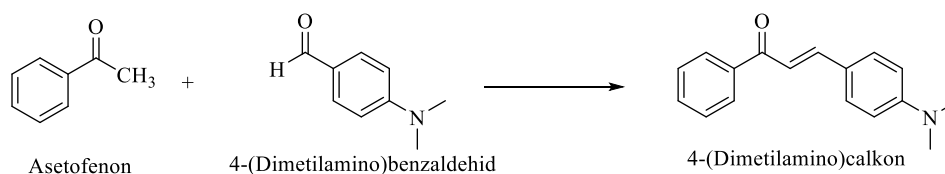
Profil ADME diprediksi dengan menggunakan web server SwissADME dengan membuka alamat URL: <http://www.swissadme.ch/>. Kemudian struktur produk sintesis digambar dengan menggunakan Chemaxon Marvin JS yang tersedia di halaman URL tersebut, atau dapat dilakukan dengan menginput data SMILES dari senyawa produk hasil sintesis, selanjutnya klik "Run". Web server SwissADME yang dikembangkan oleh SIB *Swiss Institute of Bioinformatic*, memungkinkan untuk memprediksi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik senyawa (Daina et al., 2017).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil orientasi lama waktu sintesis menggunakan *microwave*.

Lama Waktu (detik)	Hasil
10	Tidak muncul padatan
20	Tidak muncul padatan
25	Muncul padatan
30	Padatan hancur

Metode MAOS diaplikasikan dengan cara mereaksikan 4-dimetilaminobenzaldehid dan asetofenon dengan variasi konsentrasi katalis NaOH (40%, 50%, dan 60%). Iradiasi dilakukan dengan *microwave* domestik pada daya 140 watt selama 25 detik (**Gambar 1**).



Gambar 1. Skema sintesis 4-(dimetilamino)calkon (reagen dan kondisi: NaOH*, C₂H₅OH, iradiasi selama 25 detik, daya 140 W). *NaOH dengan variasi konsentrasi katalis 40%, 50%, dan 60%.

Daya dan waktu iradiasi ini berdasarkan hasil orientasi yang dilakukan oleh peneliti (Tabel 1). Secara umum, calcon dan derivatnya diperoleh melalui kondensasi Claisen-Schmidt dengan katalis basa/asam. Metode *grinding*, sonokimia, *refluks*, dan iradiasi *microwave* dalam sintesis calcon telah banyak dilaporkan (Calvino *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2016; Wang and Zeng, 2009; Xue *et al.*, 2021). Dalam penelitian ini, metode MAOS dipilih karena prosesnya yang efisien, waktu reaksi yang lebih singkat, dan dapat memberikan rendemen yang tinggi. Selain itu, metode MAOS biasanya dilakukan dengan menggunakan pelarut dalam jumlah sedikit atau tanpa menggunakan pelarut (Bhuiyan *et al.*, 2011).

Sintesis 4-(dimetilamino)calcon menggunakan metode MAOS dengan konsentrasi katalis NaOH 40%, 50%, dan 60% menghasilkan rendemen berturut-turut sebesar 73,4±1,72%, 90,9±0,68%, dan 85,1±1,32%. Konsentrasi katalis NaOH 50% memberikan hasil rendemen yang optimal. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Guha *et al.* (2013) yaitu aplikasi metode MAOS dalam sintesis senyawa 4-(dimetilamino)calcon dengan katalis K₂CO₃ dengan iradiasi *microwave* selama 3 menit dan daya 540 watt, dapat memberikan hasil rendemen yang cukup tinggi.

Tabel 2. Rendemen dan penentuan titik lebur 4-(dimetilamino)calcon.

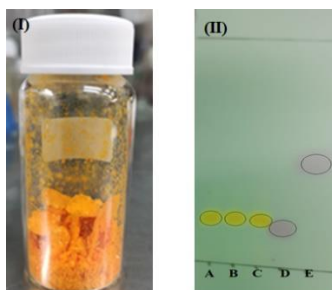
Kelompok ^a	Replikasi	Hasil Isolasi (mg)	Rerata±SD (mg)	Rendemen (%)	Rerata±SD (%)	Titik lebur (°C)
I	1	475,5	467,9±6,75	75,7	73,4±1,72	109,8 – 111,4
	2	459,1		73,1		108,7 – 110,6
	3	469,2		71,5		110,2 – 111,8
II	1	577,2	571,5±4,06	91,9	90,9±0,68	109,6 – 111,7
	2	567,8		90,3		110,5 – 112,8
	3	569,7		90,7		109,7 – 111,4
III	1	524,4	534,5±8,89	83,9	85,1±1,32	110,3 – 112,9
	2	531,6		84,6		112,3 – 113,8
	3	546,6		86,9		109,3 – 111,4
						109 – 111 ^b

Keterangan:

^aKelompok I: katalis NaOH 40%; Kelompok II: katalis NaOH 50%; Kelompok III: Katalis NaOH 60%

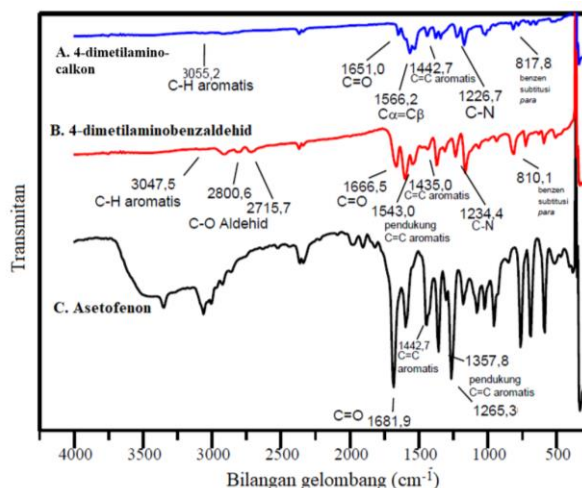
^bTitik lebur berdasarkan referensi (Mellado *et al.*, 2023)

Sintesis 4-(dimetilamino)calcon dengan metode lainnya juga telah dilaporkan sebelumnya. Dengan metode konvensional dalam suasana alkalis (KOH, NaOH), sintesis senyawa ini memerlukan waktu pengadukan 2 – 3 jam dan menghasilkan rendemen sebesar 76% – 80% (Murtaza *et al.*, 2019; Sivakumar *et al.*, 2011). Penggunaan katalis basa lemah seperti piperidin, ternyata memerlukan pengadukan yang lebih lama dan memerlukan pemanasan (*refluks*) dengan rendemen yang lebih rendah (34% – 57%) (Ibrahim *et al.*, 2023; Wong *et al.*, 2021). Senyawa 4-(dimetilamino)calcon yang diperoleh merupakan padatan yang berwarna jingga Gambar 2. *Silica gel* GF₂₅₄ (fase diam) dan *n*-heksana:etil asetat = 5:1 (eluen) digunakan dalam analisis KLT. Hasil analisis dengan KLT menunjukkan bahwa senyawa 4-(dimetilamino)calcon mempunyai nilai R_f yang berbeda dengan *starting material*.



Gambar 2. Senyawa 4-(dimetilamino)calcon (I) dan hasil analisis KLT terhadap 4-(dimetilamino)calcon (II) dengan katalis NaOH 40% (A), 50% (B), dan 60% (C), dimetilaminobenzaldehid (D), asetofenon (E); fase diam: Silika GF₂₅₄; eluen : *n*-heksana : etil asetat = 5:1; visualisasi: UV₂₅₄ nm.

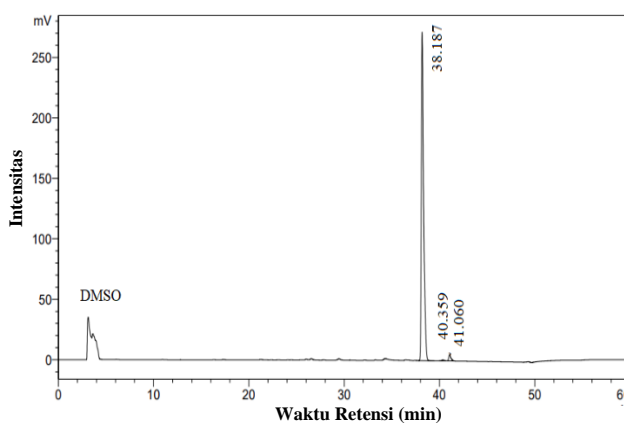
Analisis dengan FTIR dilakukan untuk mengetahui gugus fungsional pada produk sintesis. Analisis ini juga dilakukan terhadap 4-dimetilaminobenzaldehid dan asetofenon sebagai *starting material*. Spektra inframerah produk sintesis, 4-dimetilaminobenzaldehid, dan asetofenon seperti terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Spektra inframerah 4-(dimetilamino)calkon (A), 4-dimetilaminobenzaldehyd (B), dan asetofenon (C).

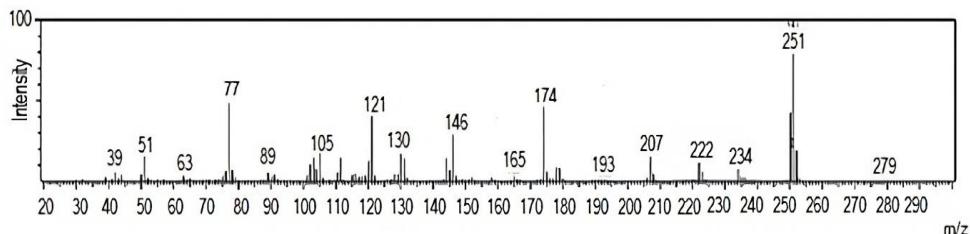
Serapan C=C alkena trans senyawa hasil sintesis terlihat pada bilangan gelombang $1566,2\text{ cm}^{-1}$, sedangkan pada spektrum 4-dimetilaminobenzaldehyd, dan asetofenon tidak muncul serapan pada bilangan gelombang tersebut. Adanya gugus C=C trans alkena pada 4-(dimetilamino)calkon sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh (Handayani *et al.*, 2013) bahwa C=C alkena trans pada senyawa analog calkon muncul pada bilangan gelombang sekitar 1601 cm^{-1} . Intensitas kuat-melebar terlihat pada serapan pada bilangan gelombang $1226,7\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus C–N (Pavia *et al.*, 2006). Adanya gugus C–N ini sesuai dengan yang telah dilakukan (Mandge *et al.*, 2007) yang melaporkan bahwa pada spektrum 4-(dimetilamino)calkon terdapat puncak pada bilangan gelombang 1339 cm^{-1} .

Pada spektrum senyawa 4-dimetilaminobenzaldehyd diketahui juga memiliki gugus C–N. Kepemilikan tersebut ditunjukkan dengan munculnya serapan dengan intensitas sedang hingga tajam pada bilangan gelombang $1234,4\text{ cm}^{-1}$, sedangkan pada spektrum senyawa asetofenon serapan pada bilangan gelombang tersebut tidak terlihat. Adanya gugus C–H aromatik ditandai dengan munculnya serapan pada bilangan gelombang $3055,2\text{ cm}^{-1}$ dan didukung dengan munculnya serapan gugus C=C aromatik pada $1442,7\text{ cm}^{-1}$. Senyawa 4-dimetilaminobenzaldehyd juga menunjukkan adanya serapan C–H dan C=C aromatik pada bilangan gelombang $3047,5$ dan $1435,0\text{ cm}^{-1}$, sedangkan pada asetofenon, serapan tersebut muncul pada $3433,2$ dan $1442,7\text{ cm}^{-1}$. Serapan pada bilangan gelombang pada $817,8\text{ cm}^{-1}$ artinya terdapat gugus benzena tersusbtitusi para pada senyawa tersebut. Selain senyawa hasil sintesis, 4-dimetilaminobenzaldehyd juga menunjukkan adanya benzena tersubtitusi para ($810,1\text{ cm}^{-1}$). Adapun daerah bilangan gelombang pada $900 - 1400\text{ cm}^{-1}$ merupakan daerah *fingerprint*. Daerah bilangan gelombang tersebut menguatkan keberadaan gugus-gugus fungsional yang dimiliki senyawa tersebut (Sastrohamidjojo, 2001). Analisis waktu retensi dan kemurnian senyawa hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan HPLC. Satu puncak dominan pada waktu retensi 38,187 menit dengan sedikit *impurity* teramati pada spectra HPLC Gambar 4. Kemurnian 4-(dimetilamino)calkon yang diperoleh sebesar 97,9%.

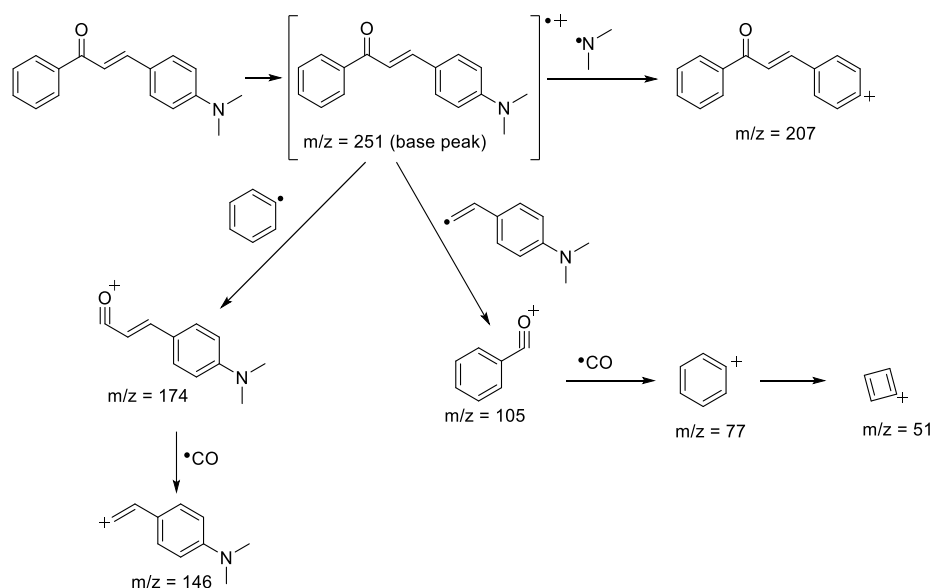


Gambar 4. Hasil analisis waktu retensi dan kemurnian 4-(dimetilamino)calkon dengan HPLC.

Selanjutnya, spektroskopi massa digunakan untuk mengetahui bobot molekul (BM) dari senyawa 4-(dimetilamino)calkon yang diperoleh. Secara teoritis senyawa 4-(dimetilamino)calkon memiliki BM sebesar 251 g/mol. Hasil analisis produk sintesis dengan spektroskopi massa dapat dilihat pada Gambar 5, sedangkan perkiraan pola fragmentasi senyawa 4-(dimetilamino)calkon tersaji pada Gambar 6. Analisis spektroskopi massa menunjukkan BM senyawa hasil sintesis sebesar 251 g/mol. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Mandge *et al.*, 2007) yang memperoleh nilai BM dari senyawa 4-dimetil amino calkon yaitu 251 g/mol.



Gambar 5. Hasil analisis 4-(dimetilamino)calkon dengan spektroskopi massa.



Gambar 6. Perkiraan pola fragmentasi senyawa 4-(dimetilamino)calkon.

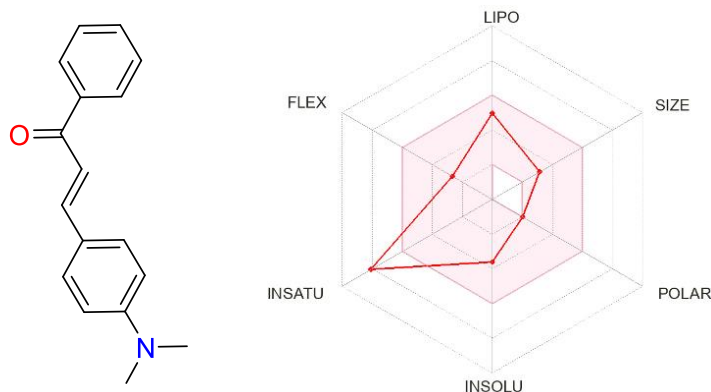
Rangkuman data spektrum $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa 4-(dimetilamino)calkon dibandingkan dengan referensi disajikan pada Tabel 3. Proton alkena ditandai dengan adanya sinyal doublet pada δ_{H} 7,79 dan 7,33 ppm dengan $J = 15,5$ Hz yang menunjukkan stereokimia *trans*. Sinyal pada δ_{H} 3,05 ppm menunjukkan adanya gugus metil ($-\text{CH}_3$), sedangkan sinyal-sinyal proton lainnya menunjukkan sinyal proton pada cincin aromatik. Adanya karbon karbonil ($\text{C}=\text{O}$) ditandai dengan munculnya sinyal pada δ_{C} 190,9 ppm. Sinyal pada δ_{C} 40,5 ppm menunjukkan sinyal karbon sp^3 untuk gugus metil. Sinyal δ_{C} 149,5 dan 117,4 ppm menunjukkan sinyal $\text{C}=\text{C}$.

Tabel 3. Data spektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa 4-(dimetilamino)calkon^a.

Data Spektrum $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$	Referensi (Liu <i>et al.</i> , 2021)
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ_{H} 8,03 – 7,98 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 3H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,73 – 6,67 (m, 2H), 3,05 (s, 6H).	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ_{H} 7,89-7,97 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,58-6,68 (m, 2H), 3,01 (s, 6H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ_{C} 190,9, 152,0, 145,9, 139,2, 132,3, 130,6, 128,6, 128,5, 122,8, 117,4, 112,3, 40,5.	$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ_{C} 190,7, 152,0, 145,9, 139,1, 132,2, 130,4, 128,5, 128,4, 122,7, 117,0, 111,8, 40,2.

^aSpektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa 4-(dimetilamino)calkon tersaji pada Gambar SI-1 dan SI-2 (Informasi Pendukung, SI)

Prediksi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik senyawa 4-(dimetilamino)calkon dilakukan dengan menggunakan web server SwissADME yang dikembangkan oleh *Swiss Institute of Bioinformatics* (<http://www.swissadme.ch>, 21 Mei 2022). Radar analisis ADME senyawa 4-(dimetilamino)calkon dengan menggunakan SwissADME disajikan pada **Gambar 7**, sedangkan analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik, kemiripan obat senyawa 4-(dimetilamino)calkon berdasarkan prediksi dengan menggunakan SwissADME disajikan pada **Tabel 4**.



Gambar 7. Radar analisis ADME senyawa 4-(dimetilamino)calkon dengan menggunakan SwissADME.

Dengan menggunakan web server ini, sifat kemiripan dengan obat (*Drug-Likeness*) dianalisis salah satunya berdasarkan pada kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Senyawa kandidat obat memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* apabila mempunyai berat molekul <500 g/mol, gugus donor ikatan hidrogen maksimal 5, gugus penerima ikatan hidrogen maksimal 10, $\log P_{o/w}$ maksimal 5, dan $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$. Berdasarkan aturan tersebut, senyawa 4-(dimetilamino)calkon ini memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, yaitu MW (*molecular weight*) = 251,32 g/mol, gugus donor ikatan hidrogen = 0, gugus penerima ikatan hidrogen = 4, $\log P_{o/w} = 3,2$, dan $TPSA$ sebesar 20,31 \AA^2 .

Tabel 4. Analisis sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik senyawa 4-(dimetilamino)calkon berdasarkan radar bioavailabilitas senyawa calkon dengan menggunakan SwissADME.

Sifat Fisikokimia		Recommended Value
Rumus molekul	$C_{17}H_{17}NO$	
Bobot molekul	251,32 g/mol	150 – 500 g/mol
Fraksi Csp^3	0,12	≤ 1
Jumlah ikatan yang <i>rotatable</i>	4	≤ 10
Jumlah gugus penerima ikatan hydrogen	1	≤ 12
Jumlah gugus donor ikatan hidrogen	0	≤ 5
<i>Molar refractivity</i>	80,46	
<i>TPSA</i>	20,31 \AA^2	$\leq 140 \text{ \AA}^2$
$\log P_{o/w}$ (XLOGP3)	3,20	-0,7 – 5
$\log S$ (ESOL)	-3,62	0 – 6
Kelarutan	Cukup larut	
Profil Farmakokinetik		
GI <i>absorption</i>	Tinggi	
BBB	Ya	
CYP1A2 inhibitor	Ya	
CYP2C19 inhibitor	Ya	
CYP2D6 inhibitor	Ya	
Sifat Drug-Likeness		
Lipinski	Ya	
Ghose (Amgen Inc.)	Ya	
Veber (GlaxoSmithKline, GSK)	Ya	
Egan (Pharmacia)	Ya	
Muegge (Bayer)	Ya	

Web server SwissADME ini memprediksi sifat kemiripan obat berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five* dan aturan lain yang dikembangkan oleh perusahaan farmasi besar diantaranya adalah Egan (Pharmacia), Veber (GlaxoSmithKline, GSK), Ghose (Amgen Inc.), dan Muegge (Bayer). Senyawa 4-(dimetilamino)calkon juga tidak menunjukkan adanya penyimpangan (*violence*) terhadap aturan-aturan tersebut. Prediksi bioavailabilitas pada web server SwissADME berdasarkan probabilitas senyawa itu akan memiliki bioavailabilitas >10% pada tikus, sedangkan penyerapan gastrointestinal (GIA) dan sifat penetrasi otak dianalisis menggunakan *Boiled-Egg Model* (Daina *et al.*, 2017). Penyerapan gastrointestinal (*GI Absorption*) dan *Blood Brain Barrier Permeation* (BBB *permeation*) senyawa 4-(dimetilamino)calkon dengan menggunakan SwissADME menunjukkan bahwa senyawa ini mempunyai *GI absorption* yang tinggi dan mampu melewati *blood brain barrier* (BBB).

KESIMPULAN

Sintesis 4-(dimetilamino)calkon menggunakan metode MAOS dengan variasi katalis 40%, 50%, dan 60% menghasilkan rendemen berturut-turut 73,4±1,72%; 90,9±0,68% dan 85,1±1,32%. Katalis NaOH yang memberikan rendemen yang optimal ialah konsentrasi 50%. Hasil prediksi sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik menggunakan SwissADME menunjukkan bahwa senyawa 4-(dimetilamino)calkon memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* dan mempunyai penyerapan gastrointestinal yang baik dan mampu melewati *blood brain barrier* (BBB).

INFORMASI TAMBAHAN

Spektra ¹H-NMR dan ¹³NMR senyawa 4-(dimetilamino)calkon terlampir dalam Informasi Tambahan (SI) yang dapat diakses pada tautan berikut <https://jurnal.uns.ac.id/alchemy/editor/downloadFile/66542/225240>.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam artikel ini.

KONTRIBUSI PENULIS

NI: konseptualisasi, metodologi, penulisan draf, telaah, dan penyuntingan manuskrip; HAK: analisis data, penulisan draf manuskrip

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, M. R., Girija Sastry, V., Bano, N., and Anwar, S., 2016. Synthesis of Novel Chalcone Derivatives by Conventional and Microwave Irradiation Methods and Their Pharmacological Activities. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S931–S935. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.09.002>.
- Bhuiyan, M. M. H., Hossain, M. I., Mahmud, M., and Al-Amin, M., 2011. Microwave-Assisted Efficient Synthesis of Chalcones as Probes for Antimicrobial Activities. *Journal of Chemistry*, 1(1), 21–28.
- Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A. J., Martín-Aranda, R. M., and Durán-Valle, C. J., 2006. Ultrasound Accelerated Claisen–Schmidt Condensation: a Green Route to Chalcones. *Applied Surface Science*, 252(17), 6071–6074. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2005.11.006>.
- Castaño, L. F., Cuartas, V., Bernal, A., Insuasty, A., Guzman, J., Vidal, O., Rubio, V., Puerto, G., Lukáč, P., Vimberg, V., Balíková-Novtoná, G., Vannucci, L., Janata, J., Quiroga, J., Abonia, R., Noguera, M., Cobo, J., and Insuasty, B., 2019. New Chalcone-Sulfonamide Hybrids Exhibiting Anticancer and Antituberculosis Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 176, 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.013>.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V., 2017. SwissADME: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness And Medicinal Chemistry Friendliness Of Small Molecules. *Scientific Report*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- Dias, T. A., Duarte, C. L., Lima, C. F., Proença, M. F., and Pereira-Wilson, C., 2013. Superior Anticancer Activity of Halogenated Chalcones and Flavonols Over the Natural Flavonol Quercetin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65, 500–510. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.064>.
- Dyrager, C., Wickström, M., Fridén-Saxin, M., Friberg, A., Dahlén, K., Wallén, E. A., Gullbo, J., Grøtli, M., and Luthman, K., 2011. Inhibitors and Promoters of Tubulin Polymerization: Synthesis and Biological Evaluation of Chalcones and Related Dienones as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(8), 2659–2665. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.03.005>.

- Fuchigami, T., Yamashita, Y., Haratake, M., Ono, M., Yoshida, S., and Nakayama, M., 2014. Synthesis and Evaluation of Ethyleneoxylated and Allyloxyylated Chalcone Derivatives for Imaging of Amyloid B Plaques By SPECT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(9), 2622–2628. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.032>.
- Grewal, A., Kumar, K., Redhu, S., and Bhardwaj, S., 2013. Microwave Assisted Synthesis: a Green Chemistry Approach. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3, 278–285.
- Guha, C., Mondal, R., Pal, R., and Mallik, A. K., 2013. Two Expedient 'One-Pot' Methods for Synthesis of B-Aryl-B-Mercaptoketones over Anhydrous Potassium Carbonate or Amberlyst-15 Catalyst. *Journal of Chemical Sciences*, 125(6), 1463–1470. <https://doi.org/10.1007/s12039-013-0513-8>.
- Handayani, S., Teruna, H. Y., and Zamri, A., 2013. Sintesis Analog Kalkon (E)-3-(2-Klorofenil)-1-(4'metoksifenil)-Prop-2-En-1-On dan Uji Toksisitas dengan Metode Brine Shrimp Lethal Test (BSLT). *Indonesian Chemica Acta*, 4(1), 17–20.
- Hu, Y., Hu, C., Pan, G., Yu, C., Ansari, M. F., Yadav Bheemanaboina, R. R., Cheng, Y., Zhou, C., and Zhang, J., 2021. Novel Chalcone-Conjugated, Multi-Flexible End-Group Coumarin Thiazole Hybrids as Potential Antibacterial Repressors Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 222, 113628. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113628>.
- Ibrahim, A. R., Al-Saadi, B. S., Husband, J., Ismail, A. H., Baqi, Y., and Abou-Zied, O. K., 2023. Electron Transfer from a New Chalcone Dye to TiO₂ Nanoparticles: Synthesis, Photophysics, and Excited-State Dynamics. *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134012. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134012>.
- Jain, U. K., Bhatia, R. K., Rao, A. R., Singh, R., Saxena, A. K., and Sehar, I., 2014. Design and Development of Halogenated Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(1). <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i1.11>.
- Kłósek, M., Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., Korzonek-Szlacheta, I., and Król, W., 2017. Chalcones Target the Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Signaling Pathway for Cancer Chemoprevention. In R. R. Watson (Ed.), *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging* (pp. 233–244). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805376-8.00020-4>.
- Konduru, N. K., Dey, S., Sajid, M., Owais, M., and Ahmed, N., 2013. Synthesis and Antibacterial and Antifungal Evaluation of Some Chalcone Based Sulfones and Bisulfones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.09.004>.
- Liu, Y., Wang, C., Tong, Y., Ling, Y., Zhou, C., and Xiong, B., 2021. Cascade Reaction of α , β -Unsaturated Ketones and 2-Aminoaryl Alcohols for the Synthesis of 3-Acylquinolines by a Copper Nanocatalyst. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(18), 4422–4429. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100631>.
- Mandge, S., Singh, H. P., Gupta, S. D., and Moorthy, N. S. H. N., 2007. Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives. *Trends in Applied Sciences Research*, 2(1), 52–56. <https://doi.org/10.3923/tasr.2007.52.56>.
- Mellado, M., Sarioego-Kluge, R., Valdés-Navarro, F., González, C., Sánchez-González, R., Pizarro, N., Villena, J., Jara-Gutierrez, C., Cordova, C., Bravo, M. A., and Aguilar, L. F., 2023. Synthesis of Fluorescent Chalcones, Photophysical Properties, Quantitative Structure-Activity Relationship and Their Biological Application. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 291, 122332. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122332>.
- Murtaza, S., Mir, Z. K., Tatheer, A., and Ullah, S. R., 2019. Synthesis and Evaluation of Chalcone and its Derivatives as Potential Anticholinergic Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 16(3), 322–332. <https://doi.org/10.2174/1570180815666180523085436>.
- Narwanti, I., and Kusumajati, N. B., 2019. Optimization of NaOH catalyst concentration on 1,3-diphenyl-2-propen-1-on synthesis using Microwave-Assisted Organic Synthesis (MAOS) Method. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*, 4(1). <https://doi.org/10.20961/jkpk.v4i1.25790>.
- Ono, M., Watanabe, R., Kawashima, H., Cheng, Y., Kimura, H., Watanabe, H., Haratake, M., Saji, H., and Nakayama, M., 2009. Fluoro-Pegylated Chalcones as Positron Emission Tomography Probes For In Vivo Imaging of B-Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(20), 6394–6401. <https://doi.org/10.1021/jm901057p>.
- Pambudi, W., Haryadi, W., Matsjeh, S., and Indarto, 2019. The Effectiveness of Hydroxychalcone Synthesis by Using NaOH and NaOH+ZrO₂ Montmorillonite Catalyst Through Conventional and Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS) Method. *Journal of Physics: Conference Series*, 1155(1), 012074. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1155/1/012074>.

- Park, S., Kim, E. H., Kim, J., Kim, S. H., and Kim, I., 2018. Biological Evaluation of Indolizine-Chalcone Hybrids as New Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.056>.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., and Engel, R. G., 2006. *Introduction to Organic Laboratory Techniques (4th Ed.)*, Thomson Brooks/Cole.
- Pingaew, R., Saekee, A., Mandi, P., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., and Prachayasittikul, V., 2014. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking of Novel Chalcone-Coumarin Hybrids as Anticancer and Antimalarial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.087>.
- Rao, Y. K., Fang, S. H., and Tzeng, Y. M., 2004. Differential Effects of Synthesized 2'-Oxygenated Chalcone Derivatives: Modulation of Human Cell Cycle Phase Distribution. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(10), 2679–2686. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.03.014>.
- Sang, Z., Song, Q., Cao, Z., Deng, Y., Tan, Z., and Zhang, L., 2021. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Dimethylamino Chalcone-O-Alkylamines Derivatives as Potential Multifunctional Agents Against Alzheimer's Disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113310. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113310>.
- Sastrohamidjojo, H. 2001. *Spektroskopi, Edisi 2, Cetakan kedua*, 11, 67, 99, Liberty, Yogyakarta.
- Sharma, N., and Joshi, Y. C., 2012. Synthesis of Substituted Chalcones Under Solvent-Free Microwave Irradiation Conditions and Their Antimicrobial Evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (suppl4).
- Sivakumar, P. M., Prabhakar, P. K., and Doble, M., 2011. Synthesis, Antioxidant Evaluation, and Quantitative Structure–Activity Relationship Studies of Chalcones. *Medicinal Chemistry Research*, 20(4), 482–492. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9342-1>.
- Rashid, H. U., Xu, Y., Ahmad, N., Muhammad, Y., and Wang, L., 2019. Promising Anti-Inflammatory Effects of Chalcones via Inhibition of Cyclooxygenase, Prostaglandin E(2), Inducible NO Synthase and Nuclear Factor κ b Activities. *Bioorganic Chemistry*, 87, 335–365. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.033>.
- Wang, H., and Zeng, J., 2009. Iodine-Catalyzed Efficient Synthesis of Chalcones by Grinding Under Solvent-Free Conditions. *Canadian Journal of Chemistry*, 87(9), 1209–1212. <https://doi.org/10.1139/V09-106>.
- Wong, K. T., Osman, H., Parumasivam, T., Supratman, U., Che Omar, M. T., and Azmi, M. N., 2021. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of New 3,5-Disubstituted-Pyrazoline Derivatives as Potential Anti-Myco bacterium tuberculosis H37Ra Compounds. *Molecules* 26(7). <https://doi.org/10.3390/molecules26072081>.
- Xue, K., Sun, G., Zhang, Y., Chen, X., Zhou, Y., Hou, J., Long, H., Zhang, Z., Lei, M., and Wu, W., 2021. A New Method for the Synthesis of Chalcone Derivatives Promoted by Pph3/I2 under Non-Alkaline Conditions. *Synthetic Communications*, 51(4), 625–634. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1847295>.