

PENGARUH VARIASI DAYA TERHADAP SELEKTIVITAS REAKSI SINTESIS ANALOG 2'-HIDROKSICALKON MENGGUNAKAN IRADIASI GELOMBANG MIKRO

THE INFLUENCES OF POWER VARIATIONS ON SELECTIVITY OF SYNTHESIS REACTION OF 2'-HYDROXYCHALCONE ANALOGUE UNDER MICROWAVE IRRADIATION

Adel Zamri^{1*}, Hilwan Y. Teruna¹, Ihsan Ikhtiarudin²

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFAR) Riau, Pekanbaru, Indonesia

*email: adel.zamri@lecturer.unri.ac.id

Received 28 June 2016; Accepted 21 October 2016; Available online 29 November 2016

ABTSRAK

Beberapa analog 2'-hidroksicalkon telah digunakan secara luas sebagai senyawa intermediet untuk mensintesis berbagai macam senyawa heterosiklik, seperti flavanon, flavanonol, flavon, flavonol dan lain sebagainya. Senyawa-senyawa heterosiklik tersebut diketahui mempunyai beragam bioaktivitas yang menarik dalam bidang kimia medisinal dan juga berpotensi untuk diaplikasikan dalam bidang kimia material termasuk dalam bidang industri. Oleh karena itu, analog 2'-hidroksicalkon sering disintesis oleh para peneliti sebagai senyawa intermediet, baik di dalam riset yang berhubungan dengan penemuan obat maupun kimia material. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh variasi daya iradiasi gelombang mikro terhadap selektivitas reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon. Variasi daya yang digunakan dalam penelitian ini adalah 100, 180, 300 dan 450 W dengan menggunakan *microwave* rumahan. Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh kesimpulan bahwa variasi daya iradiasi gelombang mikro terbukti dapat mempengaruhi selektivitas reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon. Dalam hal ini, daya iradiasi yang paling sesuai untuk digunakan pada reaksi sintesis tersebut adalah 180 W.

Kata kunci: 2'-hidroksicalkon, iradiasi gelombang mikro, kondensasi aldol.

ABSTRACT

Some 2'-hydroxychalcone analogues have been widely used as an intermediate to synthesize various heterocyclic compounds, such as flavanones, flavanonols, flavones, flavonols and others. The heterocyclic compounds are also known to have a variety of interesting bioactivities in the medicinal chemistry and also have potency to be applied in material chemistry including in industry. Therefore, 2'-hydroxychalcone analogues are often synthesized by researchers as intermediate, both in research associated with drug discovery and material synthesis. The aim of this study is to investigate the effect of microwave irradiation power variations on the selectivity of reaction of 2'-hydroxychalcone analogue synthesis. The variations of power that have been used in this study were 100, 180, 300 and 450 W with using a domestic microwave. Based on the study, we conclude that the power variation of microwave irradiation were proven to effect the selectivity of synthesis reaction. In this study, the most suitable irradiation power to be applied on this synthesis is 180 W.

Keywords: aldol condensation, 2'-hydroxychalcone, microwave irradiation.

PENDAHULUAN

Analog 2'-hidroksicalkon telah digunakan secara luas sebagai senyawa

intermediet untuk membuat berbagai macam senyawa heterosiklik turunannya (Bougrin, Loupy, dan Soufiaoui, 2005), seperti flavon (Bano *et al.*, 2013), flavonol

(Britton *et al.*, 2012; Burmistrova *et al.*, 2014; Dias, Duarte, Lima, Proenca, dan Pereira-Wilson, 2013), dan flavanon (Kulkarni, Wagh, dan Zubaidha, 2012; Safavi *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2011). Senyawa-senyawa turunan 2'-hidroksicalkon tersebut dikenal mempunyai beragam bioaktivitas yang menarik. Selain itu, turunan 2'-hidroksicalkon juga dapat digunakan sebagai bahan baku untuk mensintesis berbagai macam senyawa kompleks metal-flavonoid (Alexiaou, Silva, Romoff, dan Ferreira, 2016) yang juga memiliki beragam bioaktivitas yang tak kalah menarik, seperti anti-inflamasi, antibakteri, antidiabetes, dan antitumor (Selvaraj, Krishnaswamy, Devashya, Sethuraman, dan Krishnan, 2013). Maka, selain bermanfaat di bidang kimia medisinal dalam hal riset-riset yang berkaitan dengan sintesis obat, tentunya senyawa-senyawa kompleks tersebut juga berpotensi untuk diaplikasikan di bidang kimia material dan industri.

Dalam mensintesis analog 2'-hidroksicalkon, berbagai kendala ataupun gangguan sering kali ditemui. Di antaranya adalah reaksi yang tidak selektif, sehingga menyebabkan tingginya kecenderungan pembentukan produk samping yang nantinya akan menyulitkan proses pemurnian produk yang diinginkan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Patil, Mahajan, dan Katti (2009) dan Stoyanov, Champavier, Simon, dan Basly (2002), produk 2'-hidroksicalkon dilaporkan seringkali mengalami reaksi siklisasi membentuk senyawa flavanon jika disintesis dengan metode konvensional. Hal ini tentunya dapat menyebabkan berkurangnya rendemen produk 2'-hidroksicalkon yang diperoleh. Selain itu, sintesis analog 2'-hidroksicalkon dengan menggunakan metode konvensional juga dilaporkan membutuhkan waktu reaksi yang relatif lama, yaitu sekitar 12 sampai 24 jam (Britton *et al.*, 2012; Ikhtiarudin, Lelani, Zamri, Teruna, dan Yuharmen, 2014).

Permasalahan tersebut mendorong para peneliti untuk mencoba metode sintesis lainnya yang bertujuan untuk meningkatkan selektivitas reaksi agar diperoleh rendemen produk yang lebih tinggi dalam waktu reaksi yang relatif lebih singkat. Salah satu upaya untuk mewujudkan hal tersebut adalah dengan mengaplikasikan iradiasi gelombang mikro dalam reaksi-reaksi sintesis senyawa organik, baik menggunakan *microwave* yang didesain khusus untuk sintesis organik, maupun menggunakan *microwave* rumahan.

Besarnya daya iradiasi gelombang mikro yang digunakan untuk mensintesis analog 2'-hidroksicalkon diduga dapat mempengaruhi selektivitas reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap pengaruh variasi daya iradiasi gelombang mikro terhadap selektivitas reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon dengan mengamati berbagai kemungkinan reaksi samping yang terjadi dan mengidentifikasi beberapa struktur produk samping yang terbentuk untuk menentukan daya iradiasi yang paling sesuai untuk diaplikasikan dalam reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon menggunakan *microwave* rumahan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *microwave* rumahan (Samsung ME109F), alat pengukur titik leleh *Fisher Johns* (*Fisher Scientific*) (*uncorr*), plat KLT GF₂₅₄ (Merck Millipore), lampu UV 254/366 nm (CamagTM), UFC Prominance-Shimadzu[®] (detektor UV SPD 20AD, kolom *Shim-Pack VP-ODS*, panjang dan diameter 150 x 4,6 mm), spektrofotometer UV-Vis GenesysTM 10S, spektrofotometer FT-IR Prestige-21 (*Shimadzu*[®]), spektrometer ¹H NMR 500 MHz (*Agilent*[®]) dan spektrometer HRMS (Water LCT Premier XE).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 2'-hidroksiasetofenon (Merck), 2-klorobenzaldehid (Merck), kalium hidroksida (Merck), asam klorida (Merck), indikator universal (Merk), dan beberapa pelarut organik seperti polietilenglikol-400 (Merck), metanol (Merck), etilasetat (Merck) dan *n*-heksana (Merck).

Prosedur Penelitian

Sintesis Analog 2'-hidroksicalkon.

Sebanyak 5 mmol 2-klorobenzaldehid ditambahkan 5 mL KOH 3N dan 5 mmol 2'-hidroksiasetofenon yang telah dilarutkan dalam 5 mL PEG-400. Campuran diiradiasi menggunakan variasi daya 100 W, selama 4 menit. Jalannya reaksi dipantau melalui uji KLT tiap 30 detik. Setelah reaksi selesai, campuran kemudian didinginkan di dalam mangkuk berisi es selama 15 menit, dan kemudian ditambahkan 50 mL aquades dingin dan HCl 3N hingga pH netral. Endapan kuning yang terbentuk kemudian disaring dengan corong buchner, dicuci dengan aquades dan *n*-heksana dingin lalu dikeringkan secara vakum untuk mendapatkan *crude product*. Sintesis menggunakan variasi daya lainnya (180, 300 dan 450 W) dilakukan dengan prosedur yang sama dengan prosedur sintesis menggunakan daya 100 W.

Pemurnian dan Karakterisasi Produk Hasil Sintesis

Crude product yang diperoleh direkrystalisasi menggunakan metanol panas untuk mendapatkan senyawa C_1 murni. Sisanya dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan eluen *n*-heksana: etil asetat (9:1) untuk memisahkan produk samping F_1 dan BC_1 dari campuran produk. Produk-produk murni yang telah diperoleh diuji kemurniannya melalui pengukuran titik leleh, uji KLT dan analisis HPLC. Selanjutnya, ketiga produk tersebut

kemudian dikarakterisasi dengan spektroskopi UV, FTIR, 1H NMR dan HRMS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

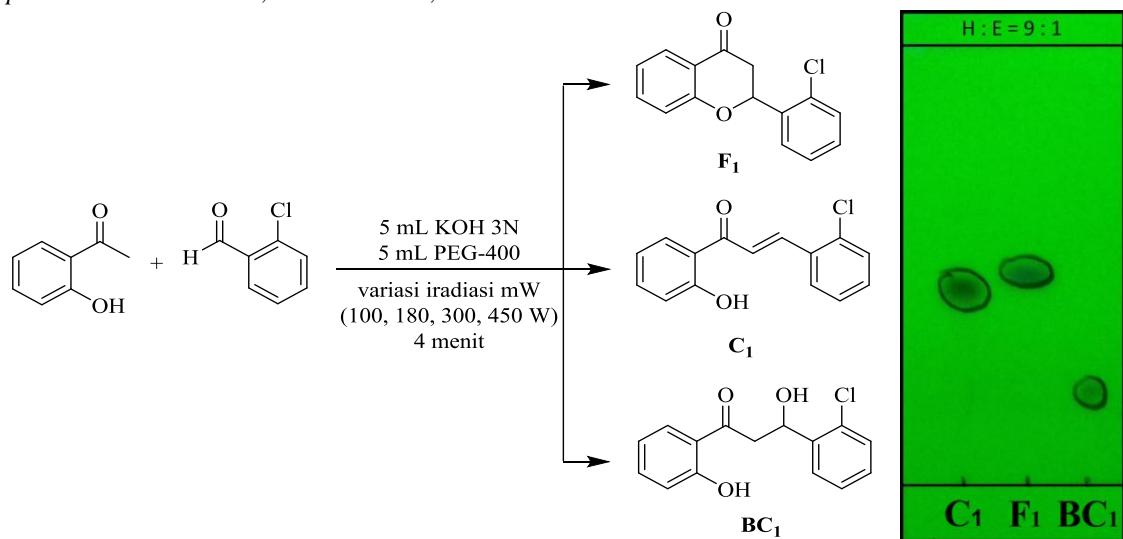
Berdasarkan hasil uji KLT terhadap *crude product*, reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon (C_1) menggunakan variasi daya iradiasi gelombang mikro 100, 180, 300, dan 450 W teramat menghasilkan beberapa produk samping, sebagaimana dapat dilihat melalui hasil uji KLT *crude product* pada **Gambar 1**. Dalam hal ini, dua produk samping berhasil dipisahkan dari campuran produk dan telah dikarakterisasi, yaitu senyawa flavanon (F_1) dan β -hidroksi dihidrocalkon (BC_1), sebagaimana dapat dilihat pada **Gambar 2**.

Perbandingan rendemen dari ketiga produk yang berhasil dipisahkan tersebut dapat dilihat pada **Tabel 1**. Masing-masing produk tersebut telah diuji kemurniannya melalui uji KLT, pengukuran titik leleh dan analisis HPLC. Hasil karakterisasi dengan spektroskopi UV-Vis, FTIR, 1H NMR dan HRMS masing-masing produk tersebut dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 1 menjelaskan tentang variasi rendemen produk-produk yang diperoleh pada sintesis analog 2'-hidroksicalkon menggunakan variasi daya iradiasi gelombang mikro. Aplikasi iradiasi gelombang mikro sebesar 100 W menghasilkan produk C_1 dengan rendemen rendah (36,47 %). Iradiasi gelombang mikro pada daya rendah tersebut tidak menghasilkan panas reaksi yang cukup untuk terjadinya reaksi dehidrasi, sehingga menyebabkan reaksi dehidrasi produk BC_1 menjadi C_1 tidak dapat berlangsung dengan sempurna. Hal ini dibuktikan oleh tingginya rendemen produk samping BC_1 murni yang berhasil diisolasi (15,93%) dibandingkan pada variasi daya iradiasi lainnya. Selain itu, sebagian senyawa calkon yang telah terbentuk juga teramat mengalami reaksi siklisasi membentuk senyawa F_1 .

**Gambar 1.** Hasil uji KLT *crude product*

Keterangan: A = aldehid (2-klorobenzaldehid), K = keton (2'-hidroksiasetofenon), C₁₀₀ = *crude product* iradiasi 100 W, C₁₈₀ = *crude product* iradiasi 180 W, C₃₀₀ = *crude product* iradiasi 300 W, C₄₅₀ = *crude product* iradiasi 450 W, H = n-heksana, E = etil asetat

**Gambar 2.** Struktur ketiga produk yang berhasil dipisahkan dan hasil uji KLT masing-masing produk yang telah dimurnikan

Ketika daya dinaikkan menjadi 180 W, rendemen produk **C₁** meningkat menjadi 65,68 %, sedangkan rendemen **BC₁** menurun. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan daya iradiasi akan menaikkan panas reaksi, sehingga reaksi dehidrasi produk kondensasi aldol **BC₁** menjadi lebih mudah terjadi. Namun demikian, pada daya iradiasi 300 W, terjadi penurunan rendemen **C₁** disebabkan meningkatnya kecenderungan untuk terjadinya reaksi siklisasi produk **C₁**. Hal ini dibuktikan dengan

meningkatnya rendemen produk samping **F₁** murni yang berhasil diisolasi.

Pada daya 450 W terjadi sedikit peningkatan rendemen produk **C₁** jika dibandingkan dengan pada daya 300 W. Peningkatan rendemen ini disebabkan berkurangnya kecenderungan untuk terjadinya reaksi siklisasi, yang dibuktikan dengan terjadinya penurunan rendemen **F₁** yang berhasil diisolasi. Namun demikian, rendemen produk **C₁** yang berhasil diisolasi pada daya 450 W tersebut masih jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan rendemen produk **C₁** pada daya 180 W.

Tabel 1. Pengaruh variasi daya iradiasi gelombang mikro terhadap reaksi sintesis analog 2'-hidroksikalkon

Variasi Daya (W)	Komposisi Produk Hasil Reaksi (%)				Produk minyak ^{a)}
	Crude product	C ₁	F ₁	BC ₁	
100	88,06	36,47	0,86	15,93	sedikit
180	86,81	65,68	4,72	3,78	sedikit
300	81,91	36,3	12,97	2,73	sedang
450	81,66	39,3	4,44	0,42	banyak

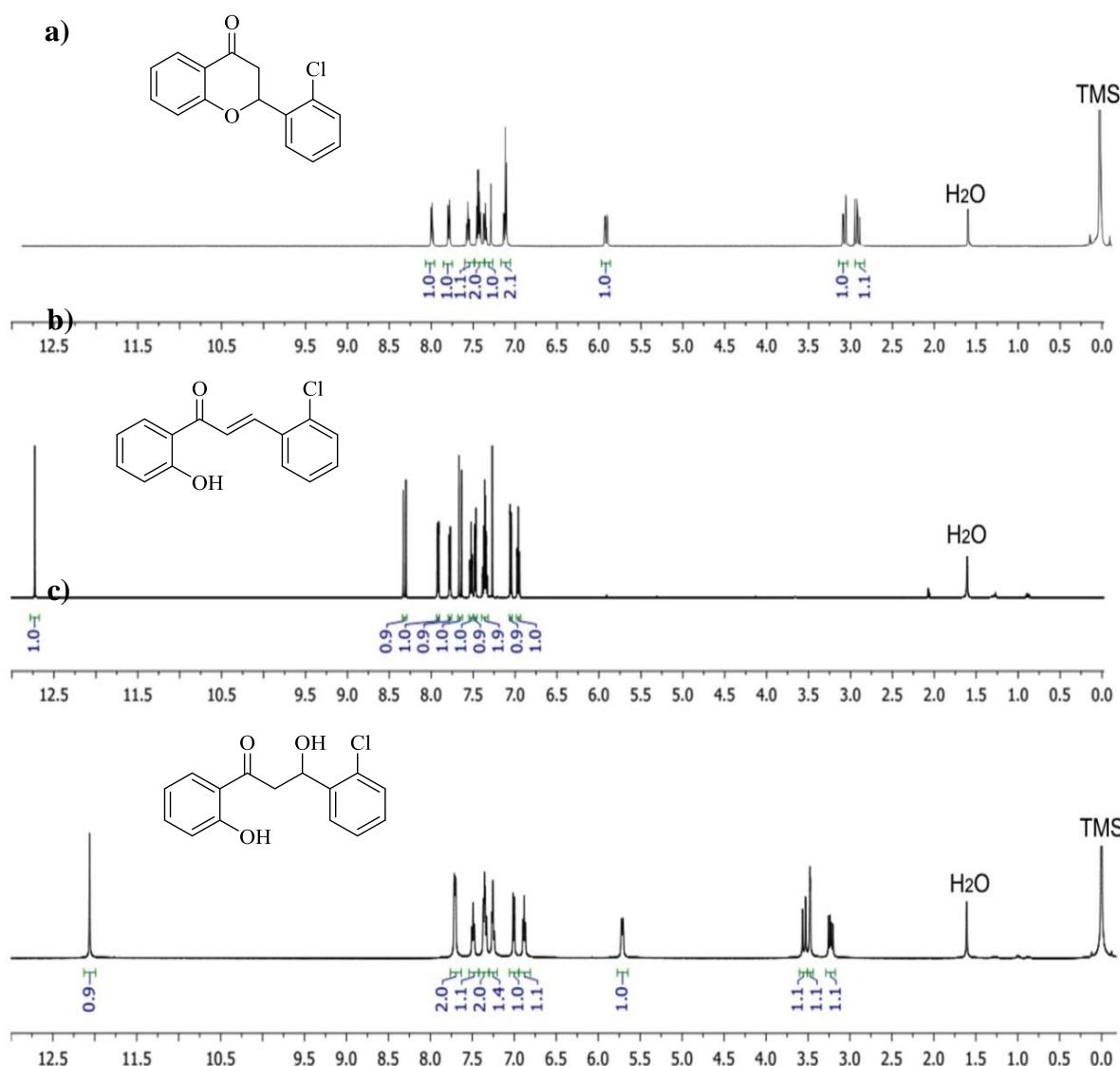
Keterangan: ^{a)} tidak dianalisis**Tabel 2.** Hasil karakterisasi masing-masing produk

Kode produk	Hasil karakterisasi produk
F ₁	Padatan putih kekuningan. Titik leleh = 84-86°C. R _f = 0,76 (n-heksana:etilasetat = 8:2). HPLC (t _R = 12,70 menit). UV (EtOAc) : λ _{maks} (nm) = 314. FTIR (KBr) ν (cm ⁻¹) : 3080 (C-H), 1696 (C=O), 1604 (C=C), 760 (C-Cl). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz): 7,98 (dd, 1H, Kr-5H, J ₁ = 7,5 dan J ₂ = 0,5); 7,77 (d, 1H, Ar-3'H, J = 8); 7,54 (dt, 1H, Kr-7H, J ₁ = 8 dan J ₂ = 1); 7,43 (d, 1H, Ar-6'H, J = 8); 7,41 (t, 1H, Ar-4'H, J = 7,5); 7,34 (t, 1H, Ar-5'H, J = 8); 7,10 (t, 1H, Kr-6H, J = 8); 7,09 (d, 1H, Kr-8-H, J = 8); 5,89 (dd, 1H, Kr-2H, J ₁ = 13,5 dan J ₂ = 2,5); 3,06 (dd, 1H, Kr-3 _{eq} H, J ₁ = 17 dan J ₂ = 3); dan 2,90 (dd, 1H, Kr-3 _{ax} H, J ₁ = 17 dan J ₂ = 14). Massa molekul dihitung sebagai [M+H] ⁺ = 259,0526 dan ditemukan pada m/z = 259,0534.
C ₁	Padatan kuning, berat 0,8475 g (66 %). Titik leleh = 85-86°C. R _f = 0,51 (n-heksan:etil asetat = 9:1). HPLC (t _R = 15,85 menit). UV (MeOH) λ _{maks} (nm): 208, 232 (bahu), 309, 366 (bahu). FTIR (KBr) ν (cm ⁻¹): 3067 (C-H), 1640 (C=O), 1583 (C=C) 1020 (C-O), 751 (C-Cl). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz): 12,73 (s, 1H, Ar-2'OH); 8,32 (d, 1H _β , J _β = 15,5); 7,92 (dd, 1H, Ar-6'H, J ₁ = 8 dan J ₂ = 1,5); 7,78 (dd, 1H, Ar-6H, J ₁ = 7,5 dan J ₂ = 2Hz); 7,66 (d, 1H _a , J _a = 15,5 Hz); 7,55 (dt, 1H, Ar-4'H, J ₁ = 8 dan J ₂ = 1,5); 7,47 (dd, 1H, Ar-3H, J ₁ = 7,5 dan J ₂ = 1,5), 7,36 (m, 2H, Ar-5H dan Ar-4H, J ₁ = 7,5 dan J ₂ = 2Hz, 1,5 Hz), 7,05 (dd, 1H, Ar-3'H, J ₁ = 8,5 dan J ₂ = 1), 6,96 ppm (dt, 1H, Ar-5'H, J ₁ = 7,5 dan J ₂ = 1). ¹³ C NMR (500 MHz, CDCl ₃), δ (ppm): 193,5 (C=O); 163,6 (C-2'OH); 141,1; 136,6; 135,9; 132,9; 131,5; 130,4; 129,7; 127,9; 127,1; 122,8; 119,9; 118,9; 118,6. Massa molekul dihitung sebagai [M+H] ⁺ = 259,0526 dan ditemukan pada m/z = 259,0515.
BC ₁	Padatan putih kekuningan. Titik leleh = 86-88 °C. R _f = 0,55 (n-heksana:etilasetat = 8:2). HPLC (t _R = 12,95 menit). UV (MeOH) λ _{maks} (nm): 213, 254, dan 327. FTIR (KBr) ν (cm ⁻¹): 3441 (O-H), 3066 (C-H), 1627 (C=O), 1577 (C=C), 1029 (C-O), dan 756 (C-Cl). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz): 7,71 (dd, 2H, Ar-6H dan Ar-6'H, J ₁ = 8 dan J ₂ = 1,5); 7,49 (t, 1H, Ar-4'H, J = 7,5); 7,36 (d, 1H, Ar-3H, J = 8); 7,35 (t, 1H, Ar-4H, J = 7,5); 7,26 (t, 1H, Ar-5H, J = 7,5); 7,01 (d, 1H, Ar-3'H, J = 8,5); 6,88 (t, 1H, Ar-5'H, J = 8); 5,71 (d, 1H _x , J _{xa} = 9,5 dan J _{xb} = 0); 3,55 (d, 1H _b , J _{ba} = 17,5 dan J _{bx} = 0); 3,47 (1H, β-OH) dan 3,23 (dd, 1H _a , J _{ab} = 17,5 dan J _{ax} = 9,5). Massa molekul dihitung sebagai (M-H ⁺) = 275,0475 dan ditemukan pada m/z = 275,0476.

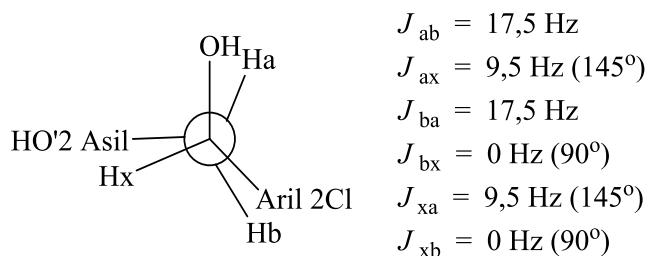
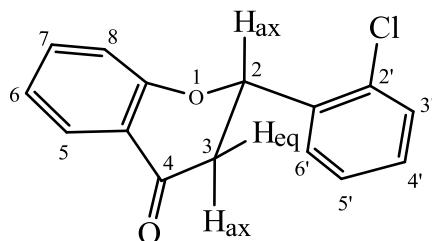
Hal ini dikarenakan bertambahnya kecenderungan pembentukan berbagai produk samping lain berupa campuran senyawa berwujud minyak yang dalam hal ini tidak berhasil dimurnikan. Meningkatnya kecenderungan pembentukan produk samping berwujud minyak ini disebabkan oleh terlalu tingginya panas reaksi yang dihasilkan pada daya iradiasi 450 W, sehingga menyebabkan banyaknya produk samping yang terbentuk karena reaksi menjadi tidak terkontrol akibat panas yang terlalu tinggi.

Spektrum ^1H NMR senyawa **C₁** (**Gambar 3b**) menunjukkan pergeseran kimia yang khas untuk senyawa analog

calkon. Sinyal *doublet* pada δ (ppm) 8,32 dan δ 7,66; masing-masing menunjukkan pergeseran kimia H_β dan H_α . Harga tetapan penjodohan sebesar 15,5 Hz menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki konfigurasi (*E*). Sinyal pada δ 12,73 menunjukkan pergeseran kimia dari proton OH karbon aromatik C2' yang berikatan hidrogen dengan gugus karbonil, sedangkan sinyal proton aromatik pada δ 7,92 – 6,96 merupakan sinyal-sinyal proton pada kedua cincin aromatik analog calkon, sebagaimana dapat dilihat pada **Tabel 2**.



Gambar 3. Spektrum ^1H NMR produk-produk hasil reaksi: a) **F₁**, b) **C₁** dan c) **BC₁**

**Gambar 4.** Orientasi proton H_a , dan H_b , terhadap proton H_x pada senyawa **BC₁****Gambar 5.** Orientasi proton 2-H_{ax}, 3-H_{ax} dan 3-H_{eq} pada senyawa **F₁**

Spektrum ^1H NMR **BC₁** (**Gambar 3c**) menunjukkan sinyal *singlet* pada pergeseran kimia δ 12,06. Sinyal tersebut menunjukkan pergeseran kimia dari proton OH pada karbon aromatik C2' yang berikatan hidrogen dengan gugus karbonil. Sinyal-sinyal proton aromatik pada δ 7,71 - 6,88 merupakan sinyal-sinyal proton yang terikat pada kedua cincin aromatik senyawa **BC₁**. Selain itu, pada spektrum juga terlihat adanya sinyal-sinyal proton pada daerah pergeseran kimia proton alifatik. Sinyal pada δ 3,47 menunjukkan pergeseran kimia dari proton pada gugus β -hidroksi, sedangkan sinyal-sinyal proton alifatik pada δ 3,23 (dd); 3,55 (d) dan 5,71 (d) berturut-turut menunjukkan adanya proton pada senyawa **BC₁**. Berdasarkan harga tetapan penjodohan dan juga diagram Karplus, orientasi proton H_a , H_b , dan H_x senyawa **BC₁** yang digambarkan dalam proyeksi Newman dapat dilihat pada **Gambar 4**.

Spektrum ^1H NMR senyawa **F₁** (**Gambar 3a**) menunjukkan pergeseran kimia yang khas untuk proton H-2, H-3_{ax} dan H-3_{eq} pada cincin kroman senyawa flavanon. Sinyal proton H-2 muncul pada δ 5,89. Sinyal proton H-3_{eq} muncul pada δ 3,06 dengan tetapan penjodohan 17 Hz terhadap proton H-3_{ax} (penjodohan

geminal) dan tetapan penjodohan sebesar 3 Hz terhadap proton H-2 (penjodohan proton visinal). Nilai tetapan penjodohan 14 Hz muncul dari penjodohan *trans*-diaksial antara proton H-3_{ax} dengan proton H-2, sehingga dapat disimpulkan bahwa proton H-2 memiliki orientasi aksial dan cincin 2-aryl memiliki orientasi ekuatorial sebagaimana dapat dilihat pada **Gambar 5**. Berbeda dengan spektrum ^1H NMR senyawa **C₁** dan **BC₁** yang telah dibahas sebelumnya, pada spektrum ^1H NMR senyawa **F₁** tidak teramati sinyal proton hidroksi. Hal ini menunjukkan bahwa gugus OH tersebut telah mengalami siklisasi.

KESIMPULAN

Variasi daya iradiasi gelombang mikro terbukti dapat mempengaruhi selektivitas reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa daya iradiasi yang paling sesuai untuk digunakan dalam reaksi sintesis analog 2'-hidroksicalkon adalah 180 W.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kemenristek Dikti atas bantuan finansial melalui Hibah Kompetensi 2016.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexiou, A.D.P., Silva, D.D.E., Romoff, P., Ferreira, M.J.P. (2016). Tris(3,7-dihydroxyflavonolate- κ O³,O⁴)chromium(III) complex. *Molbank*, 2016(1), M866. doi:10.3390/M886
- Bano, S., Javed, K., Ahmad, S., Rathish, I.G., Singh, S., Chaitanya, M., Arunasree, K.M., & Alam, M.S. (2013). Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65, 51-59. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.04.056
- Bougrin, K., Loupy, A., & Soufiaoui, M. (2005). Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C*, 6, 139–167. doi: 10.1016/j.jphotochemrev.2005.07.001
- Britton, R.G., Horner-Glister, E., Pomenya, O.A., Smith, E.E., Denton, R., Jenkins, P.R., Steward, W.P., Brown, K., Gescher, A., & Sale, S. (2012). Synthesis and biological evaluation of novel flavonols as potential anti-prostate cancer agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 952-958. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.031>
- Burmistrova, O., Marrero, M.T., Estevez, S., Welsch, I., Brouard, I., Quintana, J., & Estevez, F. (2014). Synthesis and effects on cell viability of flavonols and 3-methyl ether derivatives on human leukemia cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 30-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.010>
- Dias, T.A., Duarte, C.L., Lima, C.F., Proenca, M.F., & 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.064>
- Ikhtiarudin, I., Lelani, Zamri, A., Teruna, H.Y., & Yuhamen. (2014). Sintesis dan uji toksisitas senyawa analog kalkon turunan 2'-hidroksiasetofenon dan halo benzaldehid. *Jurnal Photon*, 5(1), 57-63.
- Kulkarni, P., Wagh, P., & Zubaidha, P. (2012). An improved and eco-friendly method for the synthesis of flavanone by the cyclization of 2'-hydroxychalcone using methane sulphonic acid as catalyst. *Chemistry Journal*, 2(3), 106-110.
- Patil, C.B., Mahajan, S.K., & Katti, S.A. (2009). Chalcone: a versatile molecule. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 1(3), 11-12.
- Safavi, M., Esmati, N., Ardestani, S.K., Emami, S., Ajdari, S., Davoodi, J., Shafiee, A., & Foroumadi, A. (2012). Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: synthesis and biological activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 573-580. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.043>
- Selvaraj, S., Krishnaswamy, S., Devashya, V., Sethuraman S., & Krishnan, U.M. (2013). Flavonoid–metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents. *Medicinal Research Reviews*, 34(4), 677–702. doi: 10.1002/med.21301
- Stoyanov, E.V., Champavier, Y., Simon, A., & Basly J-P. (2002). Efficient liquid-phase synthesis of 2'-hydroxychalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12,

- 2685-2687. doi: 10.1016/S0960-894X(02)00553-X
- Wang, H., Niu, X.D., Zhao, M., Xiao X.B., Wang, H.S., & Wang, Z.D. (2011). Solvent-free synthesis of flavanone over new hybrid mesoporous base catalysts. *Chemical Research in Chinese Universities*, 27(4), 664-668.