



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan Universitas Riau.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Universitas Riau.

**SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS ANALOG
DARI TURUNAN KALKON (*E*)-3-(4-HIDROKSIFENIL)-1-
(2-METOKSIFENIL)-PROP-2-EN-1-ONE**

REPOSITORY



OLEH

**RAHMA DANI HRP
NIM. 1503112509**

**PROGRAM STUDI S1 KIMIA
JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS RIAU
PEKANBARU
2019**

SINTESIS DAN UJI TOKSISITAS ANALOG DARI TURUNAN KALKON (*E*)-3-(4-HIDROKSIFENIL)-1-(2-METOKSIFENIL)-PROP-2-EN-1-ONE

Rahma Dani ^{1*}, Yum Eryanti ²

¹Mahasiswa Program S1 Kimia FMIPA Universitas Riau

²Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Riau

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Riau

Kampus Binawidya, Pekanbaru, 28293, Indonesia

*rahma.danihrp@student.unri.ac.id

SUMMARY

Pyrazole is a important group of five ring heterocyclic alkaloid compounds containing two adjacent nitrogen atoms which have a diverse biological activities such as anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant. Chalcone analogue of (*E*)-3-(4-hidroksifenil)-(2-metoksifenil)-prop-2en-1-one was synthesized via oxidative aromatization reaction with phenylhydrazine and catalyzed with glacial acetic acid. Chalcone was synthesized via microwave at 180 W and and pyrazoles were synthesized via reflux at 80°C. The purity of the compounds were determined by TLC, melting point and HPLC analysis. The structure of synthesized compounds were confirmed by UV, FTIR, NMR and IRMS spectroscopy studies. The toxicity of pyrazol was evaluated by Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) method. Pyrazole PFC-4OH-2OMe considered toxicity as $LC_{50}=65.95 \mu\text{g/mL}$ because the value of LC_{50} is less than $200 \mu\text{g/mL}$.

Keywords: Alkaloid, Brine Shrimp Lethality Test, reflux, pyrazol, toxicity

RINGKASAN

Pirazole merupakan senyawa alkaloid golongan heterosiklik lingkaran lima dengan dua atom nitrogen yang memiliki aktivitas biologi yang beragam seperti antiinflamasi, analgesik dan antioksidan. Sintesis dari analog dari turunan kalkon (*E*)-3-(4-hidroksifenil)-1-(2-metoksifenil)-prop-2en-1-one PFC-4OH-2OMe dilakukan melalui reaksi aromatisasi oksidatif dengan mereaksikan fenilhidrazin dan dikatalis dengan asamasetat glasial. Kalkon disintesis dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dengan daya 180 W dan pirazol disintesis dengan bantuan refluks pada suhu 80°C. Kemurnian senyawa ditentukan dengan uji KLT, pengukuran titik leleh dan analisis HPLC. Struktur senyawa yang telah disintesis diperoleh dari studi spektroskopi UV, FTIR, NMR dan IRMS. Toksisitas senyawa pirazol diuji dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Senyawa pirazol PFC-4OH-2OMe menunjukkan toksik dengan nilai $LC_{50}=65.95 \mu\text{g/mL}$ karena nilai LC_{50} lebih kecil dari $200 \mu\text{g/mL}$.

Kunci: *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT), pirazol, refluks, toksisitas





Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:

- a. Pengutipan untuk tujuan pendidikan atau penelitian, dicantumkan sumber.
- b. Pengutipan untuk tujuan lain tanpa izin dari Universitas Riau.

PENDAHULUAN

Senyawa pirazol merupakan senyawa heterosiklik lingkaran 5 yang memiliki 2 atom nitrogen di dalam cincinnya (Boudiar *et al.*, 2010). Senyawa ini berupa cairan, memiliki titik didih 186°C namun mudah terurai oleh air panas. Adanya atom nitrogen pada senyawa pirazol menyebabkan senyawa pirazol memiliki berbagai macam aktivitas biologis yang beragam seperti antiinflamasi (Karrouchi *et al.*, 2015), antimalaria (Bekhit *et al.*, 2012), antimikroba (Rani *et al.*, 2017), antibakteri (Chandranatha *et al.*, 2012), antipiretik (Chauhan *et al.*, 2011), fungisida (Xu & Fan., 2011) dan insektisida (Wu & Song., 2012).

Kalkon merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang termasuk dalam golongan flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar dan terdapat dalam semua tumbuhan hijau (Markham, 1998). Kalkon atau 1,3-difenil-2-propen-1-on merupakan flavonoid rantai terbuka yang kedua cincin aromatikanya dihubungkan oleh tiga atom karbon dengan sistem keton α , β tak jenuh. Sintesis senyawa pirazol dapat dilakukan dengan mereaksikan senyawa kalkon dengan fenilhidrazin dan dikatalis dengan asam asetat menggunakan bantuan pemanasan.

Penelitian ini menjadi menarik karena senyawa pirazol merupakan senyawa alkaloid yang tersedia di alam dalam jumlah yang relatif sedikit dan sangat jarang ditemukan, namun senyawa ini memiliki aktivitas biologis yang baik. Senyawa pirazol dengan jumlah yang terbatas dan struktur yang kurang bervariasi salah satu penyebab sulitnya

melakukan pengembangan senyawa pirazol tersebut untuk kepentingan yang lebih luas seperti pengembangan obat baru. Oleh karena itu, untuk mengatasi masalah tersebut maka dilakukan sintesis pirazol serta dilakukan uji toksisitas dengan metode *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Modifikasi terhadap struktur pirazol yang akan disintesis diharapkan dapat menghasilkan senyawa pirazol yang bervariasi dengan berbagai bioaktivitas yang lebih baik.

METODE PENELITIAN

a. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *microwave* Samsung ME109F, alat penentu titik leleh *Fisher Johns* (SMP 11-Stuart®), lampu UV (Camag® 254 dan 366 nm), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S UV-VIS v4.002 2L9N175013), IR (FTIR Shimadzu, IR Prestige-21), HPLC (Shimadzu LC solution), spektrometer NMR (Agilent 500 MHz dan 125 MHz) dan spektrometer massa HRMS (Water LCT premier XE mode positif), serta alat gelas yang umum digunakan di Laboratorium Kimia Organik Sintesis FMIPA-UR.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah NaOH (Merck), 4-hidroksibenzaldehid (Merck), metanol (Merck), Kalium Hidroksida ((Merck), 2-metoksiasetofenon (Merck), DCM (Merck), fenilhidrazin (Merck), asam asetat glasial (Merck), kalium hidroksida (Merck), asam klorida (Merck), etanol absolut (Merck) dan dimetilsulfoksida (DMSO) (Merck).

b. Sintesis senyawa kalkon (C-4OH-2OMe)

Senyawa 4-hidroksibenzaldehid



1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:

- a. Pengutipan harus mengakui sumbernya dan tidak mengubah isi.
 - b. Pengutipan tidak diperbolehkan untuk tujuan komersial.
2. Dilarang menggunakan dan memperjualbelikan kembali karya tulis ini dalam bentuk apa pun.

0,61 g; 5 mmol) dan senyawa 2-etoksiasetofenon (0,75 g; 5 mmol) dilarutkan dengan 7,5 mL etanol absolut dalam erlenmeyer. Campuran senyawa tersebut diaduk hingga campuran homogen. Kemudian ditambahkan tetes demi tetes 10,5 mL NaOH 6 N dan diradiasi dengan *microwave* dengan daya 180 watt selama 20-40 menit. Kontrol reaksi dilakukan setiap 1 menit menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Setelah terbentuk senyawa kalkon, campuran reaksi ditambahkan akuades dingin sebanyak 15 mL dan dinetralkan dengan larutan HCl 6 N sebanyak 10 mL. Padatan yang diperoleh kemudian disaring dengan corong *buchner*, dan dicuci dengan n-heksana dan akuades dingin lalu dikeringkan pada suhu ruang. Selanjutnya senyawa yang diperoleh dilakukan uji kemurnian dengan KLT, pengukuran titik leleh dan HPLC.

Sintesis senyawa pirazol (PFC-4H-2OMe)

Senyawa kalkon (0,51 g; 2 mmol) dilarutkan dengan fenilhidrazin (0,43 g; 4 mmol). Setelah itu, campuran tersebut ditambahkan 10 mL asam asetat glasial kemudian direfluks selama 64 jam. Kontrol reaksi dilakukan setiap 6 jam menggunakan KLT. Campuran reaksi ditambahkan akuades dingin sebanyak 10 mL, dan dinetralkan dengan larutan NaOH 6 N 10 mL. Setelah reaksi selesai, campuran didinginkan hingga terbentuk endapan maksimum. Padatan tersebut disaring menggunakan corong *buchner* dan dicuci dengan n-heksana dingin kemudian dikeringkan pada suhu ruang. Selanjutnya senyawa yang diperoleh diuji kemurniannya dengan KLT, pengukuran titik leleh dan

d. Karakterisasi Senyawa

Senyawa murni yang diperoleh dikarakterisasi melalui analisis spektroskopi UV, FTIR, NMR dan HRMS. Analisis UV dan FTIR dilakukan di Jurusan Kimia FMIPA UR, sedangkan analisis NMR dilakukan di Institut Teknologi Bandung dan HRMS dilakukan di Universitas Padjajaran.

e. Uji toksisitas

Senyawa pirazol PFC-4H-2OMe sebanyak 5 mg dilarutkan dalam 5 mL metanol (larutan induk, konsentrasi 1000 µg/mL), kemudian dibuat larutan dengan konsentrasi yang berbeda 1000 µg/mL, 100 µg/mL dan 1 µg/mL dengan cara pengenceran bertingkat. Larutan dengan konsentrasi yang berbeda tersebut dipipet ke dalam masing-masing vial sebanyak 0,5 mL dengan tiga kali pengulangan, lalu pelarut diuapkan hingga mengering. Selanjutnya, ke dalam masing-masing vial ditambahkan 50 µL DMSO dan sedikit air laut. Sebanyak 10 ekor larva udang yang sudah ditetaskan dari telur udang (*Artemia salina* Leach) dimasukkan ke dalam vial tersebut dan ditambah air laut hingga batas kalibrasi 5 mL. Toksisitas diukur dengan cara menghitung jumlah larva udang yang mati dalam waktu 24 jam. Data yang diperoleh dianalisis untuk menentukan nilai LC_{50} dengan metode kurva menggunakan tabel analisis probit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa pirazol PFC-4H-2OMe disintesis melalui skema yang terlihat pada Gambar 1. Senyawa pirazol disintesis dari senyawa awal kalkon C-4H-2OMe, yang diperoleh dari reaksi

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:

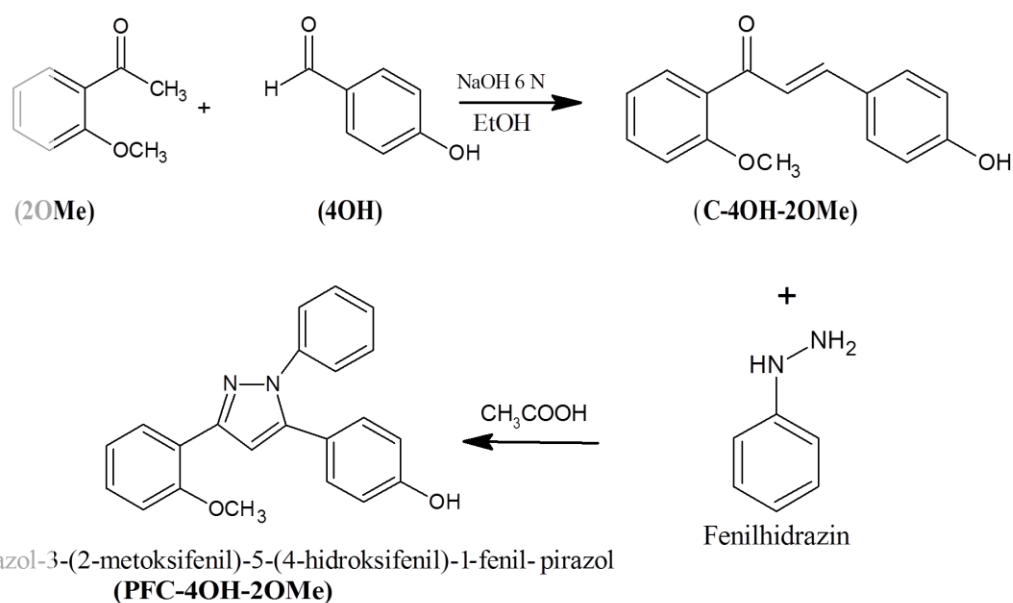
- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan artikel atau surat kabar, atau sebagai sumber informasi umum.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan Universitas Riau.

2. Dilarang menggunakan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun.

condensasi Claisen-Schmidt antara senyawa 4-hidroksibenzaldehid dan 2-metoksiasetofenon dengan metode iradiasi gelombang mikro pada daya 80 W. Spektrum FTIR senyawa 4FA-2OMe menunjukkan adanya vibrasi ikatan $\text{C}=\text{O}$ (1656 cm^{-1}) dan $\text{C}=\text{C}$ alkena (1602 cm^{-1}) yang mengindikasikan adanya sistem keton α, β tak jenuh dari kalkon. Selain itu, spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa 4FA-2OMe menunjukkan adanya puncak berorientasi *doublets* dari proton H_α (δ 7,56) dan H_β (δ 7,22) yang mengkonfirmasi kalkon telah terbentuk.

Pirazol PFC-4H-2OMe diperoleh dari reaksi antara kalkon C-4H-2OMe dengan fenilhidrazin dengan katalis asam asetat menggunakan bantuan pemanasan refluks dengan suhu $\leq 80^\circ\text{C}$ selama 64 jam. Sintesis pirazol membutuhkan waktu lama dikarenakan terdapat gugus hidroksi yang tersubstitusi pada cincin fenil dengan posisi 4-hidroksifenil pada struktur pirazol. Setelah proses refluks selama ≤ 12 jam senyawa pirazolin mulai

terbentuk yang ditandai dengan hasil KLT yang menunjukkan pendar biru pada lampu UV jarak jauh dan tidak terlihat noda pada lampu UV jarak dekat. Pemanasan refluks dilanjutkan dengan memperhatikan suhu yang optimal agar reaksi tetap stabil. setelah proses refluks ≤ 22 jam, senyawa pirazol mulai terbentuk yang ditandai dengan hasil KLT yang menunjukkan tidak terlihat noda pada lampu UV jarak jauh dan terlihat noda hitam pada lampu UV jarak dekat. Reaksi selesai selama 64 jam yang ditandai dengan dengan melihat senyawa pirazolin telah berubah menjadi senyawa pirazol yang ditandai dengan tidak ada lagi noda spesifik dari pirazolin dari hasil KLT. Senyawa PFC-4H-2OMe yang telah murni dari hasil KLT kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan spektroskopi UV, FTIR, NMR, HRMS dan dilakukan uji toksisitas.



Gambar 1. Skema sintesis senyawa **PFC-4H-2OMe**



1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:

- Pengutipan harus mencantumkan sumber.
- Pengutipan tidak boleh melebihi 10% dari total halaman.

2. Dilarang menjiplak atau menyalin isi karya tulis ini untuk tujuan komersial atau untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

3. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

4. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

5. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

6. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

7. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

8. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

9. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

10. Dilarang menggunakan isi karya tulis ini untuk tujuan lain tanpa izin Universitas Riau.

Spektrum UV menunjukkan dua puncak serapan maksimum pada panjang gelombang 215 nm dan 254 nm. Serapan pada panjang gelombang 215 nm menunjukkan adanya transisi elektron dari orbital ikatan $\pi \rightarrow \pi^*$ ikatan rangkap terkonjugasi pada cincin benzen. Serapan maksimum pada λ 254 nm menunjukkan adanya transisi elektron dari orbital ikatan $\pi \rightarrow \pi^*$ ikatan rangkap terkonjugasi pada cincin fenil yang tersubstitusi *o*-metoksi yang terikat pada atom **C-2''** pada cincin pirazol.

Spektrum FTIR pirazol PFC-4H-2OMe menunjukkan serapan yang sesuai dengan gugus fungsi pada senyawa pirazol target. Serapan pada bilangan gelombang 3148 cm^{-1} menunjukkan adanya vibrasi ikatan N-H dan pada bilangan gelombang 3489 cm^{-1} dan 2989 cm^{-1} (C-H alifatik), 1517 cm^{-1} (C=N), 1490 cm^{-1} (C=C aromatik), 1359 cm^{-1} (C-N) dan 1272 cm^{-1} (C-O).

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ dari senyawa PFC-4H-2OMe menunjukkan puncak proton yang khas untuk senyawa pirazol dan juga menunjukkan jumlah proton yang sesuai dengan senyawa target yang dapat diperkirakan. Pada pirazol terdapat puncak-puncak senyawa aromatik pada pergeseran 6-8 ppm. Adanya senyawa pirazol, dapat dilihat dari munculnya sinyal singlet pada pergeseran kimia δ 6,99 ppm proton **C-4**. Berdasarkan hasil karakterisasi $^1\text{H-NMR}$ didapatkan signal dari cincin fenil yang terikat dengan N posisi **C-1**. Pada pergeseran kimia 7,20 ppm dan nilai kopling 7,1 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *doublet* merupakan signal dari **C-2'**; pada pergeseran kimia 7,30 ppm dan nilai kopling 8,8 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *triplet* merupakan signal proton dari **C-3'**

dan **C-5'**; pergeseran kimia 7.30 ppm dan nilai kopling 8.1 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *triplet* merupakan signal proton dari **C-6'**; pada pergeseran kimia 7.33 ppm dan nilai kopling 8.0 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *doublet* merupakan signal proton dari **C-4'**. Hasil karakterisasi $^1\text{H-NMR}$ juga didapatkan signal dari cincin aromatik tersubstitusi metoksi, hal tersebut dibuktikan dengan pergeseran kimia 3,94 ppm memiliki integrasi 3H dengan orientasi *singlet* sehingga tidak memiliki nilai kopling; pada pergeseran kimia 7.01 ppm dan nilai kopling 11,5 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *doublet* merupakan signal proton dari **C-3''**; pada pergeseran kimia 7.04 ppm dan nilai kopling 7,9 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *triplet* merupakan signal proton dari **C-4''** dan **C-5''**; pada pergeseran kimia 8,07 ppm dan nilai kopling 9,5 Hz dan 7,7 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *doublet of doublet* merupakan signal proton dari **C-6''**.

Hasil karakterisasi $^1\text{H-NMR}$ juga didapatkan signal dari cincin aromatik tersubstitusi hidroksi, hal tersebut dibuktikan dengan orientasi *singlet* sehingga tidak memiliki nilai kopling pada pergeseran kimia 4,98 ppm, memiliki integrasi 1H, pada pergeseran kimia 7,16 ppm dan nilai kopling 8,6 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *doublet* merupakan signal proton dari **C-2'''** dan **C-6'''**; pada pergeseran kimia 6,7 ppm dan nilai kopling 8,65 Hz memiliki integrasi 1H dengan orientasi *doublet* merupakan signal proton dari **C-3'''** dan **C-5'''**.

Uji toksisitas Senyawa analog kalkon dan pirazol dilakukan dengan menggunakan metode *Brine Shrimp*

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:

a. Pengutipan

b. Pengutipan

2. Dilarang



Lethality Test (BSLT). Metode ini dipilih karena memiliki beberapa keuntungan seperti waktu uji yang relatif cepat, tidak memerlukan peralatan khusus, membutuhkan sampel yang sedikit (Diverkar *et al.*, 2014). Pada uji toksisitas ini digunakan Larva *Artemia Salina* Leach sebagai hewan uji dan harga LC₅₀ sebagai tolak ukur sifat toksik (Fox, 2004). Senyawa pirazol menunjukkan memiliki tingkat potensi toksisitas dengan harga LC₅₀ 165,95 µg/mL. Pada metode BSLT, suatu tanaman atau hasil isolasi dianggap memiliki aktivitas toksisitas bila mempunyai LC₅₀ kecil dari 1000 µg/mL, sedangkan untuk suatu senyawa murni dikatakan memiliki sifat toksik jika memiliki harga LC₅₀ ≤ 200 µg/mL (Hamid *et al.*, 1991). Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa pirazol PFC-4OH-2OMe (LC₅₀ ≤ 165,95 µg/mL) bersifat toksik.

Sifat toksik berasal dari situs aktifnya yaitu sistem keton α, β pada kolkon dan ikatan N-N pada cincin pirazol. Selain itu, menurut Junior, *et al.*, substituen hidroksi pada cincin dapat meningkatkan aktivitas farmakologi suatu senyawa. Adapun sifat toksik senyawa pirazol karena adanya konjugasi elektron pada situs aktif kedua senyawa, sehingga afinitas senyawa pirazol terhadap reseptor. Pada senyawa resonansi ikatan cincin aromatik mencapai ikatan N-N sedangkan pada senyawa kolkon resonansi ikatan cincin aromatik berada pada cincin kolkon saja sehingga kerapatan elektronnya berkurang.

DAFTAR PUSTAKA

A.A., Hymete, A., Asfaw, H.,

Bekhit, A.E.A., 2012. Synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-malarial agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 345:147-154.

Boudiar, T., Hichema, L., Khalfallaha, A., Kabouchea, A., Kabouchea, Z., Brouardb, I., Bermejjob, J. & Bruneau, C. 2010. A new alkaloid and flavonoids from the aerial parts of *Euphorbia Guyoniana*. *Natural Product Communications*. 15(1): 35-37.

Chandrakantha, B., Isloor, A.M., Pethambar, S.K., Shetty, P., 2012. T3P mediated synthesis of some new quinoline substituted pyrazole derivatives and its antibacterial studies. *Der Pharma Chem.* 4, 1723-1729.

Chauhan, A., Sharma, P.K., Khausik, N., & Kumar, N. 2011. Synthesis of noval pyrazole analogues as efficacious antimicrobial agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3: 0975–1491.

Diverkar, K., Swamy, S., & Murugan, V. 2014. Synthesis, characterization and anticancer activity of some novel pyrazoline derivatives. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. 3(6): 447-450.

Fox, R. 2004. *Statistic Acute Toxicity Bioassay Laboratory Exercise*. Laboratory Ecologi, Semarang.

Hamid, K., Sultana, S., Urmi, K.F., Ullah, M. O., Zulfiker, A.H.M., & Hossain, M.A. 2011. In vitro free radical scavenging and brine shrimp lethality bioassay of aqueous extract of *ficus racemosa* seed. *Jordan Journal of Biological*



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber:

a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.

b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan Universitas Riau.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak seluruh atau sebagian dari karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin Universitas Riau.

Sciences. **4**(1): 51 – 54.

Junior, R., Zamri, A., Eryanti, Y. 2016.

Sintesis dan uji aktivitas toksisitas senyawa analog kalkon turunan 2-metoksiasetofenon. *Skripsi*.

FPMIPA Universitas Riau,

Pekanbaru.

Marrochi, K., Radi, S., Saadi, M.,

Ammari, L. 2015. Crystal structure

of N-diphenyl methyl-idene-5-

methyl -1-Fenil- 1H-pyrazole-3-

carbohydrazide, crystallographic

communications. *Marocco*. **8**(2):

60– 64.

Markham, K.R. 1988. *Cara*

Mengidentifikasi Ragam Senyawa

Flavonoid. Penerbit ITB, Bandung.

Rani, M., Sharma, S., Chauhan, R., &

Dwivedi, J. 2017. Synthesis

characterization and antibacterial

evaluation of some azole

derivatives. *Indian Journal of*

Pharmaceutical Education and

Research. **51**:650–655.

Wu, H., & Song, B.A. 2012. Design,

synthesis and insecticidal activities

of novel pyrazole amides

containing hydrazone

substructures. *Pest. Manag. Sci*.

68:801–810.

Xu, H., & Fan, L. 2011. Synthesis and

antifungal activities of novel 5,6-

dihydro-indolo [1,2-a] quinoxaline

derivatives. *Eur. J. Med. Chem*.

66:1919–1925.