

SINTESIS DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SENYAWA 3'-BROMO-4-METOKSI KALKON

Rahma Dona^{1*}, Haiyul Fadhli¹, Adel Zamri², Winda Tria Safitri¹, Abdi Wira Septama³

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau; Jl. Kamboja Simpang Baru Panam, Pekanbaru, Riau

²Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Riau, Pekanbaru, Riau

³Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional, Bahan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Cibinong

e-mail: * rahmadona@stifar-riau.ac.id

ABSTRAK

Kalkon merupakan turunan flavonoid yang mempunyai beragam aktivitas biologi yang menarik. Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai agen antibakteri adalah kalkon. Sifat antibakteri senyawa kalkon tergantung pada substituen yang terikat pada kedua cincin aromatikanya, seperti gugus Cl, Br, OH dan sebagainya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mensintesis senyawa analog kalkon dan mengetahui potensi senyawa analog kalkon tersebut sebagai antibakteri. Pada penelitian ini, senyawa analog kalkon telah berhasil disintesis yaitu 3'-Bromo-4-metoksi-kalkon melalui metode pengadukan dengan menggunakan katalis KOH, pelarut etanol. Hasil sintesis dilakukan pemurnian dengan rekristalisasi dan diperoleh rendemen yaitu 64 %. Identifikasi kemurnian senyawa telah dilakukan dengan uji KLT, titik leleh, dan analisis HPLC. Struktur senyawa dikarakterisasi melalui spektroskopi UV-Vis, FTIR dan ¹H NMR, menunjukkan bahwa senyawa analog kalkon memiliki struktur sesuai dengan yang diharapkan. Pengujian aktivitas antibakteri senyawa analog kalkon dilakukan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Hasil yang didapat, pengujian pada bakteri *S.aureus* konsentrasi uji 20%; 10%; 5% dan 1% diperoleh diameter hambat masing-masing sebesar 8.73; 8.23; 7.26 dan 6.60 mm, sedangkan pengujian pada *E.coli* dengan konsentrasi 20%; 10% dan 5% diperoleh diameter hambat masing-masing sebesar 8.36; 8.17 dan 6.88 mm.

Kata kunci: 3'-Bromo-4-metoksikalkon, Antibakteri, *Escherichia coli*, Sintesis Kalkon, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Chalcone is a flavonoid derivative that has a variety of interesting biological activities. One of the compounds suspected of being an antibacterial agent is chalcone. The properties of chalcone compounds depend on the substituents that depend on the two aromatic rings, such as Cl, Br, OH groups and so on. The purpose of this study was to synthesize chalcone analogue compounds and determine the potential of these analog compounds as antibiotics. In this research, a chalcone analogue compound has been successfully synthesized, namely 3'-Bromo-4-methoxy-chalcone through the stirring method using KOH catalyst, ethanol solvent. The results of the synthesis carried out by recrystallization and the yield obtained were 64 %. Identification of compounds that have been carried out by TLC test, melting point, and HPLC analysis. The structure of the compound was characterized by UV-Vis spectroscopy, FTIR and ¹H NMR, indicating that the analogue chalcone compound has a structure as expected. Testing the activity of chalcone analogue compounds was carried out on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The results obtained, testing on *S.aureus* bacteria with a test concentration of 20%; 10%; 5% and 1% obtained each inhibition diameter of 8.73; 8.23; 7.26 and 6.60 mm, while testing on *E. coli* with a concentration of 20%; 10% and 5% obtained each inhibition diameter of 8.36; 8.17 and 6.88 mm.

Keywords: 3'-Bromo-4-methoxychalcone, Antibacterial, Chalcone Synthesis, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi hingga kini masih merupakan masalah kesehatan global termasuk di negara berkembang seperti Indonesia, salah satu penyebab infeksi adalah bakteri (Nasronudin, 2011). Beberapa bakteri misalnya bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu bakteri yang sering menjadi penyebab infeksi, seperti infeksi minor di kulit (furunkulosis dan impetigo) (Deleo *et al.*, 2010). Sedangkan bakteri Gram negatif yaitu *Escherichia coli* merupakan bakteri yang bersifat patogen pada manusia ini menyebabkan gangguan pencernaan pada manusia serta mengganggu sistem kerja dari organ lambung. Bakteri ini juga sebagai penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas diseluruh dunia (Kusuma, 2010).

Penyakit-penyakit akibat infeksi bakteri dapat diobati menggunakan antibiotik. Namun sejak

penggunaan obat-obat antibiotik ini semakin meluas, prevalansi resisten antibiotik oleh bakteri sangat meningkat. Resistensi bakteri terhadap antibiotik terjadi ketika bakteri berubah dengan cara mengurangi efektivitas obat-obatan, bahan kimia atau agen lain yang dirancang untuk menyembuhkan atau mencegah infeksi (Bisht *et al.*, 2009).

Studi tentang bakteri patogen yang resisten sudah banyak dilakukan oleh peneliti. Roch *et al.*, (2014) melaporkan dalam beberapa tahun terakhir, beberapa strain bakteri *Staphylococcus aureus* ditemukan telah mengalami resisten terhadap antibiotik vankomisin dan metisilin. Strain bakteri VRSA (*Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus*) telah resisten terhadap antibiotik golongan glikopeptida, seperti vankomisin. Strain bakteri MRSA (*Methicilin Resistant Staphylococcus aureus*) yang muncul pada tahun 1980 merupakan bakteri *Staphylococcus aureus*

yang telah resisten terhadap antibiotik golongan β -laktam khususnya derivat penisilin tahan lactamase, yaitu metisilin. Resistensi *Escherichia coli* terhadap berbagai antibiotik telah banyak juga dilaporkan, khususnya antibiotik golongan β -laktam (Noviana, 2004). Adji *et al.*, (2015) juga melaporkan bakteri *Escherichia coli* resisten terhadap antibiotika penisilin G, ampisilin dan sulfametoksazol.

Kalkon memiliki berbagai potensi, salah satu diantaranya adalah sebagai agen antibakteri (Asiri dan Khan, 2011). Sifat antibakteri senyawa kalkon tergantung pada substituen yang terikat pada kedua cincin aromatikanya, seperti gugus Cl, Br, OH dan sebagainya. Gugus halogen seperti Cl dan Br dikenal mempunyai aktivitas antibakteri yang cukup baik (Prasad *et al.*, 2006 ; Singh *et al.*, 2012)). Ditinjau dari asal usul biogenetik senyawa kalkon yang tersubstitusi halogen tidak dapat ditemukan di alam. Oleh karena itu, untuk mendapatkan kalkon tersubstitusi halogen dilakukan dengan cara sintesis (Brahmana, 2015).

Proses sintesis senyawa kalkon secara umum disintesis melalui kondensasi *Claisen-Schmidt* antara asetofenon dan benzaldehid. Reaksi kondensasi ini dikatalis oleh asam atau basa dalam kondisi homogen (Shorey *et al.*, 2013). Metode untuk sintesa kalkon dapat dilakukan secara konvensional seperti pengadukan dan refluks (Lusrianti *et al.*, 2018). Disamping itu, terdapat metode non konvensional salah satunya dengan *irradiasi microwave* (Mohan *et al.*, 2010).

Tiwari *et al.*, (2010) pada penelitiannya telah berhasil mensintesis derivat senyawa kalkon tersubstitusi senyawa halogen sebagai antibakteri. Senyawa 4'-Floro-3-hidroksikalkon disintesis melalui reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* menggunakan katalis basa dan dilakukan uji antibakteri dengan metode difusi cakram terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Hasil uji antibakteri menunjukkan aktivitas antibakteri dengan daya hambat masing-masing yaitu 15 mm untuk *E.coli* dan 14 mm untuk *P.aeruginosa*. Selain itu, pada penelitian Fikroh *et al.*, (2020) melaporkan senyawa kalkon tersubstitusi bromo yaitu 2'-Hidroksi-2-bromo-4,5-dimetoksikalkon memiliki potensi sebagai antibakteri pada bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan zona hambat masing-masing 15 dan 13,3 mm.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk mensintesis senyawa kalkon tersubstitusi bromo yaitu 3'-Bromo-4-metoksikalkon. Sintesis senyawa ini dilakukan dengan katalis basa KOH melalui reaksi kondensasi *Claisen-Schmidt* dari senyawa 3'-bromoasetofenon dan 4-metoksibenzaldehid dengan metode pengadukan menggunakan *magnetic stirrer*. Selanjutnya, pengujian aktivitas antibakteri dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon tersebut sebagai antibakteri terhadap bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus* dan bakteri Gram negatif *Escherichia coli* dengan metode difusi cakram.

METODE PENELITIAN

Alat

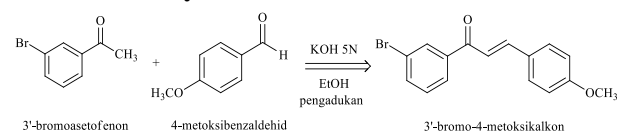
Peralatan yang digunakan pada penelitian ini yaitu neraca analitik (Precisa[®]), *hot plate magnetic stirrer* (Thermo Cimarec[®]), plat KLT GF₂₅₄ (Merck Millipore[®]), indikator universal (Merck[®]), kertas saring, chamber, pipa kapiler, Lampu UV 254/366 nm (Camag[®]), corong *buchner*, alat pengukur titik leleh (DMP-800), HPLC (Shimadzu[®] LC-20AD), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu[®] 1900i), spektrofotometer FTIR (Shimadzu[®] IR Spirit-A224158), Spektrometer ¹H NMR (JNM[®]-ECZ500R/S1, 500 MHz), autoklaf (SG[®]41280), oven (Memmert[®] UN-110) vortex (Gemmy[®] VM-300), cawan petri, kertas cakram, inkubator (Memmert[®] IN-55), dan peralatan gelas untuk sintesis dan uji antibakteri lainnya.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu 3'-bromoasetofenon (Sigma-Aldrich[®]), 4-metoksibenzaldehid (Sigma-Aldrich[®]), Hidrogen Klorida (Merck[®]), Kalium Hidroksida (Merck[®]), *n*-heksana dan etil asetat (Teknis) yang telah didestilasi, etanol p.a, aqua DM (Brataco[®]), media *Nutrient Agar* (Merck[®]), Dimetilsulfoksida (Merck[®]), dan kloramfenikol 10 μ g/disk (OxoidTM). Mikroorganisme yang digunakan adalah bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

Prosedur Penelitian

1. Sintesis Senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon



Gambar 1. Reaksi sintesis senyawa 3'-bromo-4-metoksikalkon

Sintesis senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon dilakukan dengan mengikuti metode literatur sebelumnya Dona *et al.*, (2015). Sebanyak 5 mmol 4-metoksibenzaldehid dan 5 mmol 3'-Bromoasetofenon dilarutkan dalam 15 mL etanol di dalam labu ukur lalu ditambahkan 30 mL larutan KOH 5N. Campuran reaksi diaduk dengan *magnetic stirrer* (pengaduk magnetik). Jalannya reaksi dipantau dengan uji KLT setiap 1 jam. Reaksi berlangsung selama \pm 3 jam pengadukan. Setelah proses reaksi selesai ditambahkan 15 mL aquadest dingin secara perlahan dan kemudian ditambahkan dengan 15-25 mL HCl 3N dingin hingga pH campuran produk menjadi netral. Endapan yang terbentuk disaring dengan corong *buchner*, kemudian dicuci dengan aquadest dingin dan *n*-heksana dingin. *Crude product* dikeringkan di dalam lemari pengering. Setelah kering

Crude product analog kalkon yang diperoleh ditimbang dan dihitung rendemennya.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Berat Kalkon Teoritis}}{\text{Berat Kalkon yang Diperoleh}} \times 100\%$$

2. Pengujian Aktivitas Antibakteri

Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dipipet sebanyak 0,3 mL dimasukkan ke dalam masing-masing 3 cawan petri. Lalu, suspensi media agar dituang ke dalam cawan petri tersebut sebanyak 15 mL dan dibiarkan mengeras. Pada media yang telah memadat diletakkan kertas cakram steril yang telah ditetesi sampel uji dengan konsentrasi 1%, 5%, 10%, dan 20% (dalam pelarut DMSO), lalu inkubasi dilakukan selama 24 jam pada suhu 37 °C. Kontrol negatif yang digunakan yaitu dimetilsulfoksida (DMSO). Kontrol positif yang digunakan yaitu kloramfenikol 10 µg/disk. Pengukuran zona hambat dilakukan menggunakan jangka sorong. Zona hambat diukur untuk menentukan aktivitas antimikroba senyawa turunan kalkon yang disintesis dan efektivitas terhadap kedua bakteri tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Sintesis Senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon

Senyawa ini disintesis dari bahan awal (*starting material*) 3'-bromoasetofenon dengan 4-metoksibenzaldehid melalui reaksi kondensasi aldol silang. Sintesis dilakukan menggunakan metode pada kondisi basa menggunakan katalis KOH 5N dalam pelarut etanol selama ±3 jam. Produk yang terbentuk berupa serbuk berwarna kuning pucat, tidak berbau dengan rendemen 64%, rendemen yang didapatkan pada penelitian ini agak rendah, hal ini disebabkan karena kecepatan dan waktu reaksi sintesis.

Analisis kemurnian dilakukan dengan pengujian titik leleh dan analisis HPLC. Berdasarkan analisis kemurnian senyawa analog kalkon yang disintesis dapat dikatakan murni karena jarak titik lelehnya ≤ 2 °C yaitu 85-86 °C, adanya suatu pengotor yang sedikit larut dalam padatan yang meleleh biasanya akan menghasilkan range suhu pelelehan yang besar (Pavia *et al.*, 1995). Hasil ini diperkuat juga oleh kromatogram HPLC yang menunjukkan satu puncak dominan dengan t_R 7,606 dan 7,600 menit pada panjang gelombang deteksi 242 dan 346 nm, dimana satu puncak dominan pada kromatogram menunjukkan bahwa senyawa yang disintesis memiliki kemurnian yang tinggi.

Hasil spektra FT-IR senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon menunjukkan pita serapan pada bilangan gelombang 3062,75 cm⁻¹ yang merupakan pita serapan dari ikatan C-H aromatik. Berdasarkan literatur, pita serapan C-H aromatik muncul pada bilangan gelombang 3080-3030 cm⁻¹. Pita serapan pada bilangan gelombang 2841,89 cm⁻¹ dihasilkan oleh vibrasi ikatan C-H alifatik. Berdasarkan literatur, pita serapan C-H alifatik muncul

pada bilangan gelombang 3000-2840 cm⁻¹ (Pretsch *et al.*, 2020). Selanjutnya, kehadiran gugus C=O karbonil ditunjukkan oleh pita serapan pada bilangan gelombang 1658,25 cm⁻¹. Berdasarkan literatur, pita serapan C=O karbonil muncul pada bilangan gelombang 1775-1650 cm⁻¹ (Pretsch *et al.*, 2020). Kemudian pada bilangan gelombang 1588,91 cm⁻¹ merupakan pita serapan yang dihasilkan oleh vibrasi ikatan C=C aromatik. Berdasarkan literatur, pita serapan ikatan C=C aromatik muncul pada bilangan gelombang 1625-1575 cm⁻¹ (Pretsch *et al.*, 2020). Selanjutnya pita serapan C-O eter muncul pada bilangan gelombang 1170,06 cm⁻¹. Berdasarkan literatur, pita serapan C-O eter muncul pada bilangan gelombang 1320-1000 cm⁻¹ (Pretsch *et al.*, 2020). Kemudian pita serapan pada bilangan gelombang 515,34 cm⁻¹ merupakan vibrasi dari ikatan C-Br. Berdasarkan literatur pita serapan C-Br muncul pada bilangan gelombang 700-500 cm⁻¹ (Pretsch *et al.*, 2020). Hasil interpretasi spektra FT-IR disajikan pada tabel berikut.

Tabel 1. Hasil interpretasi spektra FT-IR senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon

Bilangan gelombang (cm ⁻¹)	Jenis vibrasi ikatan	Literatur
3063,75	C-H aromatik	3080-3030
2841,89	C-H alifatik	3000-2840
1658,25	C=O karbonil	1775-1650
1588,91	C=C aromatik	1625-1575
1170,06	C-O eter	1320-1000
515,34	C-Br	700-500

Pada spektrum ¹H-NMR senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon ini menunjukkan adanya 13 proton yang sesuai dengan senyawa target. Karakteristik senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon ini ditunjukkan pada proton terdapat puncak *singlet* yang muncul pada pergeseran kimia (δ) 3,86 ppm dengan integrasi 3H yang menunjukkan adanya proton O-CH₃. Lalu, puncak *doublet* yang muncul pada δ 7,34 ppm dan δ 7,80 ppm yang menunjukkan proton H pada posisi α dan β, pergeseran kimia proton β lebih kecil dibandingkan α akibat adanya polarisasi dari gugus karbonil sehingga membuat densitas elektron pada posisi α lebih besar daripada posisi β. Nilai konstanta kopling H_α dan H_β masing-masing sebesar 15,5 Hz yang menunjukkan bahwa kedua proton tersebut terletak pada posisi yang berbeda. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa senyawa tersebut memiliki konfigurasi (*E*). Hasil interpretasi spektra ¹H-NMR disajikan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Interpretasi Spektrum ¹H-NMR Senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon

Proton	δH (ppm)
1	-
2	7,61 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 8,5 Hz)
3	6,94 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 9 Hz)
4	-
5	6,94 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 9 Hz)
6	7,61 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 8,5 Hz)
H _α	7,34 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 15,5 Hz)
H _β	7,80 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 15,5 Hz)
1'	-
2'	8,13 (<i>t</i> , 1H, <i>J</i> = 2 Hz)
3'	-
4'	7,92 (<i>d</i> , 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz)
5'	7,38 (<i>t</i> , 1H, <i>J</i> = 8 Hz)
6'	7,69 (<i>t</i> , 1H, <i>J</i> = 5 Hz)
OCH ₃	3,86 (<i>s</i> , 3H)

2. Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri senyawa analog kalkon 3'-Bromo-4-metoksikalkon dilakukan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi menggunakan kertas cakram. Kloramfenikol 10μg/disk digunakan sebagai kontrol positif dan pelarut DMSO sebagai kontrol negatif. Hasil uji aktivitas antibakteri senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon ditunjukkan pada Tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. Hasil Pengujian Aktivitas Antibakteri Senyawa 3'-Bromo-4-metoksikalkon

Bakteri uji	Perlakuan	Diameter zona hambatan (mm)			
		1	2	3	Rata-rata
<i>S. aureus</i>	Kontrol positif	22,70	22,60	22,65	22,65
	Kontrol negatif	0	0	0	0
	1%	6,80	6,60	6,40	6,60
	5%	7,50	7,00	7,30	7,26
	10%	8,20	8,00	8,50	8,23
	20%	8,50	8,90	8,80	8,73
<i>E. coli</i>	Kontrol positif	21,35	21,20	21,30	21,28
	Kontrol negatif	0	0	0	0
	1%	0	0	0	0
	5%	7,00	6,80	6,85	6,88
	10%	8,40	8,45	8,25	8,36
	20%	8,20	8,23	8,10	8,17

Pada pengujian aktivitas antibakteri ini, senyawa yang akan diuji dibuat dalam berbagai konsentrasi yaitu 1%, 5%, 10% dan 20%. Jika diameter zona bening atau zona hambat yang dihasilkan ≥20 mm memiliki aktivitas antibakteri kuat, diameter hambat 15-19 mm memiliki aktivitas sedang, sedangkan diameter ≤14 mm memiliki aktivitas lemah (CLSI, 2012). Hasil uji antibakteri yang dilakukan menunjukkan bahwa senyawa analog kalkon pada penelitian ini memiliki aktivitas antibakteri ≤14 mm dan dikategorikan sebagai aktivitas lemah.

Aktivitas antibakteri yang lemah ini kemungkinan karena posisi bromo pada senyawa analog kalkon berada pada posisi yang cukup sterik sehingga interaksinya dengan lipid pada membran bakteri tidak optimal, sehingga menyebabkan daya antibakteri menjadi lemah. Bioaktivitas pada suatu senyawa dapat dipengaruhi oleh jenis dan posisi suatu substituen yang terikat pada kedua cincin aromatik dari senyawa analog kalkon (Kamble *et al*, 2011)

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh dapat disimpulkan bahwa, Senyawa analog kalkon 3'-Bromo-4-metoksikalkon disintesis dengan metode pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan katalis KOH dan diperoleh hasil % rendemen senyawa murni adalah 64%. Analisis spektroskopi UV, FT-IR, dan ¹H-NMR menunjukkan bahwa 3'-Bromo-4-metoksikalkon tersebut sesuai dengan struktur molekul target dan pada pengujian aktivitas antibakteri, senyawa ini memiliki aktivitas lemah terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

SARAN

Diharapkan kepada peneliti selanjutnya untuk dapat melakukan sintesis senyawa analog bromo kalkon dengan substituen bromo atau jenis halogen lainnya pada posisi yang berbeda sehingga dapat diketahui potensi antibakterinya dan dapat menggunakan metode sintesis lainnya seperti *irradiasi microwave* untuk menghasilkan rendemen yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Adji, I.P., Utama, I.H. & Suardana, I.W. 2015. Uji Kepekaan Bakteri *Escherichia coli* O157:H7 Sapi Bali Asal Abiansemal-Badung-Bali Terhadap Antibiotik. *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(4): 321–331.
- Asiri, A.M., Khan, S.A. 2011. Synthesis and Anti-Bacterial Activities of a-Bis Chalcone Derived from Thiopene and Its Bis-Cyclized Product. *Molecules*, 16, 523-531, doi:10.3390/molecules16010523
- Brahmana, E.M. 2015. Sintesis dan Uji Antibakteri Senyawa (E)-1-(2-Klorofenil)-3-Ptolilprop-2-en-

- 1-on. *Jurnal Ilmiah Edu Research*, 4(2): 103–108.
- Bisht, R., Katiyar, A., Singh, R. & Mittal, P. 2009. Antibiotic Resistance - A Global Issue of Concern. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(2): 34–39.
- CLSI, 2012. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Thirteenth Edition. CLSI document M02-A11. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute*
- Deleo, F., Otto, M., Kreiswirth, B & Chambers, H. 2010. *Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. Hamilton, MT 59840, USA.: Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis. Rocky Mountain Laboratories. National Institute of Allergy And Infectious Diseases. National Institutes of Health.
- Dona, R., Zamri, A. & Jasril 2015. Sintesis dan Uji Toksisitas Senyawa Analog Kalkon Tersubstitusi Metoksi. *Jurnal Photon*, 5(2): 9–14.
- Fikroh, R.A., Matsjeh, S. & Anwar, C. 2020. Aktivitas Antibakteri Turunan Kalkon Tersubstitusi Bromo Terhadap Bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*. *Al-Kimia*, 8(1): 72–82.
- Jasril, J., Teruna, H.Y., Zamri, A., Alfatos, D., Yuslinda, E. & Nurulita, Y. 2013. Sintesis dan Uji Antibakteri Senyawa Bromo Kalkon Piridin. *Jurnal Natur Indonesia*, 14(3): 172–175.
- Kamble, V.M., Hatnapure, G.D., Keche, A.P., Biradjar, S., Patil, S.G., Tale, R.H., Rodge, A.H., Turkar, S.S. dan Gour, K. 2011. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Methoxylatedchalcone As Antioxidant and Antimicrobial Agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(6): 639–648.
- Kusuma, S.A.F. 2010. *Escherichia coli*. Jatinangor: Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.
- Lusrianti, Balatif, N. & Zamri, A. 2018. Sintesis dan Uji Toksisitas Senyawa Analog Kalkon dari 4'-Hidroksiasetofenon dengan Dimetoksibenzaldehid. *Photon: Jurnal Sain dan Kesehatan*, 6(1): 45–49.
- Mohan, S.B., Behera, T.P., and Kumar, R. 2010. Microwave Irradiation Versus Conventional Method: Synthesis of Benzimidazolyl Chalcone Derivatives. *International Journal of ChemTech Research*, 2(3): 1634-1637.
- Nather, S.. 2012. Evaluation of Antibacterial Activity of *Morinda citrifolia*, *Vilextrifolia*, and *Chromolaena odorata*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(11): 783–788.
- Nasronudin 2011. *Penyakit Infeksi di Indonesia dan Solusi Kini Mendatang*. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR.
- Noviana, H. 2004. Pola Kepekaan Antibiotika *Escherichia coli* yang Diisolasi dari Berbagai Spesimen Klinis. *Jurnal Kedokteran Trisakti*, 23(4): 122–126
- Pavia, D., Lampman, G., Kriz, G. & Engel, R.. 1995. *Organic Laboratory Techniques, A Microscale Approach, Second Edition*. USA: Saunders Collage Publisher.
- Prasad, Y.R., Kumar, P.R., Deepti, C. & Ramana, M. V. 2006. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Chalcones of 2-Hydroxy -1-Acetonaphthone and 3-Acetyl Coumarin. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 50(3): 197–202.
- Pretsch, erno., Philippe Buhlmann., M.B. 2020. *Structure Determination of Organic Compounds*. Fifth Edit ed. Germany: Springer Spektrum.
- Roch, M., Clair, P., Renzoni, A., Reverdy, M., Dauwalder, O. & Bes, M. 2014. Exposure of *Staphylococcus aureus* to Subinhibitory Concentrations of B-Lactam Antibiotics Induces Heterogeneous Vancomycin- Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 58(9): 5306–5314.
- Shorey, S., Choudhary, P.C. & Intodia, K. 2013. Microwave Irradiation Synthesis of Various Substituted Chalcones Using Various Heterogeneous Catalysts under Solvent - Free Conditions and their Biological Studies. *Chemical Science Transactions*, 2(2): 343–348.
- Singh, N., Ahmad, S., Alam, M.S. 2010. Biological Potentials of Chalcone: A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 3(6):1298-1303
- Tiwari, B., Pratapwar, AS., Tapas, AR., Butle, SR. & Vatkar, BS. 2010. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcones Derivatives. *International Journal of ChemTech Research*, 2(1): 499-503.
- Tiwari, V., Singh, J.P., Sharma, P., Dangi, L. & Dulawat, S.S. 2011. Microwave Assisted Improved Synthesis of Chalcones Under Microwave Irradiation and Their Antibacterial Activity. *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*, 1(1): 22–27.