

SINTESIS SENYAWA ANALOG KURKUMIN BERBAHAN DASAR VERATRALDEHIDA DENGAN METODE *ULTRASOUND*

Devi Nur Anisa¹, Chairil Anwar², Hapin Afriyani¹

¹Departemen Kimia FMIPA Universitas Lampung, Bandar Lampung, 35141

²Departemen Kimia FMIPA Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

devinur@fmipa.unila.ac.id

Artikel Info

Diterima
tanggal
15.03.2020

Disetujui
publikasi
tanggal
30.04.2020

Kata kunci :
senyawa analog
kurkumin,
katalis,
sonokimia

ABSTRAK

Kurkumin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder golongan fenolik yang dikenal memiliki aktivitas biologis yang penting, seperti antibakteri, antikanker, antioksidan, antidiabetes dan antiinflamasi. Dalam penelitian ini, sintesis senyawa analog kurkumin berbahan dasar veratraldehida telah dilakukan. Tahap sintesis melibatkan kondensasi Claisen-Schmidt dari veratraldehida dan siklopentanon menggunakan katalis basa (KOH) dalam pelarut etanol serta dilakukan dengan metode *ultrasound* selama 15 menit, menghasilkan senyawa analog kurkumin ((2E,5E)-2,5-bis(3,4-dimetoksibenzilidin) siklopentanon). Hasil senyawa tersebut dianalisis dengan menggunakan DI-MS, dan spektra FTIR. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 15,4 mmol veratraldehida yang disintesis dengan 7 mmol siklopentanon menggunakan katalis basa (KOH) 5% dalam pelarut etanol menghasilkan rendemen sebesar 85,71% dan mempunyai berat molekul 380 g/mol. Hasil sintesis senyawa analog kurkumin dari metode *ultrasound* berupa serbuk kuning dengan titik leleh 194 °C.

ABSTRACT

Curcumin is a secondary metabolite compound which is known to have important biological activities, such as antibacterial, anticancer, antioxidant, antidiabetic and anti-inflammatory properties. In this research, synthesis of curcumin analog compound based on veratraldehyde has been performed. The synthesis stage involves the Claisen-Schmidt condensation of veratraldehyde and cyclopentanone using a base catalyst (KOH) in ethanol as a solvent and performed by ultrasound method for 15 minutes, producing a curcumin analogue compound ((2E, 5E) -2,5-bis (3,4-dimethoxybenzylidene)) cyclopentanone). The results of these compounds were analyzed using DI-MS, and FTIR spectra. The results showed that 15.4 mmol veratraldehyde synthesized with 7 mmol cyclopentanone using a base catalyst (KOH) in ethanol solvent resulted in a yield of 85.71% and a molecular weight of 380 g/mol. The results of the synthesis of curcumin analog compounds from the ultrasound method are yellow solids with a melting point of 194 °C.

PENDAHULUAN

Kurkumin merupakan senyawa fenolik yang terdapat dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dengan aktivitas biologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, kemopreventif dan kemoterapi. Kurkumin juga memiliki aktivitas sebagai antikanker, antimutagenik, antikoagulan, antifertilitas, antidiabetes, antibakteri, antijamur, antiprotozoa, antivirus, dan antifibrosis (Chattopadhyay dkk., 2004). Kelebihan lain kurkumin yaitu aman digunakan diberbagai kajian

hewan uji dan manusia, bahkan pada dosis yang sangat tinggi, namun aktivitas kurkumin tersebut terbatas oleh warnanya, kelarutan yang rendah dalam air, dan bioavailabilitas yang rendah. (Anand dkk., 2008). Stabilitas kurkumin sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya. Dalam lingkungan berair dengan kondisi basa kurkumin mudah terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat, feruloymetan, dan vanilin karena ada gugus metilen aktif ($-\text{CH}_2-$) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen dan Karlsen, 1985).

Robinson dkk., 2003 membagi struktur molekul kurkumin menjadi tiga daerah bagian farmakofor. Bagian A dan C merupakan cincin aromatis, sedangkan bagian B merupakan ikatan dien-dion. Dua cincin aromatis tersebut baik simetris maupun tidak simetris menentukan potensi ikatan antara reseptor dengan senyawa obat sedangkan pada bagian B terdapat gugus metilen aktif yang menyebabkan ketidakstabilan kurkumin sehingga modifikasi struktur kurkumin dapat dilakukan pada bagian farmakofor B. Modifikasi gugus β diketon (farmakofor B) menjadi analog gugus monoketon dapat menghilangkan gugus metilen aktif sehingga diharapkan analog kurkumin menjadi lebih stabil.

Sejumlah senyawa analog kurkumin dengan struktur yang lebih stabil dan sifat farmakokinetik yang baik telah banyak disintesis (Liang et al., 2008). Analog kurkumin monoketon menunjukkan sifat anti bakteri dan anti inflamasi yang lebih baik. Senyawa ini secara signifikan menurunkan derajat dan kecepatan metabolisme dari kurkuminoid sehingga memiliki sifat farmakokinetik yang jauh lebih baik dibandingkan dengan kurkumin (Liang et al., 2008). Senyawa analog kurkumin telah disintesis dari reaksi kondensasi turunan benzaldehida dengan aseton, siklopentanon dan sikloheksanon menggunakan katalis basa berupa larutan KOH 5% (b/v) dengan metode refluks selama 50 menit (Yuan dkk., 2014). Hawaiz dan Omer (2017) telah melakukan sintesis analog kurkumin berbahan dasar 4-benziloksibenzaldehida dan aseton menggunakan katalis basa berupa larutan NaOH 8% dengan metode *ultrasound*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sintesis dengan metode *ultrasound* lebih efisien, tidak mahal, cepat, dengan rendemen yang lebih tinggi dibandingkan metode konvensional. Oleh karena itu, maka pada penelitian ini dilakukan sintesis senyawa analog kurkumin ((2E,5E)-2,5-bis(3,4-dimetoksibenzilidin) siklopentanon) berbahan dasar veratraldehida dan siklopentanon menggunakan metode *ultrasound*.

METODE

Alat dan Bahan

Alat utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah peralatan laboratorium berbahan gelas, neraca analitik (Libror EB330 Shimadzu), instrument analisis *hot plate stirrer* Thermo Scientific, sonikator ultrasonic (Krisbow 150179), desikator, Instrumen yang digunakan antara lain spektrofotometer inframerah (FTIR, Simadzu Prestige 21), dan *Direct Inlet-Mass Spectrometer* (DI-MS tipe 5973 dan Shimadzu QP 2010S). Bahan yang digunakan adalah veratraldehida (3,4-dimetoksi benzaldehida), siklopentanon, kalium hidroksida (KOH), asam klorida 37% (HCl), etil asetat, diklorometana, etanol, akuades dan plat kromatografi lapis tipis (KLT) Silica Gel 60 F₂₅₄.

Prosedur

Sintesis analog kurkumin yang dilakukan pada penelitian ini merujuk pada penelitian Yuan dkk. (2014), yang dimodifikasi menggunakan metode *ultrasound*, dan penambahan persentase konsentrasi katalis basa yang digunakan. Sebanyak 15,4 mmol turunan benzaldehida (veratraldehida) dan 7 mmol keton (siklopentanon) dimasukkan ke dalam gelas kimia 100 mL, kemudian ditambahkan 10 mL etanol dan diaduk pada suhu kamar selama 20 menit. Tahap selanjutnya ditambahkan KOH 5%, sebanyak 2 mL kemudian gelas kimia dimasukan ke dalam alat ultrasonik, reaksi dimonitor menggunakan KLT sampai seluruh reaktan habis bereaksi. Endapan yang diperoleh disaring dan dicuci menggunakan akuades dan etanol dingin. Setelah kering kemudian endapan tersebut direkristalisasi menggunakan etanol panas. Hasil dikeringkan di dalam desikator, kemudian ditimbang, diukur titik leleh dan dianalisis dengan FTIR dan DI-MS.

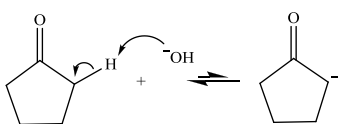
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis (2E,5E)-2,5-Bis(3,4-Dimetoksi Benzilidin) Siklopentanon

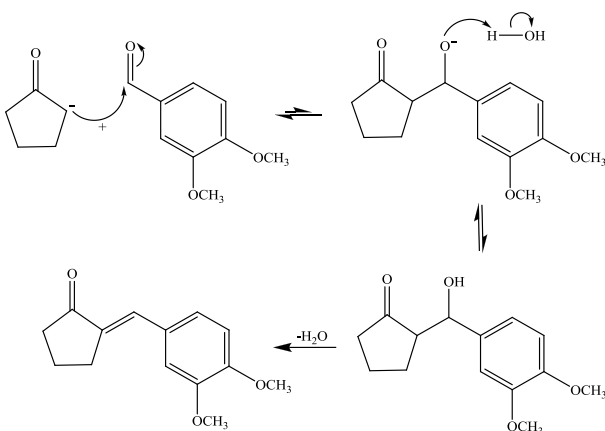
Senyawa analog kurkumin berhasil disintesis melalui reaksi kondensasi aldol *Claisen-Schmidt* dengan katalis basa yang mengacu pada metode Yuan dkk. (2014) dan dimodifikasi menggunakan metode *ultrasound*. Produk analog kurkumin disintesis dengan mereaksikan veratraldehida dan siklopentanon pada suasana basa. Veratraldehida dan siklopentanon dilarutkan dalam etanol untuk memperluas sisi aktif sehingga memudahkan keduanya untuk bereaksi. Katalis

basa telah lama digunakan dalam metode kondensasi Claisen-Schmidt. Katalis basa akan mendeponasi hidrogen- α pada siklopentanon, sehingga ion enolat akan terbentuk, sebagaimana mekanisme reaksi pada Gambar 1. Ion enolat kemudian akan berfungsi sebagai nukleofilik dan menyerang C-karbonil pada veratraldehida, sehingga menghasilkan anion alkoksida. Anion ini mengambil proton dari molekul air untuk membentuk produk aldol. Selanjutnya, dehidrasi pada produk adisi aldol menghasilkan produk dengan sistem karbonil terkonjugasi α,β -tak jenuh. Produk ini masih mengandung hidrogen- α lainnya yang dapat diambil oleh basa kembali, sehingga ion enolat akan terbentuk. Produk analog kurkumin didapatkan dengan reaksi antara produk ion enolat karbonil terkonjugasi α,β -tak jenuh dan veratraldehida berlebih.

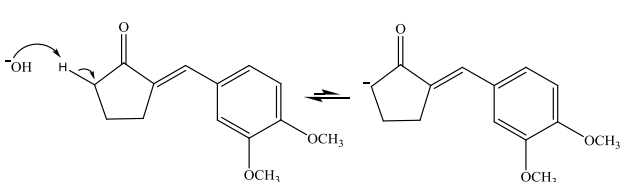
Langkah 1



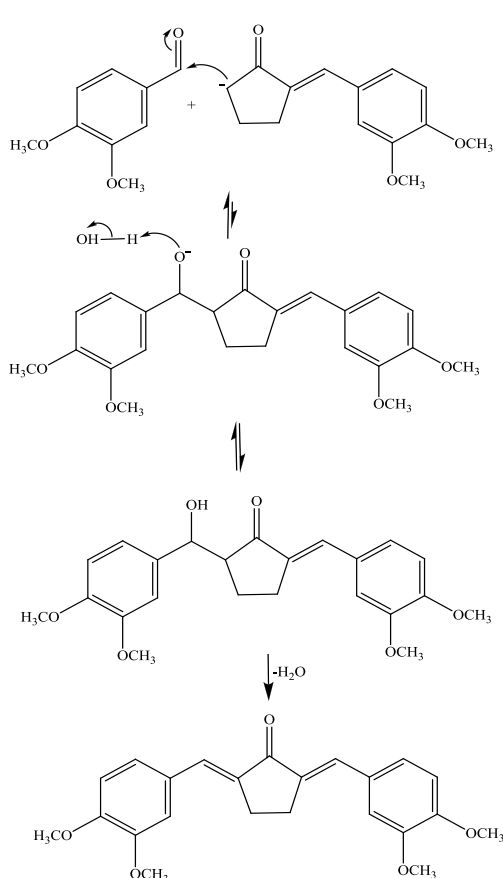
Langkah 2



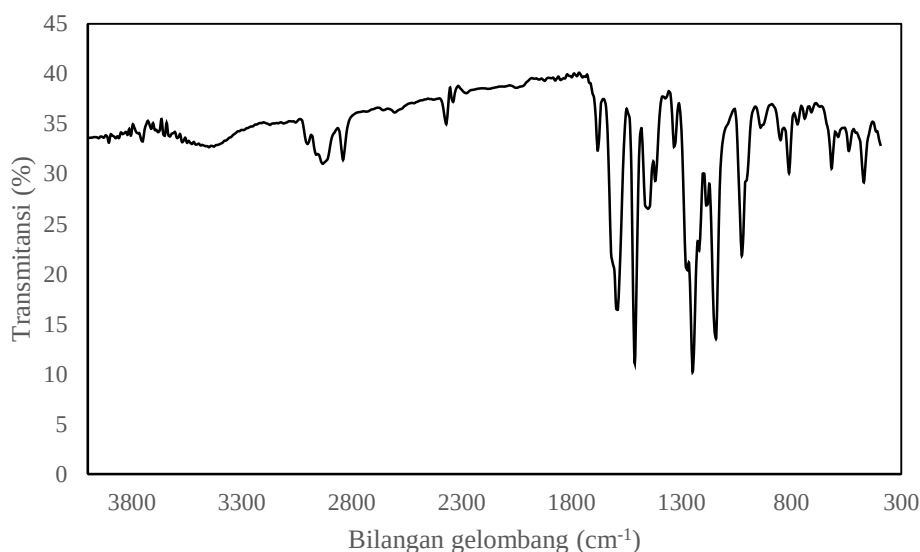
Langkah 3



Langkah 4



Gambar 1. Mekanisme reaksi kondensasi aldol *Claisen-Schmidt*



Gambar 2. Spektra FTIR senyawa analog kurkumin

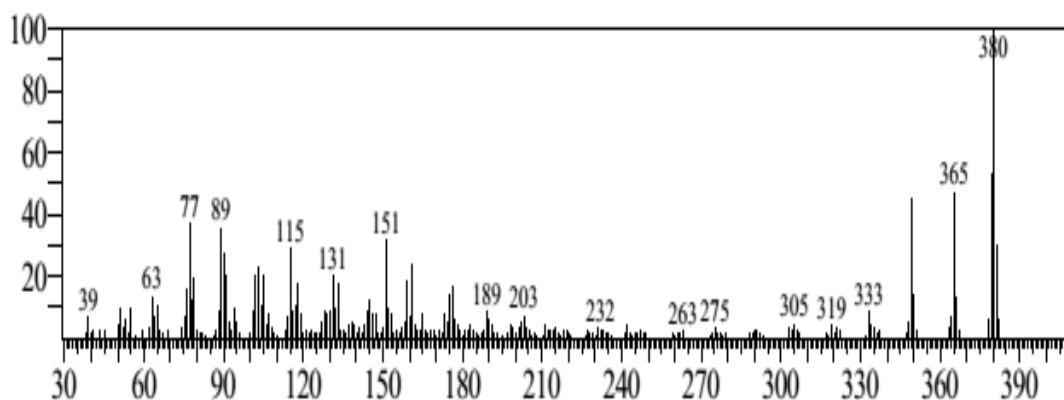
Hasil sintesis berupa serbuk berwarna kuning dengan rendemen sebesar 85,71%, waktu reaksi 15 menit. Produk sintesis analog kurkumin dipantau dengan menggunakan KLT dengan eluen *n*-heksana:etanol (1:1) yang berpendar di bawah sinar UV λ 256 nm. Titik leleh senyawa analog kurkumin yang diperoleh adalah sebesar 194 °C.

Produk analog kurkumin dianalisis dengan menggunakan FTIR ditunjukkan pada Gambar 2 dan Tabel 1. Serapan vibrasi pada bilangan gelombang 2931 cm^{-1} adalah serapan dari $-\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ dan serapan 1589, 1512 cm^{-1} menunjukkan adanya serapan milik $-\text{C}=\text{C}-$ aromatis. Serapan pada bilangan gelombang 1681 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $-\text{C}=\text{O}-$. Serapan virasi pada bilangan gelombang 1419 cm^{-1} menunjukkan adanya serapan milik $-\text{CH}_2-$ sedangkan serapan pada bilangan gelombang 1149 dan 1249 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ eter. Serapan lain yang muncul yaitu vibrasi dari $-\text{CH}=\text{CH}-$ alkena *trans* pada bilangan gelombang 941 cm^{-1} .

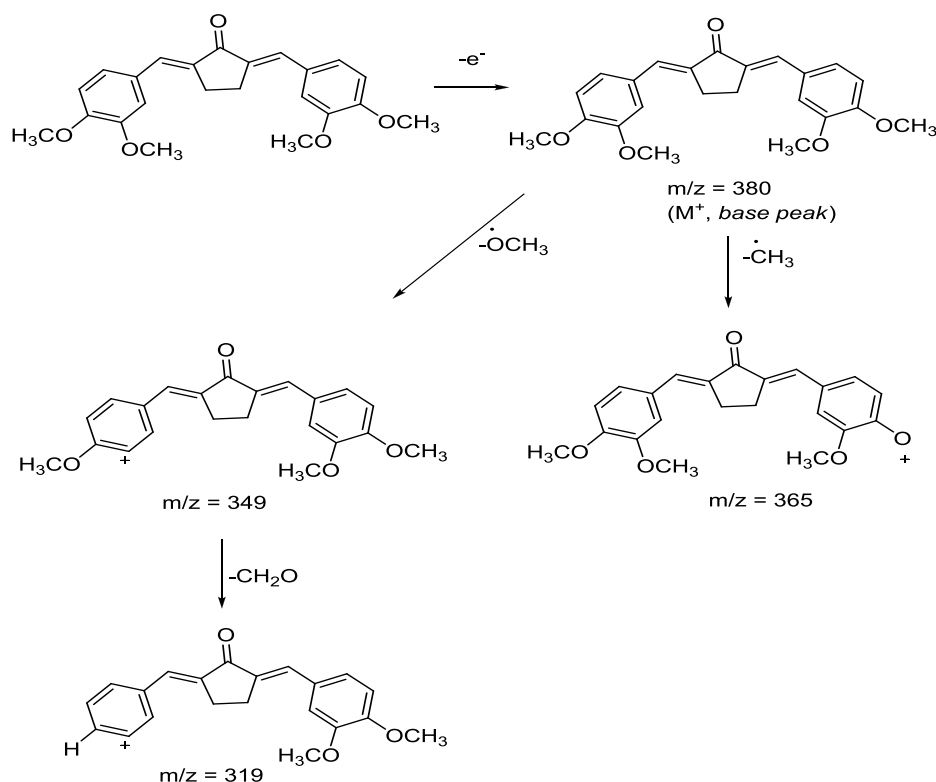
Tabel 1. Interpretasi hasil spektra FTIR

Bilangan gelombang (cm^{-1})	Interpretasi
2931	$-\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$
1681	$-\text{C}=\text{O}$
1589, 1512	$-\text{C}=\text{C}-$ aromatis
1419	$-\text{CH}_2-$
1141, 1249	$-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ eter
941	$-\text{CH}=\text{CH}-$ alkena <i>trans</i>

Produk hasil reaksi dianalisis massa molekul relatifnya menggunakan DI-MS yang diperlihatkan dari spektra massa dan pola fragmentasi pada Gambar 3 dan Gambar 4. Spektra massa menunjukkan ion molekular (M^+) dengan m/z 380 yang sesuai dengan berat molekul senyawa analog kurkumin yaitu 380 g/mol. Ion molekular (M^+) dengan m/z 380 melepas radikal $-OCH_3$ dan $-CH_3$ membentuk dua fragmen yaitu m/z 365 dan 349. Ion molekular (M^+) dengan m/z 349 melepas radikal CH_2O membentuk fragmen dengan m/z 319.



Gambar 3. Spektra massa produk sintesis analog kurkumin



Gambar 4. Pola fragmentasi senyawa analog kurkumin

KESIMPULAN

Senyawa analog kurkumin diperoleh melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt menggunakan katalis basa (KOH) menghasilkan senyawa (2E,5E)-2,5-Bis(3,4-Dimetoksi Benzilidin) Siklopentanon menggunakan metode *ultrasound* dengan waktu 15 menit. Produk yang dihasilkan berupa serbuk berwarna kuning, dan memiliki titik leleh 194 °C dengan rendemen sebesar 85,71%.

DAFTAR PUSTAKA

Anand, P., Thomas, S. G., Kunnumakkara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Sung, B., Tharakan, S. T., Misra, K., Priyadarsini, I. K., Rajasekharan, K. N., & Aggarwal, B. B. (2008). Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochemical Pharmacology*, 76(11), 1590–1611.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.08.008>

- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*, 87(1), 44–53.
- Hawaiz, F., & Omer, S.D. (2017). Ultrasound-assisted Synthesis of Some New Curcumin Analogs and Their Corresponding Pyrazoline Derivatives. *ARO-The Scientific Journal of Koya University*, 5(1), 30–35. <https://doi.org/10.14500/aro.10149>
- Liang, G., Yang, S., Jiang, L., Zhao, Y., Shao, L., Xiao, J., Ye, F., Li, Y., & Li, X. (2008). Synthesis and anti-bacterial properties of mono-carbonyl analogues of curcumin. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 56(2), 162–167. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.162>
- Robinson, T. P., Ehlers, T., Hubbard, R. B., Bai, X., Arbiser, J. L., Goldsmith, J., & Bowen, J. P. (2003). *Design , Synthesis , and Biological Evaluation of Angiogenesis Inhibitors : Aromatic Enone and Dienone Analogues of Curcumin*. 13, 115–117.
- Tonnesen, H.H. and Karlsen, J., 1985, Studies on Curcumin and Curcumin oids: V. Alkaline Degradation of Curcumin, *Lebenum Uniers Forch.*, 180, hal. 132-134
- Yuan, X., Li, H., Bai, H., Su, Z., Xiang, Q., & Wang, C. (2014). Synthesis of novel curcumin analogues for inhibition of properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.012>