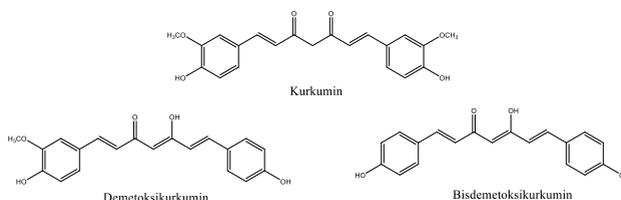


BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tanaman famili *Zingiberaceae* mengandung senyawa yang bermanfaat yaitu kurkuminoid. Kurkuminoid sendiri memiliki kandungan kurkumin (sekitar 77%), demetoksikurkumin (sekitar 17%) dan bisdemetoksikurkumin (sekitar 3%) (Zaki *et al.*, 2020). Perbedaan struktur dari ketiga senyawa kurkuminoid dapat dilihat pada Gambar 1.1. Famili *Zingiberaceae* yang telah dilaporkan memiliki kandungan kurkumin antara lain *Cucurma longa*, *Cucurma aromatica*, *Cucurma zedoaria*, *Cucurma aeruginosa*, *Cucurma xanthorrhiza* (Hayakawa *et al.*, 2011; Subositi and Wahyono, 2019; Santosa dan Yulianti, 2020). Kurkumin telah dilaporkan memiliki beberapa manfaat, seperti antioksidan, antitumagenik, antibakteri, antikanker, antiinflamasi, antiseptik dan dapat juga sebagai neuroprotektif. Kurkumin sendiri sudah digunakan sebagai pengobatan Ayurveda bahkan di Indonesia sendiri juga telah lama digunakan untuk pengobatan. Penggunaan kurkumin sebagai obat di Indonesia sebagai obat tradisional sudah digunakan untuk mengobati amandel, asthma, disentri, campak, dan masih banyak lagi. Selain digunakan sebagai pengobatan, kurkumin juga biasanya digunakan sebagai pemberi rasa, pewarna, dan pengawet (Bhullar *et al.*, 2013; Mutiah, 2015).



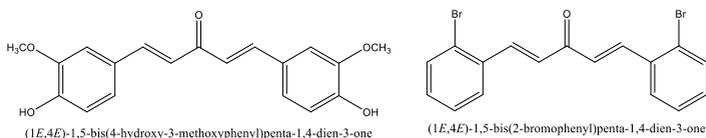
Gambar 1.1. Struktur kimia kurkuminoid

Kurkumin memiliki nama IUPAC (1E,4Z,6E)-5-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on merupakan senyawa golongan fenolik yang telah banyak diteliti sebelumnya untuk melihat aktivitasnya. Mahalakshmi *et al.* (2019) telah melakukan uji terhadap kurkumin dan dibuktikan kurkumin memiliki aktivitas antioksidan berdasarkan hasil uji menggunakan metode *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* (DPPH), *Superoxide Radical Scavenging Activity*, *Phosphomolybdenum Reduction Assay*, dan *Ferric Reducing Power Assay* menunjukkan hasil bahwa kurkumin memiliki aktivitas antioksidan. Selain itu, dalam penelitian ini juga dilakukan uji pada bakteri gram positif yang diwakili oleh *Bacillus subtilis* dan *Micrococcus luteus* serta bakteri gram negatif yang diwakili oleh *Escherichia coli* dan *Proteus vulgaris* memberikan hasil daerah hambatan pertumbuhan pada daerah bakteri uji yang mengindikasikan kurkumin memiliki aktivitas sebagai antimikroba. Selain itu, Patil *et al.* (2011) juga pernah menguji aktivitas kurkumin sebagai antiinflamasi. Pada mencit yang diberikan kurkumin menunjukkan adanya efek antiinflamasi jika dibandingkan dengan tikus kontrol. Oleh sebab itu, kurkumin merupakan senyawa yang baik untuk dikembangkan.

Dalam pengobatan antikanker, kurkumin memiliki kelebihan yaitu hanya menyerang sel kanker secara selektif. Namun, kurkumin memiliki beberapa keterbatasan untuk dapat digunakan sebagai agen terapi antikanker. Kurkumin tidak dapat diabsorpsi dengan baik dalam saluran pencernaan. Terlebih lagi, bioavailabilitas kurkumin dalam tubuh rendah, sehingga konsentrasi plasma akan rendah. Ditinjau dari struktur kurkumin, gugus β -diketon berperan dalam kecepatan metabolisme, dimana gugus ini mudah diserang oleh enzim hati, sehingga senyawa kurkumin cepat dimetabolisme oleh tubuh (Revalde *et al.*, 2015; Garg and Garg, 2018). Metabolisme yang terjadi adalah metabolisme fase II melalui mekanisme glukuronidasi dan

konjugasi sulfat dimana kurkumin akan dimetabolisme menjadi kurkumin glukuronida dan kurkumin sulfat. Efek dari metabolisme adalah terbentuknya senyawa yang lebih larut air sehingga lebih mudah diekskresi oleh ginjal dan berakibat rendahnya bioavailabilitas dalam tubuh (Nocito *et al.*, 2021). Oleh karena itu, dilakukan sintesis untuk mengatasi permasalahan dengan mengganti gugus β -diketon menjadi gugus monoketon (Revalde *et al.*, 2015).

Karena kelemahan dari kurkumin tersebut, sehingga dilakukan beberapa modifikasi struktur dari kurkumin. Liang *et al.* (2009) telah melakukan penelitian terhadap beberapa analog dari kurkumin dan terbukti bahwa profil farmakokinetik dari hasil modifikasi (1E,4E)-1,5-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on dan (1E,4E)-1,5-bis(2-bromo-fenil)penta-1,4-dien-3-on (Gambar 1.2.) ini memiliki profil farmakokinetika yang lebih baik, dimana senyawa (1E,4E)-1,5-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on menunjukkan waktu paruh yang lebih lama dibandingkan senyawa kurkumin dan (1E,4E)-1,5-bis(2-bromo-fenil)penta-1,4-dien-3-on menunjukkan absorpsi yang lebih cepat jika dibandingkan kurkumin.



Gambar 1.2. Struktur beberapa analog kurkumin

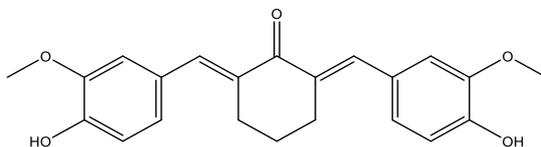
Modifikasi lainnya menghasilkan senyawa dibenzalaseton, dianizalaseton, diklorodibenzalaseton dan dihidroksidibenzalaseton menunjukkan adanya aktivitas antioksidan (Budiati, Soewandi and Soegianto, 2019). Sebelumnya pernah diteliti oleh Jessica, Budiati dan Caroline (2021), terhadap senyawa 4,4'-dinitrodibenzalaseton dan menunjukkan adanya aktivitas antioksidan. Handayani dan Arty (2008) pernah melakukan sintesis terhadap senyawa

benzalaseton, anisalaseton, veratralaseton, dibenzalaseton, dianisalaseton, dan diveratralaseton dibandingkan dengan senyawa standart *Butylated Hydroxytoluene* (BHT) dan memberikan interpretasi hasil bahwa keenam senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antioksidan. (2*E*,6*E*)-2-({4-hidroksi-3-metoksifenil}metiliden)-6-(fenilmetiliden)sikloheksan-1-on juga pernah disintesis oleh Hayun *et al.* (2019) dan memberikan hasil terhadap aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Aher *et al.* (2011) pernah meneliti senyawa turunan dibenzalaseton, dimana adanya substituen 2-kloro, 2,4-dikloro, 3,4-dimetoksi, 4-kloro, 4-floro, 4-bromo pada benzaldehid memberikan efek animalaria.

Sebelumnya, vanilin telah banyak diteliti dan memiliki banyak manfaat. Salah satunya seperti yang pernah diteliti oleh Ciciliato *et al.* (2022) vanilin memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat jalur proinflamasi. Salau *et al.* (2021) pernah menguji vanilin terhadap tikus yang diinduksi dengan senyawa streptozotocin memberikan hasil vanilin dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk diabetes mellitus tipe 2. Arya *et al.* (2021) juga melakukan tinjauan mengenai aktivitas farmakologi dari vanilin dari penelitian sebelumnya dan vanilin memiliki aktivitas antikanker, antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, antifungi, antivirus, dan masih banyak lagi.

Senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on (Gambar 1.3.) telah disintesis oleh Razak *et al.* (2017) dan memiliki aktivitas menghambat proliferasi terhadap sel 4T1. Sintesis senyawa ini mengikuti reaksi Claisen-Schmidt. Reaksi Claisen-Schmidt terjadi antara senyawa aldehid aromatis dengan senyawa golongan alkil aldehid atau keton (Carey and Sundberg, 2007). Reaksi pembentukan senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on dapat dilakukan dengan katalis asam maupun katalis basa. Katalis asam yang pernah dilaporkan menggunakan asam sulfat dan asam klorida dan untuk katalis basa pernah

dilakukan menggunakan natrium hidroksida dan kalium hidroksida. Selain menggunakan katalis homogen, dapat digunakan juga katalis heterogen. Contoh katalis heterogen yang pernah digunakan sebelumnya adalah NaOH/ZrO₂-montmorillonit (Handayani *et al.*, 2012). Menurut Budimarwanti dan Handayani (2010) adanya basa akan menyebabkan adanya kondensasi sesama sikloheksanon akibat dari adanya -OH yang akan membentuk ion alkoksida. Efeknya, sikloheksanon hanya sedikit yang bereaksi dengan vanilin, bahkan dimungkinkan tidak ada reaksi antara sikloheksanon dan vanilin. Selain itu, Fajri dan Handayani (2017) juga mengutarakan pendapat adanya ion OH⁻ akan membentuk ion enolat dari sikloheksanon dan ion enolat yang terbentuk ini juga bisa menyerang karbonil dari sikloheksanon lainnya yang menyebabkan terjadinya *self-condensation*. Ditinjau dari keasaman fenol dan H_α, pK_a fenol= 9 dan pK_a H_α= 19-21, dimana fenol memiliki sifat lebih asam dibandingkan H_α karena OH berfungsi sebagai pendonor elektron sehingga beresonansi dengan cincin benzena dan meningkatkan kestabilan dari cincin, sedangkan H_α bersifat asam karena pengaruh elektronegatif dari C=O karbonil (McMurry, 2016). OH⁻ akan lebih mudah bereaksi dengan OH fenolik dibandingkan dengan H_α. Vanilin memiliki OH fenolik pada posisi 4 dan apabila bereaksi dengan OH⁻ akan membentuk ion vanilat (Fasya, Hanapi and Ningseh, 2014). Akibatnya, ion enolat tidak akan terbentuk dan reaksi kondensasi tidak terjadi. Selain itu, apabila dilakukan dalam kondisi basa, dapat juga terjadi reaksi Cannizaro dan senyawa target tidak terbentuk. Oleh sebab itu, maka sintesis senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on akan dilakukan dengan katalis asam.



Gambar 1.3. Struktur 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on

Sintesis senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on dapat dilakukan melalui beberapa metode. Martha, Wahyuningsih, dan Anwar (2020) telah berhasil mensintesis 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on dengan mencampurkan vanilin, sikloheksanon dan HCl pekat dengan pengadukan pada suhu ruang. Rendemen hasil yang diperoleh sebesar 53%. Selain dengan pengadukan pada suhu ruang, dapat juga dilakukan pengadukan dengan menggunakan suhu 50°C seperti yang pernah dilakukan oleh Razak *et al.* (2017) dengan mencampurkan vanilin dan sikloheksanon dilarutkan dalam etanol, dan ditambahkan HCl pekat. Rendemen hasil yang diperoleh sebesar 76%. Sintesis dengan pengadukan ini nantinya akan disebut dengan sintesis metode konvensional. Ditinjau dari rendemen hasil yang diperoleh dari penelitian sebelumnya, maka akan menggunakan metode yang pernah dilakukan oleh Razak *et al.* (2017) dan metode tersebut dianggap sebagai kondisi optimum. Selain itu, pernah dilakukan sintesis menggunakan metode *grinding*, iradiasi gelombang mikro, dan *sonochemical*. Metode *grinding* menggunakan penggerusan dengan mortar dan stamper tanpa pelarut. Iradiasi gelombang mikro menggunakan bantuan gelombang mikro untuk mempercepat terjadinya pembentukan senyawa. Metode iradiasi gelombang mikro sebelumnya pernah dilakukan oleh Handayani, Budimarwanti dan Haryadi (2017) menghasilkan senyawa 2,6-bis((*E*)-4-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on. NaOH dilarutkan dalam metanol yang ke dalamnya ditambahkan 4-

metoksibenzaldehid kemudian ditambahkan sikloheksanon dan dimasukkan ke dalam *microwave* selama 2 menit dengan daya 900 W. Selain itu, Puteri dan Handayani (2017) pernah mensintesis senyawa 2,6-bis((E)-4-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on dengan metode iradiasi gelombang mikro. NaOH dilarutkan dalam etanol ditambahkan sikloheksanon kemudian 4-metoksibenzaldehid dan dilakukan sintesis selama 2 menit dalam *microwave*. Karena sebelumnya belum ada yang melakukan sintesis 2,6-bis((E)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on dengan metode iradiasi gelombang mikro, maka akan dilakukan optimasi terlebih dahulu. Metode *sonochemical* menggunakan bantuan gelombang ultrasonik selama prosesnya (Yadav and Wagh, 2020; Rahman *et al.*, 2012). Metode iradiasi gelombang mikro membutuhkan waktu yang lebih singkat karena panas tidak mengalir melalui wadah terlebih dahulu. Selain itu, metode iradiasi gelombang mikro juga menghasilkan rendemen yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan metode konvensional (Mirafzal and Summer, 2000).

Oleh karena itu, akan dilakukan penelitian membandingkan metode konvensional dan iradiasi gelombang mikro untuk sintesis senyawa 2,6-bis((E)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on. Untuk mengetahui keberhasilan sintesis senyawa tersebut akan digunakan uji titik leleh, Kromatografi Lapis Tipis (KLT) yang juga akan dilanjutkan dengan spektrofotometri UV-Vis, spektrofotometri *Infra Red* (IR), dan spektrofotometri ¹H-NMR. Uji kemurnian dengan titik leleh akan melihat jarak lebur dari senyawa dan dianggap murni apabila jarak lebur antara 2-3°C serta sama dengan titik leleh teoritis. Pada KLT, senyawa dianggap murni jika menghasilkan 1 noda dan memiliki R_f yang berbeda dari senyawa awal. Identifikasi struktur menggunakan spektrofotometer UV-Vis akan melihat pergeseran panjang gelombang, spektrofotometer IR untuk melihat gugus fungsi dan spektrofotometer ¹H-NMR melihat jumlah dan jenis proton.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah reaksi antara vanilin dan sikloheksanon dalam suasana asam dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on?
2. Bagaimana kondisi optimum sintesis senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on dengan metode iradiasi gelombang mikro dan berapa rendemen hasilnya?
3. Berapakah rendemen hasil senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden) sikloheksan-1-on dari reaksi antara vanilin dan sikloheksanon dengan katalis asam menggunakan pemanasan dan pengadukan?
4. Manakah metode terpilih antara metode konvensional dan iradiasi gelombang mikro dari senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on ditinjau dari rendemen hasil?

1.3 Tujuan

1. Melakukan sintesis senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on dari vanilin dan sikloheksanon dalam suasana asam dengan bantuan gelombang mikro.
2. Menentukan kondisi optimum sintesis senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on dengan metode iradiasi gelombang mikro dan menentukan rendemen hasil.
3. Mengetahui rendemen hasil senyawa 2,6-bis((*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden) sikloheksan-1-on dari reaksi antara vanilin dan sikloheksanon dengan katalis asam menggunakan pemanasan dan pengadukan.

4. Membandingkan metode yang lebih baik antara metode konvensional dan iradiasi gelombang mikro untuk sintesis 2,6-bis(*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklo-heksan-1-on ditinjau dari rendemen hasil.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Reaksi vanilin dan sikloheksanon dengan katalis asam dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 2,6-bis(*E*)-4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)sikloheksan-1-on.
2. Metode iradiasi gelombang mikro merupakan metode yang lebih baik dibandingkan dengan metode konvensional.

1.5 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini, pembaca dapat memperoleh informasi bagaimana melakukan sintesis serta metode sintesis yang lebih baik untuk senyawa 2,6-bis(*E*)-4-hidroksi-3-metoksibenziliden)sikloheksan-1-on.