

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Kurkumin

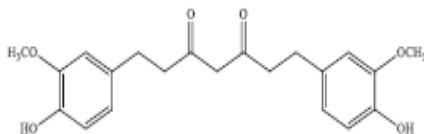
Curcuma longa L. atau biasa disebut kunyit merupakan serbuk kuning-jingga yang tidak larut dalam air dan eter tetapi larut dalam etanol, DMSO, dan juga aseton, serta memiliki titik leleh 183°C, dan bobot molekul 368,37 g/mol (Aggarwal et al., 2006). Kunyit biasa digunakan sebagai bumbu masakan atau dijadikan sebagai pewarna makanan dan pengawet yang alami. Kunyit mengandung beberapa komponen, antara lain; kurkumin, 4-dimetoksikurkumin, dan bisdimetoksikurkumin yang merupakan turunan dari senyawa diarylheptanoid. Kunyit memiliki dua bentuk tautomer: keton dan enol. Struktur keton lebih dominan dalam bentuk padat, sedangkan struktur enol ditemukan dalam bentuk cairan. Kurkumin diketahui memiliki manfaat sebagai antioksidan, antikanker, anti HIV, hepatoprotektif, nefroprotektif, dan antiinflamasi.

Kurkumin terdiri atas gugus hidroksi fenolik dan gugus β -diketon. Gugus hidroksi fenolik kemungkinan berfungsi sebagai penangkap radikal bebas pada fase pertama mekanisme antioksidatif (antioksidan) dan gugus β -diketon kemungkinan berfungsi sebagai penangkap radikal pada fase berikutnya (antikanker, antitumor, dll). (N. Agung dkk.,2006). Stabilitas kurkumin sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya. Dalam lingkungan berair dengan kondisi basa kurkumin mudah terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat, *feruloymethane*, dan vanilin karena ada gugus metilen aktif (-CH₂-) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen dan Karlsen, 1985). Ketidakstabilan kurkumin juga dipengaruhi adanya cahaya yang akan mengakibatkan terjadinya degradasi fotokimia (Tonnesen et al., 1986).

Senyawa analog kurkumin merupakan senyawa α,β tak jenuh yang dapat dihasilkan dari mekanisme dehidrasi suatu β hidroksi karbonil melalui reaksi kondensasi aldol dengan menggunakan katalis basa maupun asam. Penggunaan katalis asam secara umum menghasilkan tingkat rendemen yang lebih memuaskan dibanding penggunaan katalis basa meskipun kurang reaktif (Fessenden dan Fessenden, 1999). Contoh senyawa analog kurkumin yaitu Tetrahidrokurkumin (THC), Pentagamavunon-0 (PGV-0), dan Tetrahidropentagamvunon (THPGV-0).

1. Tetrahidrokurkumin (THC)

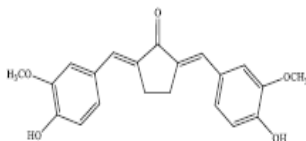
Tetrahidrokurkumin (THC) merupakan salah satu senyawa turunan kurkumin. THC dihasilkan dari kurkumin dengan cara mengubah ikatan rangkap karbonil α,β -tak jenuh menjadi ikatan tunggal karbonil α,β - jenuh pada struktur kurkumin. Menurut hasil penelitian Sabinsa Corporation (2000) tentang senyawa THC, diketahui bahwa aktivitas THC lebih aktif daripada kurkumin dalam menghambat perkembangan ACF (Aberrat Crypt Foci) dan proliferasi sel sehingga THC memiliki aktivitas anti kanker terhadap karsinogenesis secara *in vitro*. Tetrahidrokurkumin juga memiliki efek antioksidan secara *in vivo* yang lebih baik dari pada kurkumin. Struktur THC dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Tetrahidrokurkumin (Praditya, 2014)

2. Pentagamavunon-0 (PGV-0)

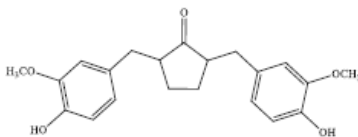
Pentagamavunon atau *2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benziliden)* siklopentanon pada Gambar 2.3. Pentagamavunon merupakan analog kurkumin yang dikembangkan oleh Tim Molekul Nasional (MOLNAS). Hasil penelitian tentang aktivitas biologis PGV-0 menunjukkan bahwa PGV-0 bersifat antioksidan, anti inflamasi melalui penghambatan siklooksigenase dan sitotoksik yang lebih baik dari pada kurkumin. Selain itu, PGV-0 memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara 747D dan aktivitas antiproliferatif terhadap sel Myeloma yang lebih kuat dibanding kurkumin. Struktur PGV-0 dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Pentagamavunon-0 (Praditya, 2014)

3. Tetrahidropentagamvunon (THPGV-0)

Senyawa Tetrahidropentagamavunon (THPGV-0) pada Gambar 2.3, memiliki nama IUPAC 2,5-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksi-benzil)siklopentanon, merupakan senyawa turunan dari PGV-0. THPGV-0 berhasil disintesis oleh Ritmaleni dan Simbara (2010) dari *starting material* PGV-0 melalui reaksi hidrogenasi dengan gas H₂ dan katalis logam Paladium/Karbon (Pd/C) dalam pelarut metanol. Simbara (2009) melaporkan bahwa daya tangkap TGPGV-0 terhadap radikal DPPH lebih baik daripada PGV-0 dan vitamin E dalam uji aktivitas antioksidan (Praditya, 2014). Struktur THPGV-0 dapat dilihat pada Gambar 2.3.



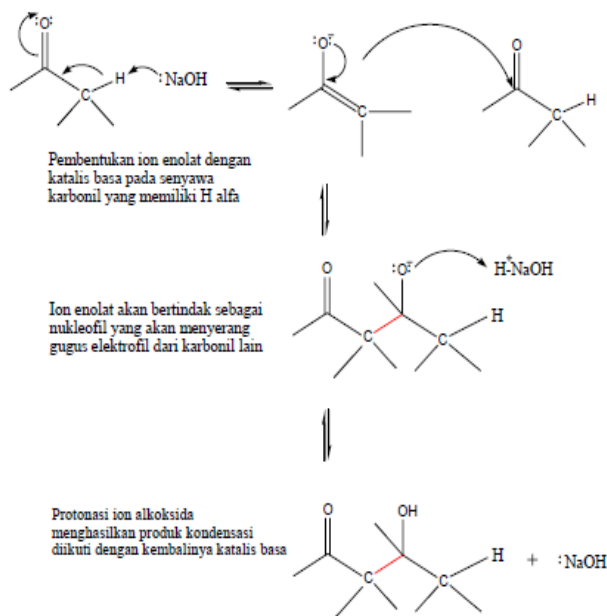
Gambar 2.3 Struktur Tetrahidropentagamavunon (Praditya, 2014)

2.2 Tinjauan tentang Mekanisme Reaksi Sintesis Organik

2.2.1 Kondensasi Aldol

Reaksi kondensasi aldol adalah reaksi antara aldehid dengan basa seperti NaOH dalam air. Ion enolat yang terbentuk dapat bereaksi dengan gugus karbonil dari molekul aldehid yang lain (adisi satu molekul aldehid ke molekul aldehid lain). Reaksi ion enolat terjadi karena adisi pada karbon karbonil untuk membentuk suatu ion alkoksida, yang kemudian merebut seluruh proton dari air untuk menghasilkan aldol. Kata “aldol” diturunkan dari aldehid dan alkohol yang merupakan β -hidroksi aldehid. Kondensasi aldol merupakan suatu reaksi adisi yang tidak melepaskan suatu molekul kecil. Perlu diperhatikan bahwa aldehid awal dalam reaksi kondensasi aldol harus mengandung satu hidrogen pada posisi α terhadap gugus karbonil sehingga dapat membentuk ion enolat dalam basa (Fessenden and

Fessenden,1986). Mekanisme reaksi kondensasi aldol ditunjukkan pada Gambar 2.4.



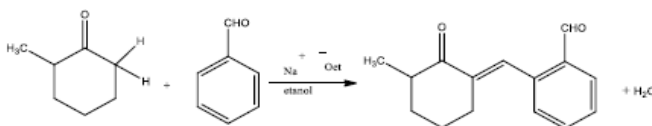
Gambar 2.4 Mekanisme Reaksi Kondensasi Aldol (McMurry,2016)

2.2.2 Kondensasi Aldol Silang

Suatu aldehid yang tidak memiliki hidrogen pada posisi α , tidak dapat membentuk ion enolat, yang berarti tidak dapat dikondensasi. Namun, jika aldehid ini dicampur dengan aldehid lain yang memiliki hidrogen α , maka kondensasi dapat berjalan. Reaksi ini disebut kondensasi aldol silang. Metil keton dapat digunakan dalam kondensasi aldol silang dengan aldehid yang tidak memiliki hidrogen α (Fessenden and Fessenden,1986).

2.2.3 Kondensasi Claisen-Schmidt

Mekanisme reaksi kondensasi *Claisen Schmidt* hampir sama dengan kondensasi aldol, perbedaannya gugus -OR dari ester dapat bertindak sebagai gugus pergi sehingga terjadi substitusi sedangkan pada kondensasi aldol terjadi adisi. *Claisen* mengalami substitusi nukleofilik dari ester enolat pada gugus karbonil. Reaksi ini melibatkan ion enolat dari senyawa keton yang bertindak sebagai nukleofil untuk menyerang karbon karbonil senyawa aldehida aromatis menghasilkan senyawa β -hidroksi keton yang selanjutnya mengalami dehidrasi menghasilkan senyawa α,β -keton tak jenuh (McMurry, 2016).



Gambar 2.5 Reaksi Kondensasi Aldol Silang pada Benzaldehida dan 2-metilsikloheksanon (McMurry, 2016).

2.3 Tinjauan tentang Metode Macam-Macam Metode Sintesis 2,5-dibenzilidensiklopentanon beserta turunannya

Sintesis senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dapat menggunakan berbagai metode. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Eryanti dkk pada tahun 2011 adalah dengan melakukan sintesis siklopentanon sebanyak (0,01 mol) dicampur dengan barium hidroksida oktahidrat (0,0055 mol) dan 10 mL etanol absolut dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan magnetic stirrer dan kondensor refluks, kemudian campuran tersebut diaduk dan direfluks selama 2,5 jam, sambil ditambahkan secara bertahap turunan aldehida (0,02 mol 2 mL etanol). Sedimen yang dihasilkan kemudian didinginkan dan ditambahkan 50 mL HCl 1N, dilanjutkan dengan filtrasi menggunakan corong Buchner. Dicuci

dengan 50 mL aquades dan 50 mL heksaldehid, dan dikeringkan pada suhu 40°C selama 24 jam. Hasil yang didapatkan adalah serbuk kuning terang dengan titik leleh 76-77°C dan hasil rendemen sebesar 89,55%. Kemudian metode sintesis senyawa analog kurkumin lain yang dilakukan oleh Handayani dkk pada tahun 2017 dengan menggunakan metode MAOS (*Microwave Assisted Organic Synthesis*) yaitu senyawa dibenzilidensikloheksanon dan turunannya, Benzaldehid (10 mmol) dan sikloheksanon (5 mmol) dengan katalisator NaOH (5 mmol) yang sudah dilarutkan pada 2 ml etanol lalu dipanaskan pada microwave selama 2 menit dengan menggunakan daya 900 watt memberikan rendemen hasil sebesar 98% dimana peneliti juga melakukan sintesis dengan metode pengadukan selama 120 menit pada suhu 10°C dan memberikan rendemen hasil sebesar 93%. Dari beberapa hasil penelitian tersebut, terbukti bahwa metode MAOS (*Microwave Assisted Organic Synthesis*) lebih memberikan rendemen yang lebih besar dan waktu yang lebih efisien daripada metode konvensional.

Microwave Assisted Organic Synthesis merupakan metode sintesis menggunakan teknik pemanasan dengan memanfaatkan energi dari gelombang mikro yang dapat dikontrol sehingga pemanasan dapat merata (Kuhnert,2002) Metode tersebut didasarkan pada prinsip *Green Chemistry* adalah suatu prinsip dalam proses kimia yang bertujuan untuk mengurangi dampak terhadap lingkungan dengan merancang proses dan produk kimia. *Green chemistry* merupakan desain dari proses kimia yang mengurangi atau menghilangkan penggunaan atau pembentukan zat berbahaya yang bertujuan mencegah polusi, mengurangi dampak negatif dari produk dan proses kimiawi pada kesehatan manusia dan lingkungan (Kirchhoff, 2013). Metode MAOS kini telah diakui sebagai salah satu teknik modern yang berguna dalam sintesis organik dan penemuan obat. Menurut (Ameta *et al.*, 2014) keuntungan dari metode MAOS antara lain adalah peningkatan laju

reaksi, sumber pemanasan yang efisien, rendemen yang tinggi, pemanasan yang merata, *eco friendly*, reproduibilitas yang lebih besar.

2.4 Tinjauan tentang Rekristalisasi

Rekristalisasi adalah metode pemurnian yang paling banyak digunakan. Prosedur normalnya adalah melarutkan zat yang akan dimurnikan dalam pelarut yang sesuai, pada suhu yang dievaluasi, untuk membentuk larutan yang hampir jenuh. Kriteria pelarut yang sesuai untuk rekristalisasi adalah; mempunyai daya pelarut yang tinggi, dan daya pelarut yang menurun seiring dengan menurunnya suhu; dapat melarutkan pengotor dengan mudah walaupun dalam jumlah sedikit; harus dapat mengkristalkan zat yang dimurnikan; harus mampu menyingkirkan pengotor dari zat murni pada temperatur relatif rendah. Dibiarkan dingin sehingga zat terlarut mengkristal. Produk kristal kemudian dipisahkan dengan filtrasi atau sentrifugasi, dan kemudian dicuci dengan pelarut dingin, dan dikeringkan. Rekristalisasi merupakan cara yang baik untuk menghilangkan kotoran yang tidak larut dengan pelarut panas dan penyaringan. Cara untuk menghilangkan pengotor berwarna pada senyawa organik yaitu dengan mencampurkan larutan panas secara menyeluruh dengan arang sebelum penyaringan dan kristalisasi.

Rekristalisasi dapat meningkatkan kemurnian, dan untuk mendapatkan efektivitas yang lebih besar, rekristalisasi dapat dilakukan dengan menggunakan dua jenis pelarut yang berbeda. Ada dua pertimbangan yang perlu diperhatikan, yang pertama adalah kristalisasi cepat (satu pelarut) sering direkomendasikan karena kristalisasi lambat (lebih dari satu pelarut) menghasilkan kristal yang lebih besar, yang meskipun terlihat lebih sempurna dengan mata telanjang, seringkali mengandung pengotor. Namun, jejak pengotor kimiawi cenderung

terkonsentrasi pada permukaan kristal sehingga luas permukaan yang besar tidak kompatibel dengan kemurniannya. Rekristalisasi awal dengan pendinginan lambat untuk menghasilkan kristal yang baik diikuti oleh rekristalisasi kedua dengan pendinginan cepat dapat digunakan untuk mengatasi kedua masalah tersebut. (Thomson *et al.*, 2005).

2.5 Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis

2.5.1 Uji Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) adalah salah satu jenis teknik kromatografi yang digunakan untuk memisahkan komponen yang ada dalam campuran menggunakan fase diam tipis (didukung oleh backing inert). KLT memiliki dua fase yaitu fase diam dan fase gerak. Pemisahan komponen tergantung pada persaingan antara adsorpsi zat terlarut ke permukaan padat (fase diam) dan desorpsi oleh pelarut yang diperlukan untuk mencuci fase diam. Pada KLT, fase diam selalu berbentuk padat sedangkan fasa gerak selalu berbentuk cair. (Akash, M. S. H., & Rehman, K., 2020). KLT banyak digunakan dalam analisis ekstrak alkaloid. Khususnya dalam analisis bahan tanaman, uji ini juga menawarkan keuntungan yaitu murah, mudah digunakan, cepat, selektif, dan dapat memisahkan senyawa dengan berbagai polaritas dalam satu analisis, serta tidak memerlukan pembersihan sampel ekstensif dari ekstrak kasar seperti pada kromatografi gas (GC) dan HPLC. Fase diam yang paling banyak digunakan adalah *silica* yang sudah dilapisi dengan material tertentu (F354 dan C18) dengan fase gerak yang memiliki berbagai macam polaritas. Plat alumina telah digunakan di masa lalu, namun sekarang sudah jarang digunakan. (Thomson *et al.*, 2005).

Prinsip kerja KLT adalah pemisahan komponen yang ada dalam campuran sampel tergantung pada afinitas relatif komponen tersebut

terhadap fase diam dan fase gerak. Jika afinitas komponen yang ada dalam campuran sampel lebih tinggi daripada fase gerak, maka ia akan bergerak di atas permukaan fase diam yang terelusi. Afinitas komponen yang ada dalam campuran sampel lebih tinggi dengan fase diam, maka ia bergerak perlahan dan tertahan di fase diam. Pemisahan komponen dalam campuran tercapai. Setelah pemisahan terjadi, masing-masing komponen yang diinginkan divisualisasikan dalam bentuk bintik-bintik yang muncul di berbagai titik pada plat KLT. Berdasarkan tujuannya, KLT juga dapat dibedakan menjadi dua yaitu: KLT analitik (jika tujuannya untuk memisahkan sejumlah kecil senyawa dalam campuran), dan KLT preparatif (jika tujuannya untuk memantau kemajuan dalam reaksi kimia yang terjadi dalam campuran). (Akash, M. S. H., & Rehman, K., 2020).

2.5.2. Uji Titik Leleh

Titik leleh atau *Melting Point* (MP) adalah suhu di mana zat padat diubah menjadi cairan. (Bruice P.Y., 2003). Titik leleh suatu senyawa berguna untuk menentukan identitasnya dan sebagai kriteria kemurniannya. Titik leleh dari senyawa organik kristal ditentukan oleh kekuatan gaya antar molekul-molekulnya. Pengukuran titik leleh dari suatu zat padat dimulai ketika zat padat mulai mengalami proses pelelehan hingga perubahan wujud dari padat menjadi cair secara keseluruhan. Senyawa yang relatif murni biasanya meleleh pada rentang suhu yang sempit yaitu $0,5-2^{\circ}\text{C}$, sedangkan zat yang tidak murni sering kali meleleh pada kisaran suhu yang jauh lebih besar. Namun, keberadaan kotoran dalam jumlah kecil biasanya menekan titik leleh beberapa derajat dan menyebabkan peleburan terjadi pada kisaran suhu yang relatif luas. Sedangkan jumlah pengotor yang lebih besar umumnya menyebabkan penurunan titik leleh yang lebih besar. Selain adanya pengotor *keakuratan* dari pengujian titik leleh dipengaruhi oleh

beberapa faktor seperti ukuran kapiler, suhu awal dan kecepatan peningkatan suhu. (Mohrig *et al.*, 2010).

2.6 Tinjauan tentang Identifikasi Senyawa

2.6.1. Spektrofotometri Inframerah (IR)

Spektroskopi inframerah memungkinkan kita untuk menentukan jenis gugus fungsi yang dimiliki suatu senyawa. (Bruice. P.Y., 2003). Spektroskopi inframerah (IR) terdapat wilayah IR dalam spektrum elektromagnetik adalah sekitar $7,8 \times 10^{-7}m$ hingga kira-kira $10^{-4} m$, tetapi hanya bagian tengah mulai dari $2,5 \times 10^{-6}m$ hingga $2,5 \times 10^{-5}m$ yang digunakan oleh ahli kimia organik. Panjang gelombang dalam wilayah IR biasanya diberikan dalam mikrometer ($1 \mu m = 10^{-6}$), dan frekuensi diberikan dalam bilangan gelombang. Bilangan gelombang $\tilde{\nu}$ adalah kebalikan dari panjang gelombang dalam sentimeter dan oleh karena itu dinyatakan dalam satuan cm^{-1} .

Daerah IR yang berguna adalah dari 4000 sampai $400 cm^{-1}$, setara dengan 48,0 kJ / mol sampai 4,80 kJ / mol (11,5–1,15 kkal / mol). Daerah kompleks dari spektrum inframerah dari $1500 cm^{-1}$ sampai sekitar $400 cm^{-1}$, disebut daerah sidik jari (fingerprint region). Sebagian besar gugus fungsi memiliki karakteristik absorpsi inframerah yang tidak berubah dari suatu komponen ke komponen lain. Absorpsi C=O atau keton selalu ada di antara $1680 cm^{-1}$ hingga $1750 cm^{-1}$, absorpsi pada O-H atau komponen alkohol selalu pada jarak antara $3400 - 1680 cm^{-1}$, absorpsi pada C=C atau alkena selalu pada jarak antara $1640 - 1680 cm^{-1}$, pada komponen gugus karbonil dapat diidentifikasi pada puncak yang berada antara $1670 - 1780 cm^{-1}$, golongan aldehida yang tersaturasi maka akan diabsorpsi pada $1730 cm^{-1}$, aldehida yang dekat dengan ikatan rangkap ataupun cincin aromatic diabsorpsi pada $1705 cm^{-1}$. Senyawa dibenzalaseton dan 4,4-

diklorodibenzalaseton akan memberikan daerah spesifik di absorbansi antara $1670 - 1780 \text{ cm}^{-1}$ (komponen karbonil), absorbansi $600 - 800 \text{ cm}^{-1}$ (komponen alkil halida) dan absorbansi $1640 - 1680 \text{ cm}^{-1}$ (komponen alkena) (McMurry, 2016).

2.6.2. *Spektrometri Resonansi Magnet Inti (NMR)*

Spektroskopi NMR juga dikenal sebagai spektroskopi resonansi magnetik (MRS) adalah teknik analisis yang paling kuat di antara semua teknik spektroskopi. Teknik ini memvisualisasikan atom dan molekul tunggal di berbagai media, baik dalam keadaan larutan dan keadaan padat. NMR adalah teknik non destruktif dan memberikan respon molar yang dapat digunakan untuk penjelasan dan kuantifikasi struktur. Energi yang dibutuhkan untuk NMR yaitu Energi 200 MHz rf yang setara dengan $8 \times 10^{-5} \text{ kJ/mol}$.

2.7 **Tinjauan tentang Senyawa untuk Sintesis**

2.7.1. *Benzaldehida*

Benzaldehida merupakan cairan sangat bias, menjadi kekuningan saat disimpan; bau khas minyak atsiri almond; rasa aromatik terbakar, teroksidasi di udara menjadi asam benzoat; mudah menguap. Benzaldehida memiliki rumus molekul $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$, berat molekul $106,12 \text{ g/mol}$, titik didih 179°C , titik leleh $-56,5^\circ\text{C}$ dan larut dalam 350 bagian air; *bercampur* dengan alkohol, eter, dan minyak. Benzaldehida disintesis dengan benzal klorida dan lime atau dengan oksidasi dari toluen (O'Neil *et al.*, 2006).

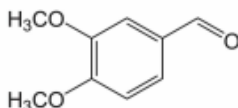
2.7.2. *Siklopentanon*

Siklopentanon atau yang disebut juga ketosiklopentana dan ketopentametilen yang memiliki rumus molekul $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$, berat molekul

84,12 g/mol, titik leleh $-58,2^{\circ}\text{C}$. Siklopentanon merupakan cairan yang memiliki bau yang menyenangkan, dan sedikit seperti peppermint. Siklopentanon sedikit larut dalam air; bercampur dengan alkohol, eter. Berpolimerisasi dengan mudah, terutama dengan adanya asam. (O'Neil *et al.*, 2006).

2.7.3. 3,4-dimetoksibenzaldehid

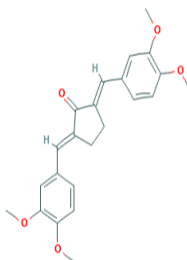
3,4-dimetoksibenzaldehid memiliki rumus molekul $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$, berat molekul 136,14 g/mol, titik didih 285°C , titik leleh $40^{\circ}\text{C} - 43^{\circ}\text{C}$. 3,4-dimetoksibenzaldehid merupakan Padatan yang mudah larut dalam kloroform ;sedikit larut dalam air; bercampur dengan alkohol, eter. (O'Neil *et al.*, 2006).



Gambar 2.6 Struktur 3,4-dimetoksibenzaldehida

2.7.4. 2,5-Bis(3,4-dimetoksibenaliden)siklopentanon

2,5-Bis(3,4-dimetoksibenaliden)siklopentanon (Gambar 2.7) merupakan serbuk berwarna kuning terang dengan rumus molekul $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$, berat molekul 380,4 g/mol. (PubChem, 2011).



Gambar 2.7 2,5-Bis(3,4-dimetoksibenaliden)siklopentanon