

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

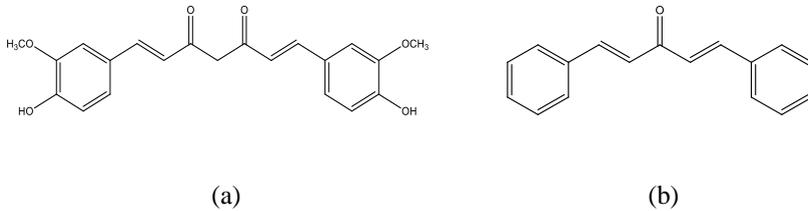
Penyakit degeneratif merupakan penyakit nomor satu di Asia Tenggara. Berdasarkan data WHO tahun 2008, angka kematian di Asia Tenggara sekitar 14,5 juta, sekitar 55% (7,9 juta) disebabkan oleh penyakit degeneratif. Angka kematian akibat penyakit ini diprediksi akan meningkat 21% pada tahun 2018 (WHO, 2011). Insidensi penyakit degeneratif meningkat setiap tahunnya, hal ini tidak terlepas dari perubahan pola hidup dan makin tingginya usia harapan hidup masyarakat. Pola hidup dengan diet tinggi lemak (makanan cepat saji) dan tingkat stressor tinggi mempunyai kontribusi positif terhadap timbulnya penyakit degeneratif. Terdapat korelasi yang positif juga antara umur dengan munculnya penyakit degeneratif. Terdapat banyak teori tentang proses penuaan yang berkontribusi dengan munculnya penyakit degeneratif yaitu: teori genetika, teori *tear and wear*, teori *crosslink*, teori lingkungan, teori imunitas, teori neuroindokrin, dan teori radikal bebas dan lipofuchsin (Sutrisna, 2013).

Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang mengandung elektron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya dan terbentuk ketika oksigen dimetabolisme atau dibentuk dalam tubuh. Radikal bebas bersifat tidak stabil dan sangat reaktif yakni cenderung bereaksi dengan molekul lainnya seperti protein, lipid, karbohidrat dan DNA untuk mencapai kestabilan. Radikal dengan kereaktifan yang tinggi ini dapat memulai sebuah reaksi berantai dalam sekali pembentukannya dengan menyerang elektron molekul stabil terdekat, sehingga menimbulkan senyawa yang tidak normal dan memulai reaksi berantai yang dapat

merusak sel-sel penting dalam tubuh (Dehghan & Khoshkam, 2011). Radikal bebas dapat diatasi dengan penggunaan antioksidan (Trisanti *et al.*, 2016).

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dapat dibagi menjadi 2 yaitu antioksidan alami dan antioksidan sintetis. Antioksidan alami merupakan senyawa antioksidan yang terdapat secara alami dalam tubuh sebagai mekanisme pertahanan tubuh normal maupun berasal dari asupan luar tubuh. Sedangkan antioksidan sintetis merupakan senyawa yang disintesis secara kimia. Salah satu sumber senyawa antioksidan adalah tanaman dengan kandungan senyawa polifenol yang tinggi (Trisanti *et al.*, 2016). Senyawa fenolik dapat menghasilkan efek menguntungkan dengan memulung radikal bebas. Ada banyak penelitian yang menunjukkan implikasi oksidatif dan radikal bebas dalam reaksi yang dimediasi pada proses degeneratif yang berkaitan dengan penuaan dan penyakit lainnya. Beberapa metode, baik *in vivo* dan *in vitro*, telah dikembangkan untuk mengukur kinerja antioksidan (Periasamy *et al.*, 2014).

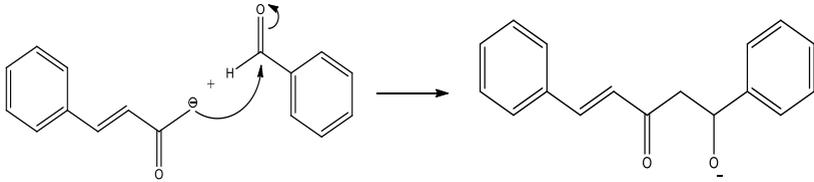
Salah satu senyawa alami yang cukup populer sebagai antioksidan adalah kurkumin (Chauhan *et al.*, 2018). Kurkumin [(1E, 6E) -1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadien-3,5-dion] merupakan senyawa alami berwarna kuning, polifenol dengan berat molekul rendah yang diekstraksi dari rimpang *Curcuma longa*. Polifenol alami ini telah digunakan untuk mengobati berbagai peradangan dan penyakit lainnya selama berabad-abad, dan telah banyak menarik perhatian karena tidak beracun, bahkan pada dosis tinggi (12 g / hari pada manusia) dan beberapa aktivitas farmakologis, yaitu anti-inflamasi, antioksidan, antivirus, antibakteri, antijamur dan efek antitumor (Chen, *et al.*, 2015). Kemiripan struktur dari kurkumin dan dibenzalaseton dapat dilihat pada Gambar 1.1.



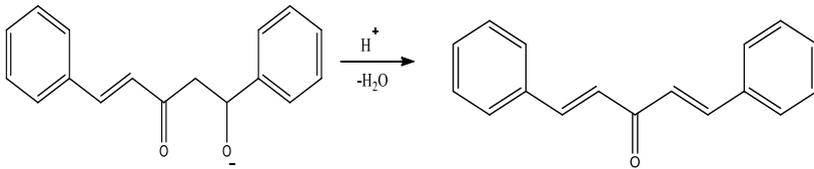
Gambar 1.1 Struktur Kimia Senyawa Kurkumin (a) dan Dibenzalaseton (b) (Chauan *et al.*, 2018; Handayani, 2009).

Dibenzalaseton (DBA) disintesis melalui reaksi kondensasi Aldol silang. Dibenzalaseton adalah hasil lain yang dapat diperoleh dari dobel kondensasi aldol silang antara aseton dengan benzaldehida. Benzaldehida direaksikan dalam etanol dengan aseton dalam kondisi basa menggunakan larutan natrium hidroksida pada suhu kamar. Reaksi berjalan dua tahap, tahap pertama adalah pembentukan benzalaseton dengan cara kondensasi aldol silang antara benzaldehida dengan aseton. Benzalaseton yang masih memiliki $H\alpha$ selanjutnya direaksikan lagi melalui reaksi kondensasi aldol silang dengan satu bagian benzaldehida untuk membentuk dibenzalaseton. Sehingga dalam sintesis dibenzalaseton ini dibutuhkan dua kali reaksi kondensasi aldol silang dengan perbandingan reaktan antara aseton : benzaldehida (turunannya) = 1 : 2. Reaksi dapat berjalan baik dalam kondisi asam atau basa. Dalam contoh mekanisme reaksi Gambar 1.2 berikut digunakan ion hidroksida sebagai katalis basa. Hasil rendemen yang diperoleh > 85% dan rekristalisasi dilakukan 2 kali dengan campuran air dan alkohol menghasilkan kristal DBA kuning cerah, titik leleh 103-104° C dan murni (Chauan *et al.*, 2018; Handayani, 2009).

Benzalaseton yang masih memiliki H_{α} digunakan sebagai nukleofil :



Pembentukan aldol diikuti dehidrasi :



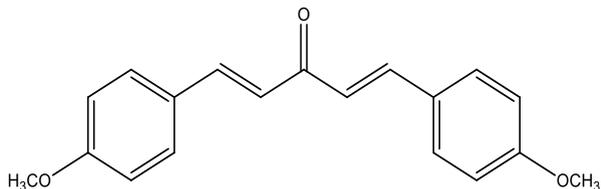
Dibenzalaseton

Gambar 1.2. Mekanisme Reaksi Sintesis Dibenzalaseton (Handayani, 2009).

Dibenzalaseton memiliki sistem terkonjugasi dan diharapkan mudah teroksidasi. Semakin banyak ikatan rangkap, semakin mudah teroksidasi. Oleh karena itu, diasumsikan bahwa dibenzalaseton dan turunannya akan menunjukkan aktivitas antioksidan. Kondensasi aldol dari benzaldehida dan aseton adalah contoh reaksi spontan eksotermik yang sering dilakukan. Karena sifat eksotermisnya, bejana reaksi secara tradisional didinginkan dalam penangas es, dengan penambahan pereaksi terkontrol untuk menghindari pembentukan produk samping dan penguapan aseton. Produk dibenzalacetone digunakan sebagai UV blocker dan sebagai ligan dalam kimia organologam (Chemistry, 2010).

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis dibenzalaseton (senyawa I) dan dianisalaseton (senyawa II). Struktur senyawa yang akan disintesis dapat dilihat pada Gambar 1.3. Senyawa tersebut dapat diperoleh

dengan mereaksikan 4-metoksibenzaldehid serta benzaldehid dengan aseton suasana basa berdasarkan reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dengan katalis basa.



Gambar 1.3 Struktur 4,4'-dimetoksidibenzalaseton (Handayani & Arty, 2008).

Gugus metoksi bertindak sebagai pendonor elektron ke dalam cincin benzena untuk beresonansi. Pasangan elektron bebas dari substituen yang masuk ke dalam cincin menyebabkan kerapatan elektron pada cincin meningkat. Karena kerapatan elektron pada cincin meningkat mengakibatkan pembentukan pusat positif pada karbonil lebih mudah sehingga reaksi adisi nukleofilik lebih mudah terjadi pada 4-metoksibenzaldehid terhadap sintesis dianisalaseton dengan reaksi kondensasi. Reaksi kondensasi karbonil terjadi antara dua karbonil dan melibatkan reaksi adisi nukleofilik dan melibatkan kombinasi penambahan nukleofil dan substitusi α dengan salah satu senyawa karbonil yang menjadi ion enolat bertindak sebagai nukleofil. Aldehid dan keton dengan atom hidrogen mengalami reaksi kondensasi karbonil dengan katalis basa disebut reaksi aldol (McMurry, 2016).

Maka dari itu perlu dilakukan perbandingan reaksi dilihat dari hasil rendemen sintesis serta aktivitas antioksidan antara kedua senyawa pada kondisi yang sama. Hasil sintesis dari kedua senyawa dilakukan uji

kemurnian berupa uji titik leleh dan uji kromatografi lapis tipis serta identifikasi struktur senyawa menggunakan spektrofotometri inframerah dan spektroskopi RMI (Resonansi Magnetik Inti).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan pada latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah senyawa dibenzalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan aseton dan benzaldehid ?
2. Apakah senyawa dianisalaseton dapat disintesis dengan mereaksikan aseton dan 4- metoksibenzaldehid ?
3. Bagaimana pengaruh substituen metoksi pada posisi para terhadap sintesis senyawa dianisalaseton ditinjau dari hasil rendemen sintesis ?
4. Bagaimana pengaruh substituen metoksi pada posisi para terhadap aktivitas antioksidan senyawa dianisalaseton dibandingkan dengan dibenzalaseton ditinjau dari nilai IC_{50} ?
5. Bagaimana aktivitas antioksidan senyawa dibenzalaseton dan dianisalaseton terhadap pembanding kurkumin dan vitamin C ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mensintesis senyawa dibenzalaseton dengan mereaksikan aseton dan benzaldehid.
2. Mensintesis senyawa dianisalaseton dengan mereaksikan aseton dan 4- metoksibenzaldehid.
3. Membandingkan hasil rendemen sintesis antara senyawa dibenzalaseton dan dianisalaseton.

4. Membandingkan nilai IC_{50} antara senyawa dibenzalaseton dan dianisalaseton.
5. Membandingkan aktivitas antioksidan antara senyawa dibenzalaseton dan dianisalaseton terhadap pembanding kurkumin dan vitamin C.

1.4. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian masalah di atas, hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Reaksi antara aseton dan benzaldehid dapat menghasilkan senyawa dibenzalaseton.
2. Reaksi antara aseton dan 4-metoksibenzaldehid dapat menghasilkan senyawa dibenzalaseton.
3. Sintesis senyawa dianisalaseton menghasilkan rendemen yang lebih tinggi dibandingkan sintesis senyawa dibenzalaseton.
4. Senyawa dianisalaseton menghasilkan nilai IC_{50} yang lebih tinggi dibandingkan senyawa dibenzalaseton.
5. Senyawa dibenzalaseton dan dianisalaseton menghasilkan aktivitas antioksidan seperti senyawa kurkumin.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai sintesis senyawa dibenzalaseton dan dianisalaseton yang disintesis secara konvensional serta mengetahui pengaruh substituen metoksi pada posisi para terhadap aktivitas antioksidan senyawa dianisalaseton.