

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seiring dengan berkembang dan munculnya penyakit baru dengan cepat menekankan pentingnya pengembangan obat baru untuk menjawab tantangan kesehatan global. Jawaban atas hal ini dapat ditemukan di alam. Alam kaya akan senyawa-senyawa yang aktif secara farmakologis yang perlu diidentifikasi untuk penggunaannya. Salah satu sumber senyawa-senyawa berkhasiat tersebut adalah berasal dari tanaman. Kurkumin adalah salah satu senyawa aktif golongan kurkuminoid yang terdapat dalam tanaman seperti kunyit (*Curcuma longa*), temulawak (*Curcuma xanthorriza*), dan jahe (*Zingiber officinale*). Kurkumin yang dikenal secara umum adalah kurkumin I atau dikenal dengan nama senyawa 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion (Shah and Seth, 2010). Kurkumin diketahui memiliki banyak aktivitas biologis yaitu aktivitas antioksidan, antiinflamasi, kardioprotektif, neuroprotektif, antikanker, antirematik, hepatoprotektif, dan antimikrobial (Sharifi-rad *et al.*, 2020). Banyaknya aktivitas biologis dari kurkumin membuatnya dikenal sebagai obat ajaib sehingga pemanfaatannya sangat menarik perhatian dalam penelitian di dunia kesehatan.

Kurkumin memiliki keterbatasan farmakokinetik sehingga dapat mempengaruhi efek dari kurkumin, dimana kurkumin memiliki kelarutan dalam air yang rendah, absorpsi yang buruk, eliminasi serta metabolisme yang cepat. Sifat kelarutan tersebut menyebabkan hanya sedikit kurkumin yang larut dalam saluran gastrointestinal. Kemudian, kurkumin juga mengalami efek lintas utama di hati yang menyebabkan penyerapan obat berkurang (Ma *et al.*, 2019). Sifat ketidakstabilan dan profil farmakokinetika yang jelek dari kurkumin disebabkan oleh adanya gugus β -diketon pada

kurkumin. Secara *in vitro*, struktur ini sangat reaktif pada pH di atas 6,5 sehingga kurkumin menjadi tidak stabil. Secara *in vivo*, menunjukkan bahwa β -diketon dapat direduksi oleh aldo-keto reduktase dan dapat didekomposisi dengan cepat (Liang *et al.*, 2009). Keterbatasan kurkumin tersebut menyebabkan efek terapi menjadi tidak optimal sehingga perlu dilakukan modifikasi pada struktur kurkumin dimana yang telah dilakukan yaitu modifikasi gugus β -diketon menjadi monoketon. Modifikasi dari struktur β -diketon menjadi monoketon berpotensi meningkatkan aktivitas dan bioavailabilitas kurkumin (Manohar *et al.*, 2013). Modifikasi ini dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan analog kurkumin dengan rendemen yang banyak dan efek terapi yang diharapkan. Salah satu senyawa analog kurkumin yaitu 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon diketahui lebih poten dibandingkan kurkumin dalam hal aktivitas antiinflamasi (Lin and Lee, 2006). Pada penelitian yang dilakukan oleh Raj *et al.* (2013) diketahui bahwa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon dapat menurunkan kadar glukosa dalam serum pada tikus yang diinduksi diabetes. Selain itu, Meiyanto *et al.* (2006), melaporkan bahwa senyawa ini menghasilkan aktivitas sitotoksik pada sel T47D dengan nilai IC_{50} yang lebih rendah dibandingkan dengan kurkumin. Dengan melihat potensi senyawa tersebut, maka perlu ditemukan cara yang paling efektif dan efisien untuk mensintesis senyawa itu. Senyawa ini dapat disintesis dengan menggunakan bahan awal vanilin dan siklopentanon melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt. Reaksi ini dapat dilakukan dengan katalis basa atau asam.

Reaksi kondensasi Claisen-Schmidt adalah salah satu reaksi yang dapat digunakan untuk mensintesis analog dan turunan kurkumin. Reaksi kondensasi ini dapat dipercepat dengan menggunakan *microwave* dengan atau tanpa pelarut (Wang, 2010). Reaksi ini digunakan untuk membentuk

ikatan karbon-karbon dengan menggunakan senyawa aldehid dan keton baik dalam suasana basa maupun asam. Penggunaan katalis asam dalam reaksi kondensasi Claisen-Schmidt memiliki kekurangan seperti hasil sintesis yang rendah, dan limbah kimia yang berbahaya karena tetap berada dalam campuran reaksi (Gao *et al.*, 2015; Elamathi, Chandrasekar, and Balamurali, 2020). Kemudian penggunaan katalis asam misalnya asam sulfat mengakibatkan kelimpahan proton sehingga menyebabkan terjadinya reaksi samping yaitu reaksi kondensasi diri antara siklopentanon (Murtisiwi, 2012). Penggunaan katalis asam pernah dilakukan oleh Simbara, Sardjiman, dan Nurkhasanah (2005) dalam mensintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon menggunakan vanilin dan siklopentanon yaitu dengan katalis asam sulfat pekat. Selain penggunaan asam sebagai katalis, reaksi kondensasi Claisen-Schmidt juga dapat dilakukan dengan menggunakan katalis basa. Penggunaan katalis basa dalam reaksi kondensasi Claisen-Schmidt untuk mensintesis analog kurkumin pernah dilakukan oleh Adabella *et al.* (2024) dengan menggunakan basa natrium hidroksida sebagai katalis dalam mereaksikan turunan benzaldehid dengan siklopentanon atau sikloheksanon. Selain itu, penggunaan katalis basa juga pernah dilakukan oleh Pawara (2021) dalam mensintesis turunan kurkumin dengan menggunakan katalis barium hidroksida dalam mereaksikan turunan benzaldehid dan asetilaseton.

Siklopentanon merupakan senyawa karbonil yang mempunyai dua atom karbon pada posisi α dan dengan demikian mempunyai hidrogen α . Dalam kondisi basa, hidrogen α akan lepas dari atom karbon sehingga terbentuk ion enolat yang bertindak sebagai nukleofil, sementara vanilin bertindak sebagai elektrofil. Ion enolat kemudian akan menyerang vanilin. Pada penggunaan basa kuat, anion oksigen pada vanilin lebih mudah terbentuk dibandingkan dengan ion enolat dari siklopentanon (Wang *et al.*,

2023). Hal tersebut ditanggapi dengan merancang penelitian dengan menggunakan basa barium hidroksida sebagai katalis dimana merupakan basa yang lebih lemah dibandingkan dengan natrium hidroksida. Penggunaan barium hidroksida yang kebiasaannya lebih lemah diharapkan mampu membentuk ion enolat tetapi tidak bereaksi membentuk ion fenoksida dengan fenol.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Eryanti *et al.* (2011), digunakan 0,01 mol siklopentanon, 0,02 mol turunan benzaldehid, dan 0,0055 mol barium hidroksida oktahidrat untuk mensintesis analog kurkumin dengan metode pemanasan menggunakan kondenser refluks. Kemudian penelitian yang dilakukan oleh Pawara (2021), dilakukan dalam 2 metode yaitu dengan metode pemanasan konvensional dan bantuan iradiasi gelombang mikro. Pada sintesis turunan kurkumin dengan bantuan iradiasi gelombang mikro digunakan 2 mol ekuivalen turunan benzaldehid, 1 mol ekuivalen asetilaseton, dan 3 mol ekuivalen barium hidroksida sedangkan pada metode pemanasan konvensional menggunakan perbandingan mol senyawa yang sama tetapi katalis yang digunakan adalah kalsium hidroksida. Pada penelitian yang dilakukan Pawara (2021) ini, diketahui bahwa metode yang menggunakan bantuan iradiasi gelombang mikro dengan katalis barium hidroksida memberikan hasil rendemen yang lebih tinggi dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan metode pemanasan secara konvensional.

Dalam reaksi kondensasi Claisen-Schmidt, basa berfungsi untuk menarik proton α yang bersifat asam dari C α asetilaseton untuk membentuk ion enolat. Konsentrasi barium hidroksida sebagai basa untuk mensintesis analog dan turunan kurkumin yang digunakan pada penelitian-penelitian sebelumnya masih bervariasi sementara penelitian mengenai pengaruh peningkatan konsentrasi barium hidroksida yang digunakan sebagai katalis terhadap hasil sintesis senyawa analog kurkumin juga sejauh ini belum

pernah dilakukan. Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan peningkatan konsentrasi katalis barium hidroksida 2, 3, dan 4 mol ekivalen dalam mensintesis senyawa analog kurkumin 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt untuk meneliti terkait pengaruh peningkatan konsentrasi katalis tersebut terhadap hasil sintesis senyawa analog kurkumin 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon.

Pada penelitian ini, dilakukan sintesis dari senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon untuk mengetahui pengaruh konsentrasi barium hidroksida yang digunakan sebagai katalis dalam reaksi kondensasi Claisen-Schmidt. Sintesis dilakukan dengan metode iradiasi gelombang mikro dan analisis kemurnian senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-4-metoksibenziliden)siklopentanon dilakukan melalui uji kromatografi lapis tipis dan penentuan titik leleh. Untuk identifikasi senyawa hasil sintesis, dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri inframerah (UATR), dan spektroskopi $^1\text{H-NMR}$.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah reaksi antara benzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dapat menghasilkan senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon?
2. Apakah reaksi antara vanilin dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dapat menghasilkan senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon?

3. Bagaimana pengaruh substituen hidroksi dan metoksi terhadap kesempurnaan reaksi sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon dibandingkan dengan 2,5-dibenzilidensiklopentanon pada kondisi reaksi yang sama?
4. Apakah peningkatan konsentrasi barium hidroksida sebagai katalis berpengaruh terhadap hasil sintesis 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt ditinjau dari rendemen hasil?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Melakukan sintesis senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dari benzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt.
2. Melakukan sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon dari vanilin dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt.
3. Menentukan pengaruh substituen hidroksi dan metoksi terhadap kesempurnaan reaksi sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon dibandingkan dengan 2,5-dibenzilidensiklopentanon pada kondisi reaksi yang sama.
4. Membandingkan rendemen hasil sintesis 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon dengan menggunakan 2, 3, dan 4 mol ekivalen katalis barium hidroksida.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Reaksi benzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida dapat menghasilkan senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon.
2. Reaksi antara senyawa vanilin dan siklopentanon dengan katalis barium hidroksida dapat menghasilkan senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon.
3. Penambahan substituen hidroksi pada posisi para dan metoksi pada posisi meta dari vanilin mempersulit terjadinya reaksi sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon.

1.5 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi bagi penelitian selanjutnya mengenai barium hidroksida yang dapat digunakan sebagai pilihan katalis dalam pengembangan metode sintesis senyawa analog kurkumin terutama 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)siklopentanon.