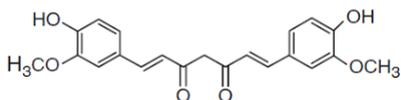


# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Banyaknya penyakit yang berkembang sekarang ini menuntut dunia kefarmasian untuk mencari dan mengembangkan obat baru. Pengembangan obat baru tentunya tidak luput dari dunia sintesis, sintesis menurut Pine *et al.*, (1988) merupakan uji nyata kemampuan dalam menggunakan dan mengendalikan reaksi kimia. Salah satu tujuan sintesis dilakukan adalah bertujuan untuk menemukan senyawa atau zat baru yang belum diketahui sebelumnya tapi diramalkan akan mempunyai sifat berguna baik untuk menguji teori ataupun penciptaan produk kimia baru. Penemuan ini dilakukan melalui serangkaian tahap yang dikendalikan. Saat ini jumlah senyawa organik yang telah disintesis dalam laboratorium sangatlah banyak, salah satunya penelitian mengenai kurkumin sebagai bahan aktif untuk beberapa aktivitas biologi diantaranya antiinflamasi, antioksidan, antikarsinogenik, antimutagenik, antibakteri, antikoagulan, antifertilitas, antidiabetes, antijamur, antiprotozoa, antivirus, dan antifibrosis (Chattopadhyay *et al.*, 2018). Kurkumin memiliki nama IUPAC (1E, 6E)-1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion yang merupakan senyawa golongan fenolik dan berasal dari rimpang *Curcuma longa* L yang digunakan sebagai aditif pewarna dan penyedap makanan (Bhullar *et al.*, 2013) (Roihatul Mutiah, 2015). Struktur kurkumin dapat dilihat pada gambar 1.1 (Parthasarathy, Chempakam and Zachariah, 2008).



**Gambar 1.1** Struktur Kurkumin (Parthasarathy, Chempakam and Zachariah, 2008)

Selain memiliki banyak kelebihan kurkumin juga memiliki beberapa kekurangan seperti diantaranya warna, kelarutan yang rendah dalam air, bioavailabilitas yang rendah, dan kestabilannya dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya. Dalam lingkungan berair dengan kondisi basa, kurkumin mudah terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat, feruloymetan, dan vanilin karena terdapat gugus metilen aktif (-CH<sub>2</sub>-) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut. Selain itu apabila adanya cahaya, dapat terjadi degradasi fitokimia pada kurkumin (Nur Anisa, Anwar, dan Afriyani 2020). Maka dari itu dilakukan sintesis analog kurkumin yang diharapkan mempunyai aktivitas yang setara atau lebih tinggi dari kurkumin. Bahan dasar yang diperlukan untuk sintesis senyawa analog kurkumin yaitu berupa turunan benzaldehida dan keton (Mardianis, Anwar dan Haryadi, 2017). Kurkumin memiliki senyawa analog yaitu senyawa keton  $\alpha,\beta$  tak-jenuh dimana ini didapatkan dari hasil mekanisme dehidrasi  $\beta$ -hidroksi karbonil melalui reaksi kondensasi aldol dengan menggunakan katalis asam atau basa (McMurry, 2016). Reaksi kondensasi aldol dengan katalis basa mengikuti mekanisme enolat dimana basa yang digunakan biasanya ion hidroksida atau alkoksida. Reaksi aldol terjadi karena serangan nukleofilik oleh resonansi enolat pada gugus karbonil terhadap molekul karbonil yang lain. Berdasarkan penelitian Bukhari, *et al* (2013), aktivitas biologis kurkumin tidak hanya dipengaruhi oleh gugus fenolik tetapi juga oleh  $\beta$ -diketon. Menurut sebuah penelitian, memodifikasi gugus kurkumin  $\beta$ -diketon dapat meningkatkan stabilitas kurkumin, kemampuan antioksidan, penetrasi sel, dan profil bioavailabilitas. Hal ini dikarenakan  $\beta$ -diketon bersifat tidak stabil dan dimetabolisme oleh aldo-keto reduktase di hati sehingga dapat menurunkan efektivitas kurkumin.

Pada penelitian ini menambahkan gugus kloro (-Cl) yang bersifat sebagai penarik elektron. Penarikan atau pendorongan elektron dikendalikan oleh interaksi antara efek induksi (I) dan efek resonansi (+M). Efek induksi melibatkan penarikan (-I) atau pendorongan (+I) elektron melalui ikatan sigma ( $\sigma$ ) karena perbedaan elektronegativitas. Efek resonansi melibatkan penarikan atau pendorongan elektron melalui ikatan pi ( $\pi$ ) karena adanya tumpang tindih antara orbital p pada substituen dengan orbital p pada cincin aromatik. Gugus kloro menarik elektron secara induktif melalui ikatan sigma yang menghubungkan substituen ke cincin aromatis, sedangkan secara resonansi, gugus kloro menarik elektron dari cincin, sehingga memberikan muatan positif pada cincin. Karena sifatnya sebagai penarik elektron baik secara induksi maupun resonansi, gugus kloro dapat menurunkan kerapatan elektron dalam cincin, yang mengakibatkan polarisasi gugus karbonil menjadi lebih sulit. Hal ini dapat memperlambat reaksi (McMurry, 2016). Karena ketidakstabilan dari  $\beta$ -diketon dari kurkumin maka dilakukan modifikasi pada struktur senyawa dari kurkumin dengan harapan akan diperolehnya struktur analog kurkumin dengan aktivitas yang setara atau lebih tinggi dari kurkumin.

Seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Permatasari (2019) yang membandingkan senyawa analog kurkumin 4-klorobenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida menggunakan katalis KOH memberikan hasil rendemen berturut-turut yaitu 19,6% dengan waktu reaksi selama 11 jam untuk 4-klorobenzaldehida, sedangkan 4,5% dengan waktu reaksi 19 jam untuk 4-metoksibenzaldehida. Dari hasil tersebut dengan adanya gugus kloro (Cl) sebagai penarik elektron memberikan waktu reaksi yang lebih cepat dan rendemen yang lebih banyak, hal itu dikarenakan substituen kloro merupakan gugus penarik elektron sehingga dapat mengurangi rapatannya elektron pada cincin aromatis. Semakin berkurangnya rapatannya elektron pada cincin

aromatis, maka keelektropositifan C karbonil akan semakin bertambah. Dengan semakin positifnya C karbonil, maka semakin mudah nukleofil untuk menyerang. Hal itu menyebabkan waktu reaksi lebih lama dan rendemen yang lebih sedikit pada molekul target yang mengandung substituen kloro.

Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Pudjono dan Irawati (2012) menghasilkan senyawa analog kurkumin 2,5-dibenzilidensiklopentanon menggunakan katalis basa KOH dengan cara diaduk dan dipanaskan selama 2,5 jam menggunakan pelarut metanol mendapatkan rendemen sebesar 96,3%. Dalam penelitian yang sama juga digunakan pelarut lain yaitu menggunakan pelarut etanol dan isopropanol dengan katalis yang sama lalu dilakukan pengadukan dan pemanasan pada pelarut etanol selama 20 menit dan pada pelarut isopropanol selama 10 menit menghasilkan rendemen berturut-turut sebesar 73,2% dan 67,7%. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada senyawa analog kurkumin, dapat dibuktikan bahwa pelarut etanol dapat memberikan hasil rendemen yang lebih besar dengan waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan pelarut lain salah satunya metanol dan isopropanol.

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, sintesis turunan analog kurkumin diharapkan dapat mempunyai aktivitas yang sama atau lebih efektif dari kurkumin yaitu senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon; 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon yang merupakan salah satu senyawa dari analog kurkumin.

Demam tifoid merupakan infeksi bakteri yang ditandai oleh demam ringan yang berkembang menjadi gejala yang lebih intens seiring berjalannya waktu, dan bakteri *Salmonella typhi* adalah penyebab utama tifoid. Biasanya bakteri ini memasuki sistem tubuh manusia melalui kontaminasi pada makanan atau minuman yang dikonsumsi. Penyebaran tifoid dapat terjadi

melalui beberapa cara, sering disebut sebagai '5F', yaitu melalui makanan (*food*), kontak langsung dengan tangan (*finger*), muntah (*fomitus*), lalat (*fly*), serta tinja (*feses*). (Nuruzzaman dan Syahrul, 2016). *Salmonella typhi* merupakan bakteri Gram-negatif berbentuk batang yang tidak membentuk spora, bergerak menggunakan flagel peritrik, bersifat motil dan patogenik. Ukurannya berkisar antara 2-4 x 0,6  $\mu\text{m}$ , dinding sel nya terdiri atas murein, lipoprotein, fosfolipid, protein, dan lipopolisakarida serta tersusun atas lapisan-lapisan. (Imara, 2020). Bakteri ini berkembang baik pada temperatur 37°C dengan rentang pH antara 6 hingga 8. Di habitat alamiah, *Salmonella typhi* dapat bertahan hidup selama beberapa minggu dalam berbagai lingkungan seperti air, limbah, debu, dan es. Serologisnya, bakteri ini memiliki struktur yang mencakup Antigen Flagela (H), Antigen Somatis (O), dan Antigen Kapsula (Imara, 2020).

Dalam pengobatan tifoid, terapi umumnya menggunakan antibiotik seperti kloramfenikol, siprofloksasin, kotrimoksazol, dan amoksisilin. Kloramfenikol biasanya menjadi pilihan pertama dalam pengobatan tifoid. Resistensi terhadap kloramfenikol pada *Salmonella typhi* pertama kali dicatat di Inggris pada tahun 1950, diikuti oleh India pada tahun 1972. Lalu, resistensi terhadap amoksisilin dikabarkan pertama kali di Meksiko pada tahun 1973. Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa beberapa *strain Salmonella typhi* telah mengembangkan resistensi terhadap dua atau lebih kelompok antibiotik yang umumnya digunakan, seperti ampisilin, kotrimoksazol, dan kloramfenikol yang disebut sebagai *strain multi drug resistance (MDR) Salmonella typhi*. Negara pertama yang mencatat keberadaan MDR pada Tifoid adalah Thailand pada tahun 1984, yang selanjutnya diikuti oleh negara lain. Pada tahun 2011, India menyebutkan bahwa *Salmonella typhi* telah menjadi resisten terhadap amoksisilin, kotrimoksazol, kloramfenikol, dan ampisilin.

Berdasarkan penelitian Juwita, Hartoyo dan Budiarti (2013) kloramfenikol dengan konsentrasi 65% tergolong sensitif terhadap *Salmonella typhi*.

Pada perkembangan sekarang pengobatan tradisional semakin maju dan berkembang pesat, hal itu dimanfaatkan oleh para peneliti untuk melakukan penelitian. Penelitian dilakukan mulai dari hewan hingga tanaman, salah satunya adalah kunyit. Kunyit adalah salah satu tanaman biofarmaka anggota famili Zingiberaceae yang mengandung banyak zat kimia seperti kurkumin, minyak atsiri, pati, dan abu. Senyawa aktif kunyit yaitu kurkumin berperan sebagai antibakteri, antitumor, dan antioksidan. Senyawa ini memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan dan membunuh bakteri. Senyawa yang berperan untuk menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* ialah kurkumin yang ditunjukkan dengan zona bening. Kurkumin juga dapat berperan menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella typhi* penyebab tifoid dengan cara mendenaturasi dan merusak membran sel sehingga proses metabolisme sel akan terganggu dan menjadi rusak. (Rahmawati, Sudjarwo dan Widodo, 2014).

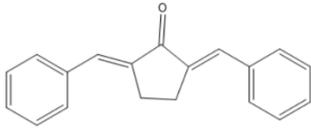
Pada beberapa sintesis turunan kurkumin telah dilakukan uji aktivitas biologisnya. Penelitian oleh Rahmawati (2014) dan Desy (2017) tentang senyawa analog kurkumin senyawa 2,5-bis(2-furanilmetilen)siklopentanon; 2,6-bis-(2-furanilmetilen)sikloheksanon; senyawa 2,5-bis(2-furanilmetilen)siklopentanon dan senyawa 1,5-di(2-furanil)-1,4-pentadien-3-on terhadap aktivitasnya sebagai antibakteri dilaporkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Bacillus subtilis*.

Penelitian yang dilakukan oleh Nurkhasanah, Hapsari, dan Eurika (2017) menunjukkan bahwa ekstrak kunyit pada konsentrasi 20%, 30%, dan 40% terbukti efektif dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi* dengan daya hambatnya berturut-turut berdasarkan konsentrasi adalah 28

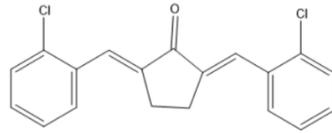
mm, 37,12 mm, dan 37,87 mm. Penelitian lain yang dilakukan oleh Anak Agung Ayu Dewi Sekarini dan Ita Krissanti (2024) memberikan gambaran potensi besar kurkumin (*Curcuma longa*) sebagai alternatif antibakteri, diperlihatkan melalui penelitian yang telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu menurut Kirani *et al* (2024) menunjukkan bahwa kurkumin dengan konsentrasi 500, 1000, dan 5000  $\mu\text{g/mL}$  terbukti efektif dalam menghambat pertumbuhan *Salmonella typhi*.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Kusumaningrum (2019) dengan mengkombinasikan ekstrak cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dan kunyit (*Curcuma longa*) terhadap bakteri *Salmonella typhi* melalui metode difusi cakram menunjukkan adanya aktivitas antibakteri yang ditunjukkan dengan terbentuknya daya hambat (mm) disekitar cakram *disk*. Dimana pada kombinasi konsentrasi ekstrak cacing tanah dan ekstrak rimpang kunyit 40%:60%, 50%:50%, 60%:40% memiliki daya hambat berturut-turut 7,32 mm; 9,45 mm dan 8,26 mm.

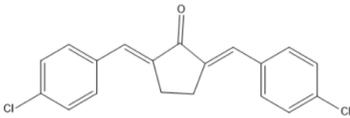
Hasil penelitian sebelumnya memberikan dasar yang kuat dan dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian ini karena telah membuktikan bahwa kurkumin dan analognya memiliki potensi yang dapat dimanfaatkan sebagai aktivitas antibakteri, maka diharapkan senyawa analog kurkumin 2,5-dibenzilidensiklopentanon; 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon (struktur dapat dilihat pada gambar 1.2) juga memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Keempat senyawa ini bahkan diharapkan memiliki aktivitas yang lebih baik dibanding dengan kurkumin itu sendiri. Metode penelitian yang akan digunakan adalah sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan adanya gugus kloro terhadap *Salmonella typhi*, variasi konsentrasi yang akan digunakan yaitu 1000  $\mu\text{g/ml}$ , 3000  $\mu\text{g/ml}$ , dan 5000  $\mu\text{g/ml}$  yang akan diamati dengan metode difusi cakram.



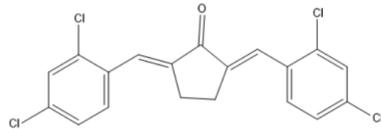
2,5-dibenzilidensiklopentanon



2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon



2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon



2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon

**Gambar 1.2** Struktur 4 Senyawa Hasil Sintesis

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon; 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon dapat disintesis secara konvensional dengan mereaksikan siklopentanon dan turunan benzaldehid?
2. Bagaimana pengaruh gugus kloro pada 2-klorobenzaldehida, 4-klorobenzaldehida dan 2,4-diklorobenzaldehida terhadap sintesis 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon ditinjau dari rendemen sintesis?
3. Apakah senyawa hasil sintesis memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhi* yang ditentukan berdasarkan Daerah Hambat Pertumbuhan (DHP)?
4. Apakah senyawa hasil sintesis memiliki nilai DHP yang sebanding dengan nilai DHP antibiotik kloramfenikol dan amoksisilin terhadap bakteri *Salmonella typhi*?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Melakukan sintesis senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon; 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon dari siklopentanon dan turunan benzaldehid secara konvensional.
2. Membandingkan persen rendemen sintesis senyawa 2,5-dibenziliden siklopentanon dengan senyawa 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon untuk mengetahui pengaruh gugus kloro pada 2-klorobenzaldehid, 4-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid.
3. Untuk mengetahui apakah senyawa hasil sintesis memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* yang ditentukan berdasarkan adanya Daerah Hambat Pertumbuhan (DHP).
4. Untuk mengetahui apakah senyawa hasil sintesis memiliki nilai DHP yang sebanding dengan nilai DHP antibiotik kloramfenikol dan amoksisilin terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

### 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon; 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon dapat disintesis dari siklopentanon dan turunan benzaldehid secara konvensional.
2. Sintesis senyawa 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon menghasilkan rendemen lebih besar dibandingkan dengan 2,5-dibenzilidensiklopentanon.

3. Senyawa hasil sintesis memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* yang dilihat dari adanya Daerah Hambat Pertumbuhan (DHP).
5. Senyawa hasil sintesis memiliki nilai DHP yang sebanding dengan nilai DHP antibiotik kloramfenikol dan amoksisilin terhadap bakteri *Salmonella typhi*.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta pengembangan hasil reaksi senyawa turunan benzaldehida dengan siklopentanon terutama turunannya yaitu 2,5-dibenzilidensiklopentanon; 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon; 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon dan senyawa 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon yang disintesis secara konvensional memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Salmonella typhi* ditinjau dari penambahan jumlah dan posisi substituen kloro.