BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang berlimpah akan sumber daya alamnya, salah satunya adalah bahan alam yang digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan obat herbal. Obat herbal telah lama dipercaya oleh masyarakat Indonesia sebagai terapi alternatif untuk mengatasi berbagai penyakit karena mengandung senyawa-senyawa berkhasiat (Handayani dan Setyawan, 2018). Sejak dahulu, penggunaan obat herbal di Indonesia dimulai dari pembuatan jamu yang berasal dari bahan alam seperti kunyit, temulawak, kencur, lengkuas, jahe, dan lidah buaya. Salah satu senyawa berkhasiat yang ditemukan dalam tumbuhan kunyit (*Curcuma longa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah kurkumin (Suhartini dan Purnomo, 2021).

Kurkumin merupakan senyawa polifenol dari metabolit sekunder yang memberikan warna kuning pada kunyit dan temulawak (Wibisana, 2020). Senyawa ini telah terbukti bermanfaat sebagai antiinflamasi, antioksidan, antikarsinogenik, antimutagenik, antikoagulan, antifertilitas, antidiabetik, antibakteri, antifungi, antiprotozoa, antivirus, antifibrosis, antivenom, antiulcer, hipotensif, dan hipokolesterolemia (Kusbiantoro dan Purwaningrum, 2018). Senyawa ini telah digunakan secara tradisional dalam pengobatan Ayurveda dan Tiongkok selama berabad-abad (Gupta *et al.*, 2013). Namun, meskipun memiliki potensi terapeutik yang besar, kurkumin memiliki bioavailabilitas yang rendah, yang membatasi efektivitas klinisnya (Sharma *et al.*, 2005). Untuk mengatasi masalah ini, berbagai analog senyawa kurkumin telah dikembangkan dengan tujuan meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitasnya (Anand *et al.*, 2007). Analog-analog ini memiliki kemiripan struktur dengan kurkumin dan terbukti menunjukkan adanya

peningkatan dalam penyerapan dan distribusi dalam tubuh serta memperpanjang waktu paruh senyawa (Liu *et al.*, 2013). Studi-studi tentang analog kurkumin juga menunjukkan bahwa mereka dapat memiliki aktivitas biologis yang lebih kuat dibandingkan dengan kurkumin asli (Mishra *et al.*, 2008).

Proses sintesis suatu senyawa analog kurkumin ini melibatkan modifikasi kimiawi pada struktur kurkumin untuk meningkatkan sifat farmakologisnya, seperti bioavailabilitas dan stabilitasnya (Anand *et al.*, 2007). Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah mengganti bagian tertentu dari kurkumin dengan kelompok fungsional yang berbeda, yang dapat meningkatkan stabilitas senyawa tersebut (Liu *et al.*, 2013). Misalnya, sintesis analog kurkumin dapat dilakukan dengan mengubah bagian tengah menjadi bentuk siklik, seperti senyawa siklopentanon dan memendekkan rantai yang berada di tengah dengan menghilangkan satu gugus karbonil dan satu gugus metilen aktifnya sehingga menghasilkan senyawa analog kurkumin seperti 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon (Nugroho, 1998).

Pemilihan senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon dibandingkan dengan senyawa analog kurkumin lainnya didasarkan pada beberapa alasan utama yang berkaitan dengan stabilitas kimia, bioavailabilitas, dan aktivitas biologisnya. Pertama, 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon memiliki struktur yang lebih stabil dibandingkan dengan kurkumin asli dan beberapa analognya yang lain. Struktur siklopentanon memberikan kestabilan terhadap degradasi oksidatif dan enzimatik, yang merupakan masalah umum pada kurkumin asli (Anand *et al.*, 2007).

Kedua, senyawa ini menunjukkan bioavailabilitas yang lebih baik. Kurkumin asli dikenal memiliki bioavailabilitas yang rendah karena cepat

dimetabolisme dan diekskresikan dari tubuh (Liu *et al.*, 2013). Penggunaan siklopentanon sebagai inti struktur meningkatkan kelarutan dan penyerapan dalam sistem biologis, sehingga meningkatkan konsentrasi efektif di lokasi target (Mishra *et al.*, 2008). Keunggulan-keunggulan ini menjadikan 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)-siklopentanon sebagai pilihan yang lebih baik dalam pengembangan obat dibandingkan dengan analog kurkumin lainnya.

Senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon ini merupakan suatu senyawa analog kurkumin yang telah menunjukkan aktivitas biologis yang signifikan, termasuk sifat antiinflamasi dan antikanker yang lebih kuat dibandingkan dengan kurkumin asli (Mishra *et al.*, 2008). Penggantian gugus metilen dengan siklopentanon meningkatkan stabilitas kimia dan bioavailabilitas senyawa ini (Zheng *et al.*, 2014). Selain itu, analog ini memiliki kemampuan untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker dengan efisiensi yang lebih tinggi, serta menunjukkan peningkatan dalam penyerapan dan distribusi dalam tubuh (Liu *et al.*, 2013).

Proses sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)-siklopentanon ini melibatkan reaksi kondensasi aldol silang Claisen-Schmidt yang terjadi antara senyawa modifikasi benzaldehida dengan siklopentanon dan dapat menggunakan katalis asam atau basa untuk membentuk analog yang diinginkan. Katalis yang pernah digunakan dalam sintesis ini, yaitu natrium hidroksida, barium hidroksida, asam klorida, dan asam sulfat. Reaksi kondensasi aldol silang Claisen-Schmidt merupakan suatu reaksi kondensasi aldol yang melibatkan aldehida/keton dan molekul karbonil yang tidak memiliki Hα. Metode reaksi ini dipilih karena reaksinya yang relatif sederhana dan ramah lingkungan. Kondensasi aldol dapat dilakukan melalui dua macam yaitu melalui mekanisme enol (katalis asam) dan mekanisme enolat (katalis basa) (Tiecco, Germani dan Cardellini, 2016).

Beberapa penelitian terdahulu telah dilakukan sintesis analog kurkumin dan dimodifikasi dengan berbagai cara, antara lain dengan mereaksikan siklopentanon dan turunan benzaldehida dengan katalis barium hidroksida (Eryanti *et al.*, 2011), asetil aseton dan turunan benzaldehida dengan katalis barium hidroksida (Pawara *et al.*, 2018), asetilaseton dan turunan benzaldehida dengan katalis kalsium hidroksida untuk sintesis turunan kurkumin (Kulkarni *et al.*, 2013), siklopentanon dan turunan benzaldehida dengan katalis asam sulfat (Murtisiwi, 2012), dan siklopentanon dan turunan benzaldehida dengan katalis natrium hidroksida untuk sintesis analog kurkumin (Astuti *et al.*, 2021).

Dalam penelitian ini, sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon dilakukan dengan mereaksikan siklopentanon dan 4-hidroksibenzaldehid dengan menggunakan katalis barium hidroksida ($Ba(OH)_2$). Dalam sintesis ini, reaksi kondensasi aldol silang Claisen-Schmidt juga melibatkan tautomeri keto-enol. Senyawa seperti siklopentanon dapat mengalami tautomerisasi, di mana bentuk keto beralih menjadi bentuk enol melalui perpindahan proton (Gupta *et al.*, 2013). Tautomerisasi ini penting dalam pembentukan enolat, yang kemudian bereaksi dengan 4-hidroksibenzaldehid dalam proses kondensasi aldol untuk menghasilkan produk akhir 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon. Reaksi ini sangat bergantung pada kestabilan tautomeri enol, yang difasilitasi oleh suasana basa dari $Ba(OH)_2$, sehingga memungkinkan pembentukan produk dengan hasil yang lebih baik (Zheng *et al.*, 2014).

Pemilihan katalis $Ba(OH)_2$ dalam reaksi ini didasari oleh beberapa kelemahan dari katalis lain yang sudah pernah digunakan dalam sintesis analog kurkumin ini, contohnya adalah senyawa NaOH. Senyawa ini dapat berperan sebagai katalis dan juga basa kuat. Senyawa kurkumin maupun analog kurkumin dapat bereaksi dengan NaOH sebagai basa kuat membentuk

suatu anion fenoksida yang larut dalam air sehingga ion enolat yang dibutuhkan dalam reaksi kondensasi Claisen-Schmidt tidak terbentuk. Hal ini disebabkan oleh adanya gugus fenolik pada struktur kurkumin yang bersifat sebagai asam lemah. Selain itu dalam pemilihan katalis ini, siklopentanon dapat mengalami *self-condensation* dalam kondisi asam. Oleh karena itu, $Ba(OH)_2$ menjadi pilihan katalis dalam penelitian ini dan diharapkan mampu membentuk ion enolat tetapi tidak bereaksi membentuk ion fenoksida.

Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan pengaruh jumlah katalis barium hidroksida pada sintesis 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon dan melibatkan variasi konsentrasi katalis dalam reaksi dan pengamatan pengaruhnya terhadap hasil dan efisiensi sintesis. Penelitian ini biasanya dilakukan dengan mengukur rendemen hasil sintesis dan kemurnian produk pada berbagai konsentrasi $Ba(OH)_2$ sehingga dapat dilakukan pemilihan jumlah katalis yang tepat untuk memperoleh hasil yang optimal dan meminimalkan terbentuknya produk samping (Wang *et al.*, 2013). Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait perbandingan jumlah katalis barium hidroksida dalam sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah reaksi antara benzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida dapat menghasilkan senyawa 2,5-dibenziliden-siklopentanon?
2. Apakah reaksi antara 4-hidroksibenzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida dapat menghasilkan senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon?

3. Berapakah jumlah katalis barium hidroksida yang terbaik dalam sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Melakukan sintesis senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan mereaksikan benzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida.
2. Melakukan sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)-siklopentanon dengan mereaksikan 4-hidroksibenzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida.
3. Membandingkan variasi jumlah katalis barium hidroksida dalam sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Reaksi benzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dapat menghasilkan senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon.
2. Reaksi 4-hidroksibenzaldehid dan siklopentanon dengan bantuan iradiasi gelombang mikro menggunakan katalis barium hidroksida melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dapat menghasilkan senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon.

1.5 Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya tentang barium hidroksida yang dapat digunakan sebagai salah satu pilihan katalis dalam pengembangan

metode sintesis senyawa analog kurkumin, khususnya pada senyawa 2,5-bis(4-hidroksibenziliden)siklopentanon.