

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Indonesia memiliki banyak tanaman berkhasiat obat, salah satunya kunyit (*Curcuma longa*), tanaman tropis asal Asia yang kini telah menyebar ke wilayah subtropis di seluruh dunia. Rimpangnya sering dimanfaatkan masyarakat karena kandungan zat aktifnya, seperti kurkuminoid dengan kurkumin sebagai komponen utama. Kurkumin diketahui memiliki aktivitas farmakologi sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan apoptosis (Gupta *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian Li *et al.*, (2011), kurkumin ( $C_{21}H_{20}O_5$ ) termasuk senyawa fenolik dalam golongan diarylheptanoids.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kurkumin dan turunannya terkandung sebesar 3-15%, terdiri dari kurkumin 71,5%, demetoksikurkumin 19,4%, dan bis-demetoksikurkumin 9,1%. Namun, jumlah kurkumin relatif kecil dan variasi strukturnya terbatas, sehingga menyulitkan optimalisasi fungsinya (Stankovic, 2004). Oleh karena itu, sintesis diperlukan untuk menghasilkan turunan kurkumin dengan jumlah dan variasi struktur yang diinginkan. Kurkumin memiliki senyawa analog berupa senyawa keton  $\alpha,\beta$  tak jenuh yang dapat dihasilkan melalui mekanisme dehidrasi.

Pada reaksi kondensasi aldol yang dikatalisis oleh basa (misalnya NaOH), tahap awal melibatkan pembentukan enolat dari senyawa karbonil (McMurry, 2016). Enolat ini kemudian berfungsi sebagai nukleofil yang menyerang gugus karbonil dari molekul lain untuk membentuk senyawa  $\beta$ -hidroksi karbonil (aldol). Sementara itu, menurut Bukhari (2013), stabilitas dan efektivitas kurkumin terkait erat dengan keberadaan gugus fenol dan  $\beta$ -diketon. Gugus  $\beta$ -diketon bersifat tidak stabil dan mudah dimetabolisme oleh

enzim aldo-keto reduktase di hati, sehingga mengurangi bioavailabilitas kurkumin. Dengan memodifikasi struktur kurkumin misalnya menghilangkan atau mengganti gugus  $\beta$ -diketon sehingga didapatkan turunan yang lebih stabil, memiliki kemampuan antioksidan lebih tinggi, serta penetrasi sel dan bioavailabilitas yang lebih baik.

Dalam penelitian ini ditambahkan gugus kloro pada benzaldehida untuk sintesis turunan  $\alpha,\beta$ -tak jenuh. Gugus kloro termasuk substituen penarik elektron karena memiliki efek induktif negatif (-I) yang menarik elektron melalui ikatan sigma akibat elektronegativitasnya tinggi, dan efek resonansi (-M) yang relatif lemah namun tetap menarik elektron pi, sehingga menurunkan densitas elektron cincin aromatik. Akibatnya, gugus karbonil menjadi kurang polar dan laju reaksi kondensasi aldol melambat (McMurry, 2016). Modifikasi struktur kurkumin dilakukan untuk memperbaiki stabilitas aktifnya. Gugus  $\beta$ -diketon pada kurkumin mudah dimetabolisme oleh enzim aldo-keto reduktase di hati, sehingga mengurangi bioavailabilitasnya. Untuk itu, sintesis turunan senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon diharapkan menghasilkan senyawa yang lebih stabil dengan potensi antibakteri setara atau lebih tinggi dibanding kurkumin asli.

Metode difusi cakram adalah teknik yang umum digunakan untuk menguji aktivitas antibakteri karena keunggulannya dalam prosedur yang sederhana, biaya rendah, dan kemudahan interpretasi hasil. Teknik ini memungkinkan pengujian berbagai jenis mikroorganisme dan senyawa antibakteri dalam satu percobaan sekaligus, dimana masing masing cakram mengandung senyawa berbeda. Medium *Mueller-Hinton Agar* (MHA) ini mendukung difusi zat yang akurat supaya diameter hambat pertumbuhan terbentuk secara nyata. Pada penelitian ini, kloramfenikol digunakan sebagai kontrol positif karena kemampuannya menghambat bakteri gram positif dan negatif, sedangkan campuran tween dan akuades menjadi kontrol negatif untuk

memastikan afek antibakteri bersumber dari senyawa bukan pelarut.

Hasil uji aktivitas antibakteri diekspresikan sebagai diameter hambat pertumbuhan yang terbentuk di sekitar cakram uji. Dalam penelitian ini, nilai diameter hambat pertumbuhan dari tiga senyawa turunan, yaitu 4-bis(klorodibenziliden) siklopentanon, 2-bis(klorodibenziliden) siklopentanon, dan 2,4-bis(diklorobenziliden) siklopentanon, akan dibandingkan dengan senyawa induknya, yaitu 2,5-dibenzilidensiklopentanon. Perbandingan tersebut bertujuan mengevaluasi efektivitas relatif senyawa turunan dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Diameter hambat pertumbuhan, yang tampak sebagai area bening pada media agar, menunjukkan daerah bebas kolonisasi bakteri. Semakin besar diameternya, semakin tinggi aktivitas antibakterinya (Merta *et al.*, 2013).

Analisis kimiawi terhadap rimpang kunyit yang diekstraksi dengan pelarut air menunjukkan adanya senyawa bioaktif seperti alkaloid, tannin, flavonoid, glikosida, dan karbohidrat (Gupta *et al.*, 2015). Flavonoid diketahui dapat menghambat pembentukan dinding sel bakteri dengan menginhibisi aktivitas transpeptidase peptidoglikan, sehingga menyebabkan kerusakan dinding dan membran sel serta memicu lisis komponen penting seperti protein, asam nukleat, dan nukleotida (Dewi, 2015). Selain itu, kurkumin komponen polifenol utama kunyit, memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap bakteri Gram negatif dan Gram positif serta potensi antivirus dan antitumor (Bernawie, 2006). Penelitian oleh Cıkrıkçı *et al.* (2008) menyebutkan bahwa kurkumin dapat menghambat *Escherichia coli* melalui mekanisme penghambatan enzim COX-2, sehingga menyebabkan kerusakan membran sel dan gangguan pada metabolisme bakteri. *Escherichia coli* sendiri, meskipun merupakan flora normal saluran cerna, dapat menjadi patogen dan menyebabkan infeksi seperti diare akut, terutama saat terjadi gangguan pencernaan atau imunitas menurun pada inang (Mundi *et al.*, 2018).

Berdasarkan aktivitas kurkumin tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan senyawa antibakteri yang memiliki mekanisme serupa dengan mensintesis 2,5-dibenzilidensiklopentanon dan 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon, untuk mengkaji pengaruh penambahan gugus kloro pada 2-klorobenzaldehida, 2-klorobenzaldehida, 4-klorobenzaldehida, 2,4-diklorobenzaldehida sebagai bahan awal dalam sintesis 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon. Senyawa tersebut dapat diperoleh dengan mereaksikan 2-klorobenzaldehida, 4-klorobenzaldehida, 2,4-diklorobenzaldehida dan siklopentanon dalam suasana basa melalui reaksi kondensasi aldol silang.

Hasil sintesis senyawa kloro dan turunannya akan dianalisis untuk menguji kemurniannya melalui pengujian titik leleh dan kromatografi lapis tipis, sedangkan struktur senyawanya akan diidentifikasi menggunakan spektroskopi Inframerah (IR). Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki pengaruh posisi dan jumlah substituen kloro pada benzaldehida dalam sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon serta mengevaluasi aktivitas antibakterinya terhadap *Escherichia coli*, bakteri patogen yang berperan penting dalam infeksi dan kesehatan masyarakat (Baker *et al.*, 2020).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon dapat dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt.
2. Apakah variasi posisi substituen kloro pada benzaldehida berdampak pada keberhasilan sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon.
3. Di antara senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon, senyawa

manakah yang menunjukkan aktivitas antibakteri paling efektif terhadap *Escherichia coli*?

4. Apakah posisi substituen kloro pada senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon memengaruhi efektivitas aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*?
5. Apakah kloramfenikol sebagai kontrol positif dapat memberikan hasil yang konsisten dalam mengukur efektivitas aktivitas antibakteri senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon terhadap *Escherichia coli*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui apakah sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon dapat dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt.
2. Untuk menganalisis pengaruh variasi posisi substituen kloro pada benzaldehida terhadap keberhasilan sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon.
3. Untuk menentukan senyawa dengan aktivitas antibakteri paling efektif terhadap *Escherichia coli* di antara senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon.
4. Untuk mengkaji pengaruh posisi substituen kloro pada senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon terhadap efektivitas aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*.
5. Untuk membandingkan efektivitas aktivitas antibakteri senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon dengan kloramfenikol sebagai kontrol positif terhadap *Escherichia coli*.

#### **1.4 Hipotesa Penelitian**

1. Sintesis turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon dapat dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt.
2. Variasi posisi substituen kloro pada benzaldehida berpengaruh terhadap keberhasilan sintesis senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon.
3. Di antara senyawa 2,5-bis(4-klorobenziliden)siklopentanon, 2,5-bis(2-klorobenziliden)siklopentanon, dan senyawa 2,5-bis(2,4-diklorobenziliden)siklopentanon, terdapat senyawa yang memiliki aktivitas antibakteri paling efektif terhadap *Escherichia coli*.
4. Posisi substituen kloro pada senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon berpengaruh terhadap efektivitas aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli*.
5. Kloramfenikol sebagai kontrol positif menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih tinggi atau setara dibandingkan senyawa turunan 2,5-dibenzilidensiklopentanon terhadap *Escherichia coli*.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan bisa memberikan wawasan tentang pengaruh substituen kloro terhadap aktivitas antibakteri senyawa analog kurkumin terutama senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon, yang dapat digunakan untuk merancang senyawa antibakteri yang lebih efektif, berkontribusi pada pengembangan produk farmasi, serta memperkuat data yang dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya.