

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kunyit merupakan salah satu rempah yang banyak diminati baik dari dunia medis atau ilmuwan maupun dunia kuliner. Kunyit merupakan tanaman herba *rhizomatous (curcuma longa)* yang merupakan keluarga jahe (*Zingiber officinale*) (Hewlings and Kalman, 2017). Senyawa utama yang terdapat didalam *Curcuma longa* (kunyit), telah dikenal luas sebagai senyawa yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antimikroba (Anand, Newman and Aggarwal, 2008).

Kurkumin juga disebut sebagai obat ajaib dikarenakan memiliki banyak khasiat yang menarik perhatian para peneliti (Ma *et al.*, 2019). Di negara-negara Asia Tenggara seperti Indonesia dan beberapa negara lain seperti India dan Cina, memanfaatkan pigmen warna yang terdapat dari kurkumin sebagai bahan tambahan makanan, bumbu, maupun obat-obatan yang berefek tidak toksik (Meiyanto *et al.*, 2014).

Kelebihan lain yang dimiliki oleh senyawa kurkumin ini dapat diujikan pada hewan maupun manusia dengan dosis yang sangat tinggi. Selain kelebihan yang dimilikinya adapun kekurangan yang dimiliki yaitu seperti memiliki kelarutan yang rendah dan kestabilan kurkumin sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya (Anisa *et al.*, 2020). Kurkumin memiliki efek lintas utama dihati yang menyebabkan penyerapan obat berkurang (Ma *et al.*, 2019). Sifat ketidakstabilan dan profil farmakokinetika yang buruk dari kurkumin disebabkan oleh adanya gugus  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -diketon menjadi monoketon. Modifikasi dari struktur  $\beta$  diketon menjadi monoketon berpotensi meningkatkan aktivitas dan bioavailabilitas kurkumin (Manohar *et al.*, 2013). Senyawa turunan kurkumin dapat disintesis melalui reaksi - Claisen Schmidt dan aldehyd aromatis (McMurry, 2016). Dalam suasana asam siklopentanon akan membentuk enol dan berkelakuan sebagai nukleofil, sedangkan turunan benzaldehida berperan sebagai elektrofil sehingga akan mengalami reaksi kondensasi Claisen-schmidt turunan. Kondensasi Claisen-Schmidt ini juga dapat menggunakan katalis basa, yang telah diuji oleh (Adabella *et al.*, 2024). Hasil reaksi vanillin dan siklopentanon dengan menggunakan katalisator asam akan memperoleh senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-siklopentanon (Sardjiman, 2000).

Berbagai turunan kurkumin telah berhasil disintesis melalui beberapa metode, salah satunya dengan mengkondensasi benzaldehida dan siklopentanon menggunakan katalis basa kalium hidroksida (Pudjono dan Supardja, 2004). Adapun dengan cara mengkondensasikan turunan benzaldehida dan siklopentanon dengan menggunakan katalis HCl (Sardjiman, 2000). Beberapa turunan kurkumin yang berhasil disintesis dengan vanillin sebagai turunan benzaldehid penelitian ini dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang pengaruh substituen, khususnya gugus metoksi, terhadap sifat fisikokimia dan biologis senyawa. Hal ini diharapkan dapat berkontribusi pada desain senyawa obat di masa yang akan

datang (Nurfina *et al.*, 1995). Siklopentanon merupakan senyawa karbonil yang mempunyai dua atom karbon pada posisi  $\alpha$  dengan dalam kondisi asam, mekanisme reaksinya berbeda dibandingkan dengan kondisi basa, dalam kondisi asam gugus karbonil C=O pada siklopentanon akan terprotonasi, protonasi ini meningkatkan elektrofilitas karbon karbonil memudahkan pembentukan enol, setelah protonasi. Proses ini melibatkan pergeseran proton dari karbon  $\alpha$  ke oksigen karbonil, menghasilkan enol dengan ikatan rangkap antara karbon  $\alpha$  dan karbon karbonil serta gugus hidroksil (OH) terikat pada karbon karbonil. Enol yang terbentuk bertindak sebagai nukleofil dan menyerang karbon elektrofilik pada gugus karbonil vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida), serangan ini menghasilkan intermediat aldol.

Intermediat aldol yang terbentuk kemudian mengalami dehidrasi (pelepasan molekul air), menghasilkan senyawa dengan ikatan rangkap terkonjugasi antara cincin aromatik vanilin dan siklopentanon, yaitu 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)-siklopentanon (Santosa, 2008). Struktur dapat memengaruhi sifat fisikokimia dan efek terapeutik suatu senyawa. Struktur  $\beta$ -diketon pada kurkumin dikenal sebagai salah satu faktor yang membatasi aplikasi klinisnya. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa bagian  $\beta$ -diketon pada kurkumin menjadi substrat spesifik bagi berbagai enzim aldoketon reduktase, yang menyebabkan degradasi kurkumin berlangsung dengan cepat. Oleh karena itu, dilakukan modifikasi kurkumin menjadi analog kurkumin monokarbonil (AKM), yang terbukti dapat meningkatkan aktivitas antiinflamasi. (Zhang *et al.*, 2014).

Struktur dasar 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanone memiliki kemiripan dengan kurkumin tetapi menawarkan kemungkinan potensi farmakologis yang lebih baik. Penambahan gugus metoksi pada cincin benzena dapat mempengaruhi sifat kimia dan bioaktivitas senyawa hasil. Dalam sintesis ini, penggunaan katalis HCl-

Asam borat dengan metode konvensional menjadi kunci untuk mencapai reaksi yang efisien dan efektif (Smith and Jones, 2022). Katalis HCl memiliki peran penting dalam reaksi kondensasi aldol antara vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida) dan siklopentanon. Vanilin dengan gugus metoksi (-OCH<sub>3</sub>) dan hidroksi (-OH) justru meningkatkan kerapatan elektron pada cincin benzena. Hal ini membuat gugus karbonil vanilin lebih mudah diprotonasi oleh HCl, sehingga meningkatkan elektrofilitas karbon karbonil dan mempercepat serangan nukleofil dari enol siklopentanon. Mekanisme reaksi diawali dengan protonasi karbonil vanilin oleh HCl, yang kemudian diserang oleh enol siklopentanon yang terbentuk melalui katalisis asam.

Tahap akhir dehidrasi yang juga dikatalisis HCl menghasilkan produk benziliden siklopentanon. Dengan demikian, kombinasi efek elektron-donor dari gugus substituen vanilin dan katalisis asam oleh HCl menjadikan reaksi ini berlangsung lebih cepat dan menghasilkan produk dengan yield yang lebih baik (Hajibeygi, M. 2011). Penggunaan katalis asam borat ini berfungsi sebagai katalis Lewis yang efektif dalam reaksi kondensasi vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida) melalui mekanisme koordinasi dengan gugus karbonil. Karakteristik utama asam Lewis adalah memiliki orbital kosong yang dapat mengakomodasi pasangan elektron, seperti yang terdapat pada senyawa boron trifluorida (BF<sub>3</sub>). Mekanisme kerja asam Lewis melibatkan tiga tahap utama: (1) pendekatan basa Lewis yang memiliki pasangan elektron bebas, (2) tumpang tindih orbital antara orbital kosong asam Lewis dengan orbital berisi elektron basa Lewis, dan (3) pembentukan ikatan koordinasi.

Dalam konteks katalisis, asam Lewis seperti asam borat (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) bekerja dengan mengaktivasi gugus karbonil melalui interaksi antara orbital p kosong pada atom boron dengan pasangan elektron bebas oksigen karbonil, sehingga meningkatkan elektrofilitas karbon karbonil. Keunggulan katalis

asam Lewis terletak pada kemampuannya memodifikasi lingkungan elektronik substrat tanpa mengubah pH sistem, serta menciptakan geometri transisi yang lebih terorganisir melalui pembentukan (Wang *et al.*, 2015). asam borat (asam Lewis) dalam reaksi vanilin dapat memperlambat laju reaksi secara signifikan karena beberapa mekanisme yang saling bertentangan. Pertama, meskipun HCl berperan dalam protonasi gugus karbonil vanilin yang meningkatkan elektrofilitasnya, asam borat yang bersifat sebagai asam Lewis lemah justru membentuk kompleks stabil dengan gugus hidroksil fenolik (-OH) vanilin melalui ikatan hidrogen.

Kompleksasi ini mengurangi ketersediaan gugus -OH yang seharusnya berperan dalam mendonor elektron ke cincin aromatik, sehingga menurunkan reaktivitas gugus karbonil. Kedua, adanya kompetisi antara HCl dan asam borat untuk berinteraksi dengan gugus karbonil vanilin menciptakan dua jalur reaksi paralel yang saling menghambat - dimana protonasi oleh HCl dan koordinasi oleh asam borat terjadi secara bersamaan tetapi dengan mekanisme yang berbeda. Ketiga, asam borat dapat membentuk senyawa borat ester dengan produk antara reaksi, yang bersifat stabil dan sulit terurai, sehingga memperpanjang waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kesetimbangan reaksi, menunjukkan bahwa penggunaan asam borat tunggal justru lebih efektif untuk reaksi vanilin dibandingkan kombinasi dengan HCl.

Berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh (Rahma dkk, 2020). Mereka mensintesis analog kurkumin dengan mereaksikan vanilin dan sikloheksanon menggunakan katalis HCl. Kemudian penelitian yang dilakukan oleh (Eryanti *et al.*, 2011). Menggunakan 0,01 mol siklopentanon, 0,02 mol turunan benzaldehid, dan 0,0055 mol barium hidroksida okrahidrat untuk mensintesis analog kurkumin dengan metode pemanasan menggunakan condenser refluks. Analisis hasil sintesis

dilakukan menggunakan KLT, FTIR, dan NMR. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa target berhasil disintesis dengan rendemen 53%.

Sintesis senyawa analog kurkumin 2,5-bis(3-metoksibenzilidin)-siklopentanon dapat dilakukan melalui kondensasi aldol antara siklopentanon dengan derivat benzaldehid menggunakan katalis asam. Dalam penelitian ini, digunakan kombinasi katalis HCl dan asam borat untuk meningkatkan efisiensi reaksi. Katalis asam borat dipilih karena sifatnya yang ramah lingkungan, sementara HCl digunakan untuk mempercepat proses kondensasi, sintesis ini menggunakan katalis HCl-Asam Borat yang diketahui dapat meningkatkan efisiensi reaksi kondensasi antara aldehid dan keton (Meiyanto, 2014). Penggunaan substituen yang berbeda dalam sintesis ini dapat mempengaruhi sifat kimia dan biologi dari produk akhir, sehingga penting untuk melakukan studi lebih lanjut mengenai pengaruh substituen tersebut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimanakah kondisi optimum untuk sintesis 2,5-dibenzilidensiklopentanon yang ditinjau hasil rendemen sintesis tersebut?
2. Bagaimanakah kondisi optimum untuk sintesis 2,5-bis-(4-hidroksi)-siklopentanon yang ditinjau dari hasil rendemen sintesis tersebut?
3. Bagaimana pengaruh gugus 4-hidroksi-3-metoksi terhadap sintesis 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) siklo pentanon ditinjau dari lama waktu reaksi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menentukan kondisi optimum sintesis senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon direaksikan dengan benzaldehida ditinjau dari persen hasil rendemen sintesis.

2. Menentukan kondisi optimum untuk sintesis senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) siklopentanon dari persen hasil rendemen.
3. Membandingkan lama waktu reaksi untuk sintesis senyawa 2,5-dibenziliden siklopentanon dan senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) siklopentanon.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Sintesis senyawa 2,5-dibenzilidensiklopentanon dapat dilakukan dengan mereaksikan siklopentanon dengan benzaldehid dengan katalis HCl dan Asam Borat.
2. Sintesis senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi)-siklopentanon dapat dapat dilakukan dengan mereaksikan siklopentanon dengan benzaldehid dengan katalis HCl dan Asam Borat.
3. Sintesis senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi)-siklopentanon membutuhkan waktu sintesis lebih lama dibandingkan dengan senyawa 2,5 dibenzilidin siklopentanon ditinjau dari sifat gugus 4-hidroksi-3-metoksi.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

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