

SINTESIS ANALOG KURKUMIN MONOKETON BERBAHAN DASAR SINAMALDEHIDA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI INHIBITOR ENZIM α -GLUKOSIDASE

THE SYNTHESIS OF CURCUMINE ANALOGUE MONOCETONE FROM CINAMALDEHYDE AND ITS ACTIVITY TEST AS α -GLUCOCYDE ENZYME INHIBITOR

Yunia Mardianis*, Chairil Anwar, Winarto Haryadi

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Gadjah Mada University

*email: yuniamardianis24@gmail.com

Abstrak

Telah dilakukan sintesis analog kurkumin monoketon sebagai senyawa target yang berbahan dasar sinamaldehida dan uji aktivitasnya sebagai inhibitor enzim α -glukosidase. Tahap sintesis melibatkan reaksi kondensasi aldol silang Claisen-Schmidt dengan variasi keton sehingga dihasilkan senyawa analog kurkumin monoketon. Pengujian aktivitas antidiabetes senyawa analog kurkumin dilakukan melalui inhibisi enzim α -glukosidase yang diisolasi dari beras lapuk (*Oryza sativa*). Tahapan awal penelitian ini yaitu analog kurkumin (2E,5E)-2,5-bis((E)-3-fenilalilidin) siklopentanon disintesis dengan mereaksikan sinamaldehyd dan monoketon siklopentanon dalam pelarut etanol. Sintesis tersebut dilakukan dalam kondisi basa KOH dengan pengadukan pada suhu 52 °C selama 50 menit. Senyawa hasil sintesis dianalisis strukturnya menggunakan FTIR, *direct inlet*-MS, ¹H- dan ¹³C-NMR. Tahap selanjutnya analog kurkumin hasil sintesis diuji aktivitasnya sebagai inhibitor enzim α -glukosidase. Hasil penelitian menunjukkan bahwa analog kurkumin monoketon hasil sintesis diperoleh rendemen sebesar 72,15%. Hasil berupa padatan berwarna kuning dengan titik leleh sebesar 196,20–200,10 °C. Hasil uji inhibisi terhadap enzim α -glukosidase mengindikasikan bahwa analog kurkumin memiliki aktivitas antidiabetik dan cukup berpotensi untuk menghambat enzim α -glukosidase dengan persentase inhibisi sebesar 70,71%.

Kata kunci: analog kurkumin monoketon, sinamaldehyd, α -glukosidase, antidiabetik

Abstract

The synthesis of curcumin analog monoketone as target compounds from cinnamaldehyde and inhibition assay against α -glucosidase enzyme had been performed. The stepwise of synthesis was performed by aldol condensation Claisen-Schmidt reaction and used ketone to give curcumin analog monoketone. The antidiabetic activity of curcumin analog was carried out by inhibition test against α -glucosidase enzyme isolated from rotten (*Oryza sativa*). The first step of synthesis (2E,5E)-2,5-bis((E)-3-phenylallylidene) cyclopentanone was started by reacting cinnamaldehyde and cyclopentanone as monoketone in etanol as solvent. The synthesis was carried out in base condition (KOH) by stirring at 52 °C for 50 minutes. The structures of product was identified by using FTIR, *direct inlet*-MS, ¹H- and ¹³C-NMR. Furthermore, the activity of curcumin analog was tested against with α -glucosidase enzyme inhibition. The results show that the curcumin analog was yielded in 72.15% as yellow solid. The melting point of curcumin analog was at 196.20–200.10 °C. The inhibition against α -glucosidase enzyme indicated that the curcumin analog was potential to inhibit α -glucosidase enzyme with the highest activity by giving inhibition percentage of about 70.71% at 2.5 mM.

Keywords: curcumin analogues monoketone, cinnamaldehyde, α -glucosidase, antidiabetic

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai penyakit kronik yang ditandai dengan peningkatan

kadar glukosa darah dan ketidaknormalan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein yang diakibatkan kelainan sekresi insulin [1]. Penyakit tersebut menduduki peringkat ketiga penyebab

kematian terbanyak di dunia [2]. Jumlah penderita DM diperkirakan akan meningkat, dimana jumlah tersebut didominasi oleh pasien penderita DM tipe 2 [3]. DM tipe 2 terjadi disebabkan gagalnya sel-sel sasaran insulin yang tidak mampu merespon insulin secara normal, selain itu gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa yang berlebihan, namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans [4]. Insulin berperan penting dalam pengendalian metabolisme sebab insulin disekresikan oleh sel-sel β Langerhans kemudian diinfusikan ke dalam hati melalui vena, selanjutnya didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah [5]. Efek kerja insulin membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya.

Upaya yang telah dilakukan dalam menangani penyakit DM tipe 2 yaitu perawatan farmakologis konvensional, namun memiliki keterbatasan karena efek samping berbahaya dan tingginya tingkat kegagalan. Langkah tepat dalam mengatasi resiko tersebut adalah menghambat kerja enzim α -glukosidase. Senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim α -glukosidase pada dinding usus halus. Enzim α -glukosidase berfungsi menghidrolisis oligosakarida. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat dan absorbsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa dalam darah pada penderita DM tipe 2 [6]. Obat oral golongan inhibitor α -glukosidase apabila dikonsumsi bersamaan dengan obat golongan sulfonilurea (insulin) mengakibatkan hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni [7].

Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan, saat ini telah banyak dilakukan penelitian dalam rangka mencari senyawa aktif analog inhibitor α -glukosidase yang memiliki efek samping rendah, berbasis bahan alam sebagai penemuan obat penyakit DM tipe 2 [8]. Salah satu bahan alam yang digunakan sebagai inhibitor α -glukosidase yaitu senyawa kurkumin yang banyak terkandung dalam tanaman *Curcuma longa* L. [9].

Senyawa analog kurkumin telah banyak disintesis guna memperbaiki profil farmakologi dari natural produknya. Analisis pendekatan diskoneksi terhadap senyawa analog kurkumin menunjukkan bahwa bahan dasar yang diperlukan dalam mensintesis analog kurkumin berupa turunan

benzaldehida dan keton. Turunan benzaldehida yang berupa sinamaldehida mempunyai potensi sebagai agen antidiabetik [10]. Konsumsi sinamaldehida mampu menurunkan secara signifikan kadar glukosa dalam plasma darah [11]. Senyawa kurkumin mampu menurunkan kadar glukosa dengan cara menghambat produksi enzim α -glukosidase yang berlebihan pada tubuh penderita DM [12].

Sintesis terhadap senyawa analog kurkumin telah berhasil dilakukan oleh Eryanti dkk [13] dari variasi turunan benzaldehid dan siklopentanon dengan kondisi basa dihasilkan rendemen sebesar 63–99%. Berdasarkan fakta-fakta tersebut maka dalam penelitian ini akan dilakukan sintesis analog kurkumin berbahan dasar sinamaldehida dengan keton berupa siklopentanon sehingga diperoleh analog kurkumin dalam bentuk monoketon. Penentuan aktivitas antidiabetik dari senyawa hasil sintesis tersebut akan dilakukan melalui inhibisi enzim α -glukosidase yang dihasilkan melalui proses isolasi dari beras lapuk

Metode Penelitian

Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini yaitu peralatan gelas dan plastik, satu set alat refluks, *magnetic stirrer*, *hot plate*, desikator vakum, timbangan elektronik (Libror EB-330, Shimadzu), penyaring Buchner, mikropipet, pH meter, *ependorf*, inkubator (Mettler, Jerman), bejana pengembang (*chamber glass*) dan lampu UV ($\lambda = 254$ nm dan 366 nm).

Instrumen yang digunakan dalam karakterisasi hasil sintesis meliputi alat penentu titik leleh (*Electrothermal-9100*), spektrometer FTIR (Prestige-21, Shimadzu), *direct inlet-MS*, (MS tipe 5973 dan Shimadzu QP 2010S), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) dan $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz), JEOL JNM ECA 500 menggunakan standar internal TMS dan pelarut DMSO dan CD_3OD . Spektrofotometer UV-Visible.

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah pro analisis (p.a) produksi Merck meliputi sinamaldehida, siklopentanon, etanol, diklorometana, metanol, kloroform, etil asetat, n-heksana, natrium karbonat (Na_2CO_3), *p*-nitrofenil α -D-glukopiranosida (*pNPG*), *quercetin*, dan larutan buffer fosfat (PBS). Kalium hidroksida (KOH), plat KLT alumina silika

gel 60 F-254, dan pH indikator universal produksi Sigma Aldrich, serta kertas saring No. 42 produksi Whatman.

Prosedur Penelitian

A. Sintesis senyawa analog kurkumin

Sintesis analog kurkumin ini mengadopsi metode Yuan dkk. [14] dengan sedikit modifikasi. Mula-mula 15,4 mmol sinamaldehida direaksikan dengan 7 mmol siklopentanon, ditambahkan 10 mL etanol. Larutan diaduk pada temperatur ruang selama 20 menit. Sebanyak 2 mL KOH 5% ditambahkan tetes demi tetes. Kemudian campuran tersebut kembali diaduk pada temperatur 52 °C selama 50 menit. Reaksi dihentikan ketika sudah terbentuk endapan kuning. Endapan didinginkan pada temperatur ruang dan disaring. Endapan dicuci dengan akuades dingin dan dikeringkan. Selanjutnya senyawa hasil sintesis dikarakterisasi dengan KLT, FTIR, *direct inlet*-MS, ¹H- dan ¹³C-NMR.

B. Pengujian aktivitas inhibisi dari enzim α -glukosidase terhadap senyawa analog kurkumin hasil sintesis

Larutan enzim diencerkan sebanyak 5 kali dengan buffer fosfat pH 4,50. Campuran tersebut terdiri dari 100 μ L larutan sampel dalam etanol, 500 μ L buffer fosfat 67 mM pH 6,80, dan 200 μ L larutan enzim. Larutan sampel senyawa analog kurkumin hasil sintesis tersebut dibuat dengan variasi konsentrasi sebesar 2,50 mM; 5 mM; 7,50 mM; 10 mM; dan 12,50 mM. Campuran diinkubasi pada suhu 37 °C selama 15 menit. Sebanyak 500 μ L *p*NPG 3,126 mM ditambahkan sebagai substrat kemudian diinkubasi kembali selama 20 menit. Reaksi enzim dihentikan dengan penambahan 8 mL Na₂CO₃ 100 mM. Campuran diukur serapannya pada panjang gelombang 400 nm. Persen inhibisi ditentukan sesuai dengan persamaan berikut:

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{blanko}}) - (A_{S_1} - A_{S_0})}{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{blanko}})} \times 100\%$$

Keterangan:

A_{kontrol} = serapan dari sistem yang mengandung enzim tanpa sampel

A_{blanko} = serapan dari sistem tanpa enzim dan tanpa sampel

A_{S_0} = serapan dari sistem yang mengandung sampel tanpa enzim

A_{S_1} = serapan dari sistem yang mengandung sampel dan enzim

C. Pengujian aktivitas inhibisi dari enzim α -glukosidase terhadap senyawa *quercetin*

Prosedur dalam pengujian aktivitas senyawa *quercetin* yang digunakan ini sesuai prosedur diatas, hanya pada prosedur ini dilakukan penggantian senyawa sampel berupa senyawa *quercetin*. Larutan senyawa *quercetin* tersebut dibuat dengan variasi konsentrasi sebesar 2,5 mM; 5 mM; 7,5 mM; 10 mM; dan 12,5 mM. Selanjutnya penentuan persentase inhibisi dirumuskan sebagai berikut:

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{blanko}}) - (A_{Q_1} - A_{Q_0})}{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{blanko}})} \times 100\%$$

Keterangan:

A_{Q_0} = serapan dari sistem yang mengandung *quercetin* tanpa enzim

A_{Q_1} = serapan dari sistem yang mengandung *quercetin* dan enzim

Hasil dan Pembahasan

Sintesis Analog Kurkumin Monoketon [(1E,3E,6E,8E)-1,9-difenil-1,3,6,8-nanotetraen-5-on]

Sintesis analog kurkumin monoketon dilakukan melalui reaksi kondensasi aldol silang Claisen-Schmidt. Metode ini menggunakan KOH sebagai basa yang akan mengambil H _{α} dari ketonnya. Reaksi tersebut melibatkan penggunaan senyawa aldehida aromatik maupun aril keton sebagai reaktannya. Ion enolat yang terlibat dari senyawa keton bertindak sebagai nukleofil dan selanjutnya menyerang karbon karbonil senyawa aldehida aromatik sehingga dihasilkan senyawa β -hidroksi keton. Senyawa tersebut dapat mengalami dehidrasi lebih lanjut sehingga dihasilkan senyawa α,β -keton tak jenuh [15].

Senyawa analog kurkumin monoketon mereaksikan sinamaldehida dan siklopentanon. Hasil yang diperoleh dari sintesis tersebut berupa padatan berwarna kuning kunyit yang memiliki titik leleh 196,20–200,10 °C. Senyawa tersebut diperoleh seberat 1,58 g dengan rendemen sebesar 72,15%. Senyawa B menunjukkan pemisahan yang baik dalam pengujian KLT dengan campuran eluen berupa n-heksana : diklorometana = 9:1 menghasilkan bercak noda tunggal dengan nilai R_f=0,47. Nilai R_f tersebut berbeda jika dibandingkan terhadap senyawa awal, sehingga dapat dinyatakan bahwa senyawa hasil sintesis yang terbentuk merupakan senyawa baru yang berbeda dengan senyawa awal. Pemisahan yang baik dalam menentukan kemurnian senyawa hasil sintesis menggunakan KLT yaitu apabila dihasilkan

bercak noda tunggal, tidak berekor, dan memiliki nilai Rf berkisar antara 0,20–0,80.

Hasil pengujian FTIR menunjukkan beberapa gugus fungsi dalam senyawa produk, diantaranya serapan berintensitas tajam muncul pada bilangan gelombang 1528 cm^{-1} sebagai adanya C=C aromatik. Pernyataan tersebut diperjelas dengan adanya puncak pada bilangan gelombang 3024 cm^{-1} yang merupakan serapan khas dari $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ aromatik. Serapan berintensitas sedang berasal dari gugus CH_2 yang terdapat dalam siklopentanon muncul pada daerah 2932 cm^{-1} . Puncak berintensitas sedang muncul pada bilangan gelombang 1705 cm^{-1} merupakan gugus C=O keton. Menurut Pavia dkk. [16] serapan karbonil keton normal muncul pada daerah 1715 cm^{-1} dengan intensitas kuat dan tajam. Perbedaan serapan karbonil yang dimiliki senyawa produk tersebut terjadi karena terikatnya ikatan rangkap yang saling terkonjugasi dengan gugus karbonilnya sehingga menyebabkan efek resonansi. Hilangnya puncak-puncak pada daerah 2700–2820 cm^{-1} yang merupakan serapan dari gugus karbonil aldehida (bahan awal berupa sinamaldehida) ini dapat mengindikasikan bahwa gugus karbonil baru yang terbentuk merupakan keton. Serapan yang melebar pada daerah 3448 cm^{-1} dimungkinkan berasal dari gugus OH air pelarut KBr.

Karakterisasi dilanjutkan dengan menggunakan spektrometer massa *direct inlet*. Tujuan dari dilakukannya analisis tersebut untuk mengetahui massa molekul senyawa hasil sintesis. Senyawa produk memberikan kromatogram yang bukan merupakan kromatogram hasil pemisahan kromatografi gas, melainkan pada analisis ini sampel senyawa produk dimasukkan secara langsung ke dalam spektrometer massa. Berdasarkan analisis *direct inlet-MS* maka senyawa analog kurkumin menghasilkan satu puncak pada waktu retensi (t_R) 27,96 menit.

Usulan pola fragmentasi yang disajikan pada Gambar 2 senyawa analog kurkumin monoketon dengan berat molekul 312 ditembak elektron menjadi ion molekular (M^+) dengan $m/z=312$ sekaligus sebagai *base peak* kemudian dihasilkan 5 buah fragmen antara lain fragmen $m/z=235$ akibat lepasnya radikal benzena, sebaliknya terbentuknya fragmen $m/z=77$ akibat pelepasan radikal aril. Fragmen $m/z=221$ terbentuk akibat dari terlepasnya toluena radikal, sedangkan fragmen $m/z=91$ dan fragmen $m/z=115$ dihasilkan dari pelepasan radikal aril.

Kebenaran struktur senyawa analog kurkumin monoketon dibuktikan lebih lanjut menggunakan

analisis $^1\text{H-}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$. Spektra $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan terdapat 7 jenis proton dengan masing-masing lingkungan yang berbeda. Jumlah proton tersebut telah sesuai dengan integrasinya. Pelarut untuk senyawa analog kurkumin A yang digunakan dalam pengujian $^1\text{H-NMR}$ berupa DMSO *terdeuterium*. Puncak 2 dan 3 dengan kenampakan *doublet* muncul pada pergeseran kimia $\delta=7,09$ dan $7,12$ ppm diperkirakan keduanya saling bertumpuk, dimana kedua puncak tersebut merupakan serapan dari proton yang berasal dari rantai alkena. Puncak 7 muncul dengan kenampakan *doublet* pada daerah *downfield* $\delta=7,64$ ppm sebagai akibat dari lingkungan proton yang terikat cincin aromatis dan letaknya sangat dekat dengan gugus penarik elektron dari karbonil, sehingga menyebabkan proton tersebut sangat tidak terlindungi [17].

Struktur kimia dari senyawa analog kurkumin monoketon dikonfirmasi lebih lanjut dengan $^{13}\text{C-NMR}$ sehingga diperoleh hasil bahwa terdapat 10 jenis karbon dengan lingkungan berbeda. Pelarut dalam pengujian $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa hasil sintesis yaitu berupa kloroform. Berdasarkan analisis spektra $^{13}\text{C-NMR}$, pada pergeseran kimia $\delta=141,59$ ppm teramati karbon yang merupakan serapan dari gugus alkena puncak 9. Pergeseran karbon alkena tersebut berada pada daerah *downfield* yang disebabkan letaknya berdekatan dengan oksigen, sehingga dapat dipastikan bahwa puncak 10 yang mengalami *deshielding* merupakan serapan gugus keton (C=O).

Berdasarkan hasil analisis menggunakan KLT, titik leleh, FTIR, *direct inlet-MS*, $^1\text{H-}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ maka dapat diduga bahwa senyawa analog kurkumin monoketon telah berhasil disintesis. Adapun mekanisme reaksi pembentukan senyawa analog kurkumin tersebut sesuai dengan skema yang disajikan pada Gambar 1. Pada reaksi kondensasi aldol tersebut diawali dengan proses pembentukan enolat pada senyawa keton yang berupa aseton.

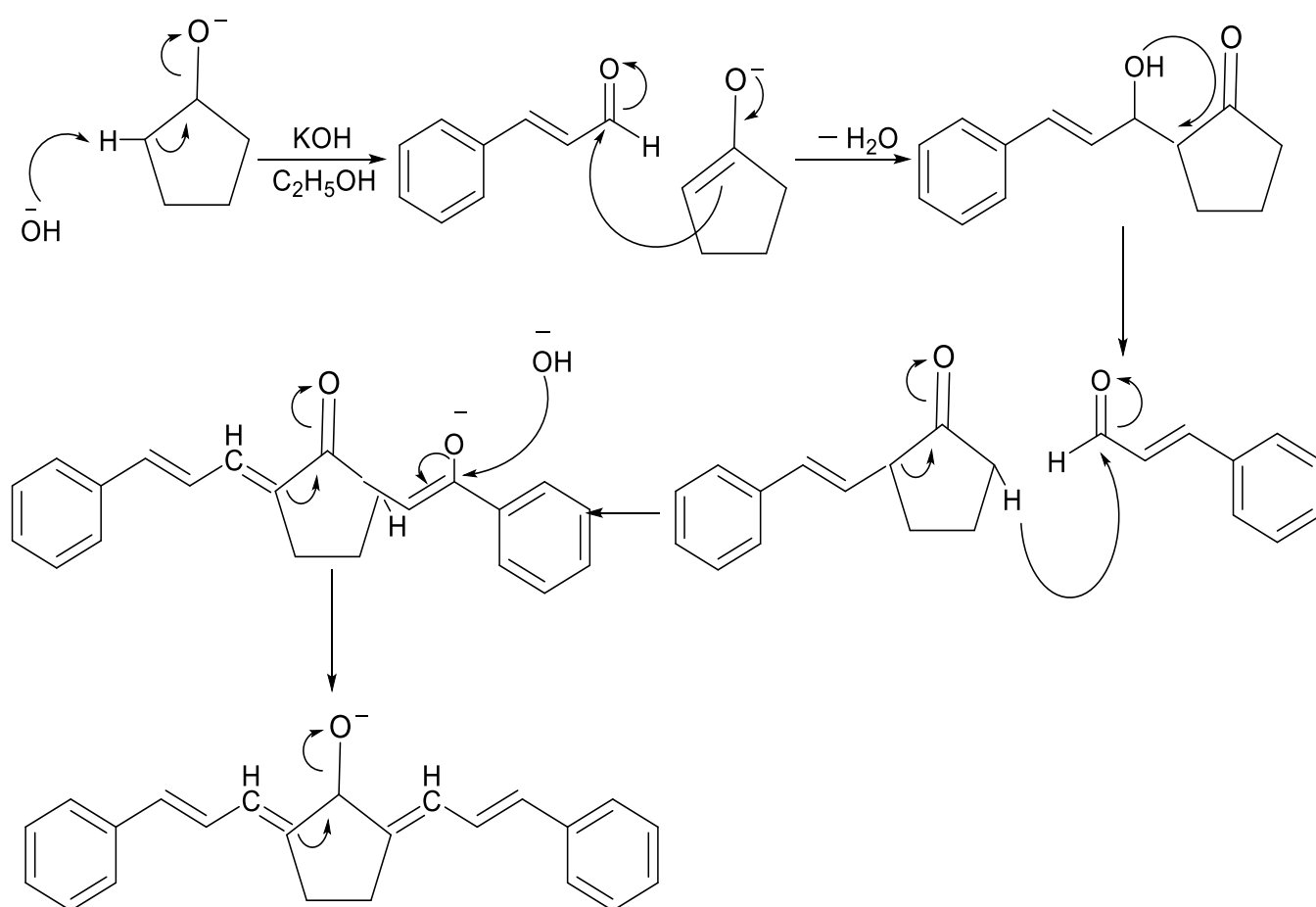
Katalis basa KOH akan menyerang H_α pada siklopentanon yang disebabkan adanya efek induksi oleh gugus penarik elektron (CH_2) aseton sehingga mengakibatkan ikatan C–H melemah. Karbonil menjadi bermuatan positif dan H_α akan semakin mudah dilepaskan. Selanjutnya ion enolat yang bertindak sebagai nukleofil akan menyerang sinamaldehida sebagai elektrofil dan proses tersebut berlanjut pada pelepasan molekul H_2O yang dikenal sebagai peristiwa dehidrasi

Tabel 1. Data hasil sintesis dan analisis spektra FTIR

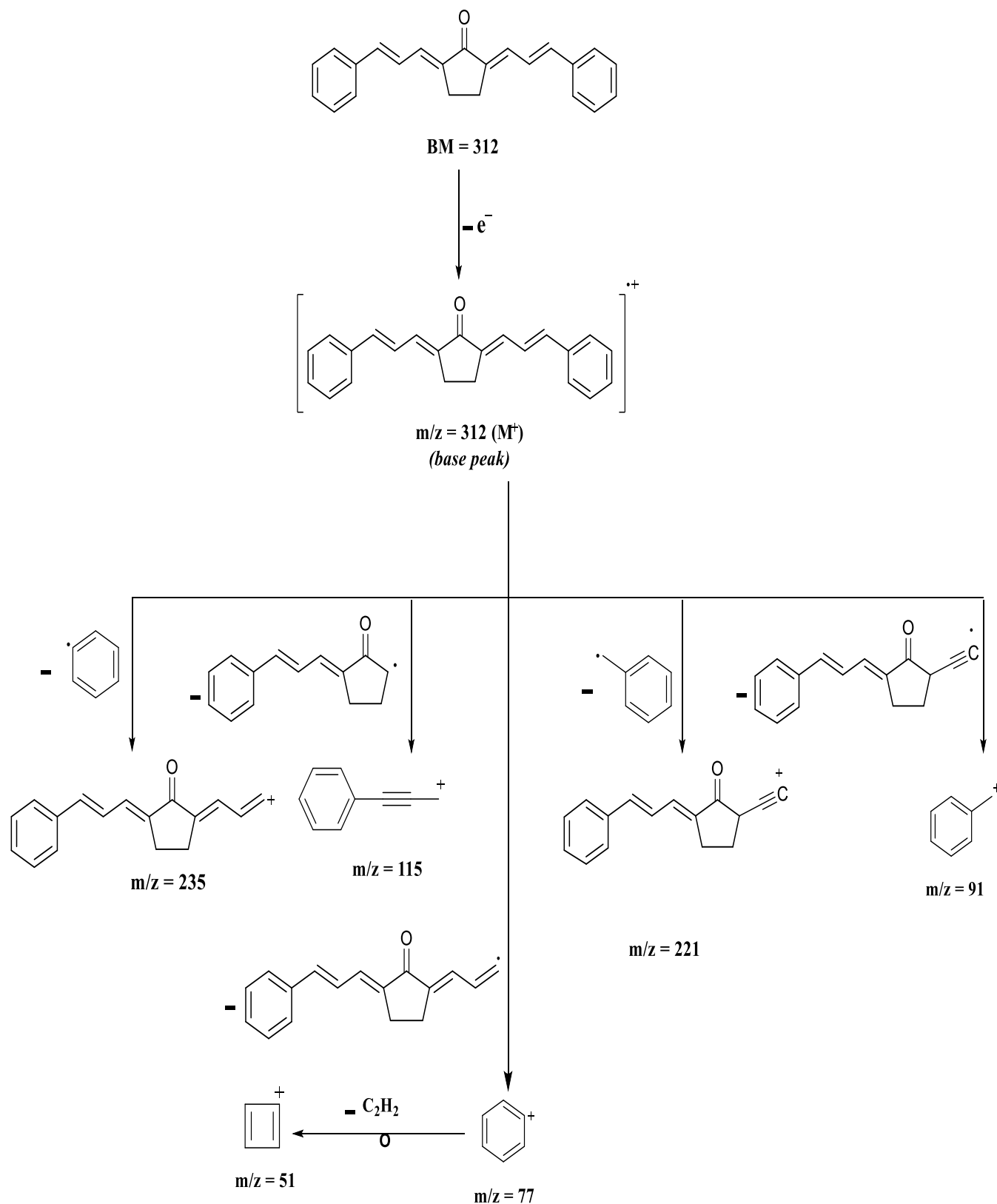
Identitas Senyawa	Rendemen (%)	Titik Leleh (°C)	Rf	Spektra FTIR
Analog Kurkumin Monoketon	72,15	196,20–200,10	0,47	3024 (C _{sp} ² -H aromatik), 2932 (-CH ₂ -), 1705 (C=O), 1659 (C=C alkena), 1582 (C=C aromatik), 1289 (=C-H vinil)

Tabel 2. Data hasil analisis spektra ¹H dan ¹³C-NMR

Identitas Senyawa	Spektra	
	δ ¹ H-NMR (ppm)	δ ¹³ C-NMR (ppm)
Analog Kurkumin Monoketon	2,92 (s); 7,09 (d); 7,12 (d, J=12,10 Hz); 7,16 (d, J=12,10 Hz); 7,34 (t, J=7,15 Hz); 7,40 (t, J=7,15 Hz); 7,64 (d) Hz	24,10; 124,88; 127,40; 128,99; 129,21; 133,04; 136,69; 139,97; 141,59; 195,30



Gambar 1. Mekanisme reaksi kondensasi aldol silang Claisen-Schmidt dari senyawa hasil sintesis



Gambar 2. Pola fragmentasi senyawa analog kurkumin monoketon berdasarkan analisis *direct inlet*—MS

Uji Inhibisi Enzim α -Glukosidase terhadap Analog Kurkumin Monoketon

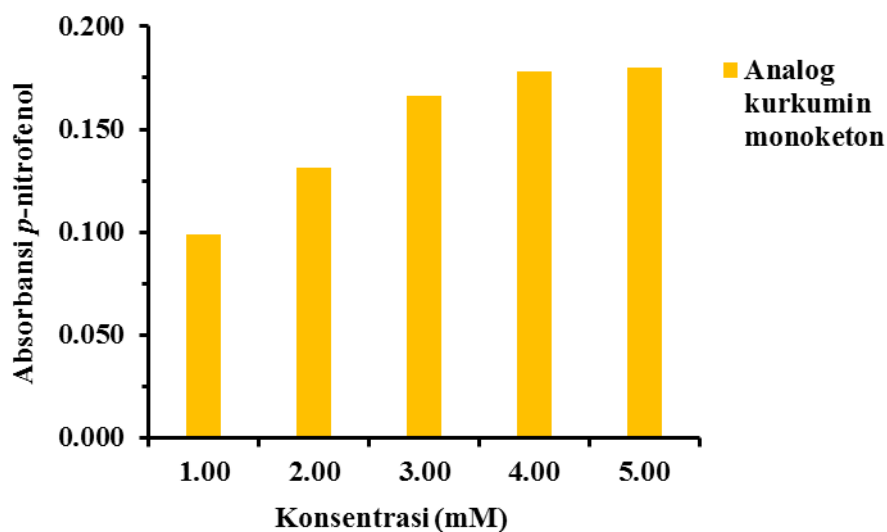
Pengujian aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase dapat diamati dari menurunnya serapan pada $\lambda=400$ nm yang menunjukkan serapan dari *p*-nitrofenol yang terbentuk. Substrat yang digunakan sama seperti langkah sebelumnya yaitu *p*NPG. Enzim α -glukosidase akan memberikan aktivitas dalam bentuk terhidrolisisnya substrat menjadi *p*-nitrofenol dan glukosa. Variasi konsentrasi dalam pengujian aktivitas senyawa analog kurkumin A-C dan *quercetin* pada penelitian ini antara lain 2,50; 5,00; 7,50; 10,00; dan 12,50 mM. Uji aktivitas inhibisi enzim α -glukosidase ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas dari senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis yang berfungsi sebagai inhibitor. Semakin besar efek inhibisi dari senyawa inhibitor analog kurkumin maka absorbansi dari *p*-nitrofenol yang terbaca justru akan semakin kecil.

Besarnya serapan *p*-nitrofenol dari senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan Gambar 3 maka dapat

terlihat dengan jelas bahwa analog kurkumin monoketon berupa siklopentanon memiliki serapan absorbansi yang meningkat seiring dengan kenaikan konsentrasinya. Senyawa analog kurkumin dengan konsentrasi rendah sudah mampu menghambat enzim α -glukosidase yang ditandai dengan nilai absorbansi *p*-nitrofenol yang semakin kecil. Hal tersebut mengindikasikan bahwa *p*-nitrofenol yang dihasilkan berkurang atau sedikit. Pernyataan tersebut dalam faktanya telah sesuai dengan beberapa penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya. Du dkk. [18] yang memberikan kesimpulan dalam penelitiannya bahwa senyawa analog kurkumin yang berbahan dasar siklopentanon memiliki aktivitas yang lebih tinggi. Yuan dkk. [14] telah berhasil mensintesis analog kurkumin yang hasilnya menunjukkan bahwa senyawa analog kurkumin monoketon yang berupa siklopentanon mempunyai efek inhibisi terhadap enzim 11β -hidroksisteroid dehidrogenase yang lebih baik dibandingkan analog kurkumin yang berupa sikloheksanon.

Tabel 3. Data absorbansi serapan *p*-nitrofenol senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis yang diukur pada $\lambda=400$ nm

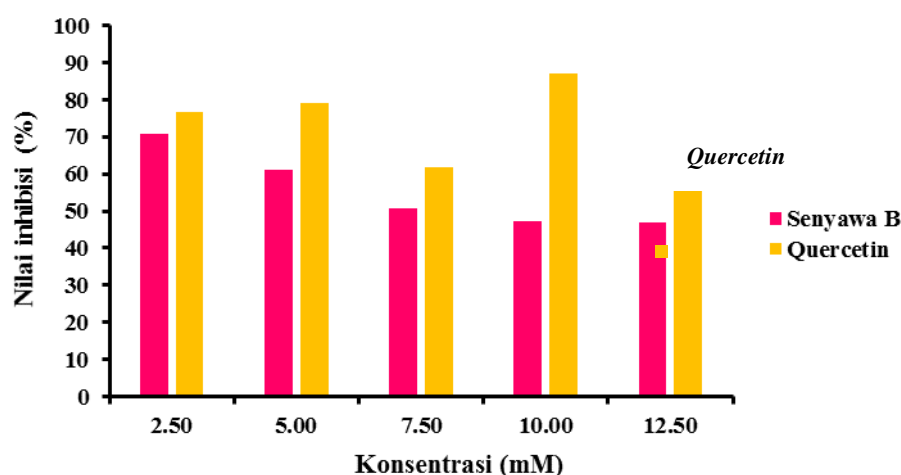
Konsentrasi (mM)	Absorbansi senyawa analog kurkumin monoketon
2,50	0,099
5,00	0,131
7,50	0,166
10,00	0,178
12,50	0,180



Gambar 3. Diagram absorbansi serapan *p*-nitrofenol dari senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis yang diukur pada $\lambda= 400$ nm

Tabel 4. Persentase inhibisi senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis dan *quercetin*

Konsentrasi (mM)	Nilai inhibisi (%)	
	Senyawa analog kurkumin	Senyawa <i>quercetin</i>
2,50	0,126	2,50
5,00	0,136	5,00
7,50	0,137	7,50
10,00	0,395	10,00
12,50	0,399	12,50

**Gambar 4.** Diagram persentase inhibisi senyawa B dan *quercetin***Gambar 6.** Pola fragmentasi senyawa 4-metoksikalkon**Gambar 7.** Pola fragmentasi 1

Tahapan berikutnya yaitu pengujian aktivitas terhadap senyawa *quercetin* sebagai kontrol positif. *Quercetin* merupakan salah satu golongan senyawa flavonoid yang memiliki kemampuan dalam menghambat enzim α -glukosidase lebih baik jika dibandingkan terhadap senyawa inhibitor α -glukosidase lainnya seperti akarbosa dan mligitol [19]. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa *quercetin* mampu meningkatkan kinerja insulin dalam menginduksi streptozin diabetes sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah [20]. Hal tersebut disebabkan karena adanya aktivitasnya sebagai anti oksidan. Annapurna dkk. [21] dalam penelitiannya menyatakan bahwa senyawa yang memiliki aktivitas sebagai anti oksidan maka senyawa tersebut dapat bertindak sebagai antidiabetik karena kemampuannya sebagai anti hiperglikemia pada anti oksidan dapat

meningkatkan tekanan oksidatif pada patologi diabetes melitus.

Nilai persentase inhibisi merupakan suatu parameter penting dalam pengujian aktivitas biologi dari senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis dalam perannya sebagai inhibitor enzim α -glukosidase. Semakin tinggi nilai persentase inhibisi dari suatu senyawa maka semakin baik aktivitas dari senyawa tersebut sebagai inhibitor. Hasil pengujian aktivitas senyawa analog kurkumin monoketon serta *quercetin* sebagai kontrol positif dalam menghambat enzim α -glukosidase, maka Tabel 4 dan Gambar 4 menunjukkan bahwa senyawa analog kurkumin monoketon yang berbahan dasar sinamaldehyda dan siklopentanon memberikan aktivitas terbaiknya pada konsentrasi 2,50 mM dengan persentase inhibisi sebesar 70,71%. Nilai

tersebut masih dibawah nilai persentase inhibisi tertinggi yang ditunjukkan senyawa *quercetin* pada konsentrasi 10,00 mM. Dapat disimpulkan bahwa senyawa analog kurkumin monoketon berbahan sinamaldehida dan siklopentanon memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim α -glukosidase, namun aktivitasnya tidak sebaik dengan kontrol positifnya (*quercetin*).

Simpulan

Semakin besar konsentrasi senyawa inhibitor (analog kurkumin monoketon hasil sintesis) menunjukkan semakin kecilnya nilai persentase inhibisi yang diperoleh. Kemampuan senyawa analog kurkumin hasil sintesis pada konsentrasi rendah justru lebih efektif dalam menginhibisi enzim α -glukosidase jika dibandingkan pada konsentrasi yang lebih tinggi. Hal tersebut diduga pada konsentrasi rendah inhibitor (senyawa analog kurkumin monoketon hasil sintesis) telah mampu terikat lebih stabil pada sisi aktif enzim dan produk *p*-nitrofenolnya tidak segera terbentuk karena jumlah kompleks enzim substrat dapat dikurangi, sedangkan pada penambahan konsentrasi inhibitor justru menurunkan persentase inhibisi terhadap enzim α -glukosidase

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu kelancaran penelitian ini.

Pustaka

- [1] Wells, G.B., Dipiro, J.T., Schwinghammer, T.L., and Dipiro, C.V., 2009, *Pharmacotherapy Handbook*, 7th Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., New York
- [2] Guo, L.P., Jiang, T.F., Lv, Z.H., and Wang, Y.H., 2010, Screening α -Glucosidase Inhibitors from Traditional Chinese Drugs by Capillary Electrophoresis with Electrophoretically Mediated Microanalysis, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 53, 1250–1253
- [3] Lam, S., Chen, J., Kang, C., and Lee, S., (2008), α -Glucosidase Inhibitors from The Seeds of *Syagrus romanzoffiana*, *J. Phytochem.*, 69, 1173–1178
- [4] Mayfield, J., 1998, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria, *Am. Fam. Physician*, 58, 1355–1362
- [5] Herfindal, E.T. and Gourley, D.R., 2000, *Textbook of Therapeutics, Drug, and Disease Management*, 7th edition, Baltimore, Maryland, 377–406
- [6] Shinde, J., Taldone, T., Barlette, M., Kunaparaju, N., Bo, H., and Kumar, S., 2008, α -Glucosidase Inhibitory Activity of *Syzygium cumini*, Skeels Seed Kernel In Vitro and in Goto-Kakizaki (GK) Rats, *J. Chem. Educ.*, 343, 1278–1281
- [7] Nampoothiri, S.V., Prathapan, A., Cherian L. O., Raghu, K.G., Venugovalan, V.V., and Sundaresan, A., 2011, In Vitro Antioxidant and Inhibitory Potential of *Terminalia bellerica* and *Emblica officinalis* Fruits Against Oxidation and Enzymes Linked to Type 2 Diabetes, *Food Chem. Toxicol.*, 49, 125-131
- [8] Ren, S., Duoduo, X., Zhi, P., Yang, G., Zhengu, J., and Qipin, G., 2011, Two Flavonone Compounds from Litchi (*Litchi chinensis* Sonn), Seeds, One Previously Unreported, and Appraisal of Their α -Glucosidase Inhibitory Activities, *Food Chem.*, 127, 1760–1763
- [9] Lee, S.L., Huang, W.J., Lin, W.W., Lee, S.S., and Chen, C.H., 2005, Preparation and Anti-Inflammatory Activities of Diarylheptanoid and Diarylheptylamine Analogs, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 1643–1675
- [10] Babu, P.S., Prabuseenivasan, S., and Ignacimuthu, S., 2007, Cinnamaldehyde—A potential antidiabetic agent, *J. Phytomed.*, 14 (1), 15–22
- [11] Allen, R. W., Schwartzman, E., Baker, W. L., Coleman, C. I., and Phung, O. J., 2013, Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Fam. Med.*, 11 (5), 452–459
- [12] Lekshmi, P.C., Arimboor, R., Indulekha, P.S., and Menon, A.N., 2012, Turmeric (*Curcuma longa* L.) Volatile Oil Inhibits Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes, *J. Food Sci. Nutr.*, 63 (7), 832-834
- [13] Eryanti, Y., Narulita, Y., Hendra, R., Yuharmen, Syahri, J., and Zamri, A., 2011,

- Synthesizing Derivatives from Cyclopentanone Analogue Curcumin and Their Toxic, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities, *Makara Sains*, 15 (2), 117-123
- [14] Yuan, X., Li, H., Bai, H., Su, Z., Xiang, Q., Wang, C., Zhao, B., Zhang, Q., Chu, Y., and Huang, Y., 2014, Synthesis of Novel Curcumin Analogues for Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 with Anti-Diabetic Properties, *Eur. J. Med. Chem.*, 77, 223-230
- [15] Bruice, P.Y., 2007, *Organic Chemistry*, 5th edition, New York.
- [16] Pavia, D.L., Lampman, G.M., and Kriz, G.S., 2001. *Introduction to Spectroscopy*, Brooks/Cole Thomson Learning, New York
- [17] Supratman, U., 2010, *Elusidasi Struktur Senyawa Organik*, Widya Padjadjaran, Bandung
- [18] Du, Z., Liu R., Shao, W., Mao, X., Ma, L., Gu, L., Huang, Z., and Chan, A.S.C., 2006, α -Glucosidase Inhibition of Natural Curcuminoids and Curcumin Analogs, *Eur. J. Med. Chem.*, 41(2), 213-218
- [19] Kumar, S., Narwal, S., Kumar, V., and Prakash, O., 2011, α -Glucosidase Inhibitors from Plants: A Natural Approach to Treat Diabets. *Pharmacol. Rev.*, 20
- [20] Vessal, M., Hemati, M., and Vasei, M., 2003, Antidiabetic Effect of Quercetin in Streptozin Induced Diabetic Rats, *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*, 135, 357-364
- [21] Annapurna, H.V., Apoorva, B., Ravichandran, N., Arun K.P., Brindha, P., and Swaminathan, S., 2013, Isolation and in Silico Evaluation of Antidibetic Molecules of *Cynodon dactylon* (L.), *J. Mol. Graph Modell*, 39, 87-97