

**SINTESIS ANALOG KURKUMIN
2,6-BIS-((E)-4-HIDROKSI-3-METOKSI BENZILIDIN)-SIKLOHEKSA-1-ON
BERBAHAN DASAR VANILIN DENGAN KATALIS HCl**

***THE SYNTHESIS OF CURCUMINE ANALOGUE
2,6-BIS-((E)-4-HIDROKSI-3-METOKSI BENZILIDIN)-SIKLOHEKSA-1-ON
FROM VANILIN WITH HYDROCHLORIDE ACID CATALYST***

Rahma Diyan Martha¹, Tutik Dwi Wahyuningsih², dan Chairil Anwar²

¹STIKES Karya Putra Bangsa Tulungagung

²Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Gadjah Mada

¹Jl. Tulungagung-Blitar KM 4, Sumbergempol-Tulungagung Jawa Timur

email: rahma100291@gmail.com

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk memodifikasi gugus β -diketon sehingga dapat meningkatkan stabilitas dari analog kurkumin. Material yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kualitas pro analisis dari Merck yang meliputi vanilin, asam asetat glacial p.a, KBrO₃, HBr 47%, Na₂SO₃.7H₂O, HCl, etanol p.a, aquades, keton (sikloheksanon). Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sintesis senyawa analog kurkumin berbahan dasar vanillin sebagai sumber benzaldehida dan sikloheksanon sebagai sumber keton dengan katalis asam (HCl). Bahan penelitian kemudian dianalisis dengan KLT dan instrumentasi FTIR, direct-MS, ¹H NMR dan ¹³C NMR. Dari hasil analisis titik leleh, KLT, FTIR, direct-MS, ¹H- dan ¹³C-NMR, bahwa senyawa target telah terbentuk berupa padatan warna kuning kehijauan, memiliki titik leleh 210-212 °C dan rendemen 53,00% serta hasil KLT terdapat spot baru yang berfluorosensi. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa senyawa analog kurkumin (2,6-bis-((E)-4-hidroksi-3-metoksi benzilidin)-sikloheksa-1-on) dapat disintesis melalui kondensasi aldol menggunakan starting material vanilin sebagai sumber benzaldehida dan sikloheksanon sebagai sumber keton dengan katalis asam (HCl).

Kata kunci: *sintesis analog, kurkumin, vanilin, katalis HCl*

Abstract

This study was aimed at modifying the β -diaceton group so that it could increase the stability of the curcumin analog. The materials used in this study have pro-analysis qualities from Merck which include vanillin, p.a glacial acetic acid, KBrO₃, HBr 47%, Na₂SO₃.7H₂O, HCl, ethanol p.a, aquadest, ketones (cyclohexanone). The method used in this research was the synthesis of a curcumin analog compound made from vanillin as a source of benzaldehyde and cyclohexanone as a source of ketones with an acid catalyst (HCl). The research materials were analyzed using TLC and FTIR instrumentation, direct-MS, ¹H NMR, and ¹³C NMR. From the analysis of melting point, TLC, FTIR, direct-MS, ¹H- and ¹³C-NMR, that the target compound has been formed in the form of a greenish-yellow solid, has a melting point of 210-212 °C and a yield of 53.00% and the results of TLC are new fluorescent spot. Thus, it can be concluded that the curcumin analog compound (2,6-bis - ((E) -4-hydroxy-3-methoxy benzyldiene) -cyclohexane-1-on) can be synthesized through aldol condensation using vanillin as a source of benzaldehyde and cyclohexanone. as a source of ketones with an acid catalyst (HCl).

Keywords: *analog synthesis, curcumin, vanillin, HCl*

PENDAHULUAN

Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang terdapat dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa* Linn) atau turmeric (*Zingiberaceae*) dengan aktivitas biologi sebagai antioksidan, antiinflamasi, kemopreventif dan kemoterapi (Chattopadhyay, Biswas, Bandyopadhyay, & Banerjee, 2014). Di India, Cina, dan negara-negara Asia Tenggara seperti Indonesia, memanfaatkan zat warna kuning dari kurkuma sebagai bahan tambahan makanan, bumbu, maupun obat-obatan, yang tidak berakibat toksik (Meiyanto *et al.*, 2014). *Curcuma longa* Linn telah direkomendasikan sebagai obat tradisional Cina untuk mengobati komplikasi diabetik (Liang, Yuan, Xi, & Zhou, 2009). Suatu senyawa yang mempunyai aktivitas luas akan menimbulkan efek yang tidak spesifik. Oleh karena itu, dilakukan modifikasi struktur kurkumin melalui sintesis. Sintesis dan modifikasi terhadap struktur kurkumin dapat dilakukan dengan mengubah gugus-gugus pada rantai samping dari inti aromatik ataupun pada rantai tengahnya.

Berdasar penelitian sebelumnya modifikasi pada gugus β diketon menjadi suatu analog monoketon siklopentanon pada Pentagamavunon-0 [2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-siklopentanon] yang dikenal dengan PGV-0 menunjukkan aktivitas farmakologi yang lebih baik dari kurkumin (Da'i, Wulandari, & Utami, 2003). Senyawa

analog kurkumin merupakan senyawa α,β tak jenuh yang dapat dihasilkan dari mekanisme dehidrasi suatu β hidroksi karbonil melalui reaksi kondensasi aldol dengan menggunakan katalis basa maupun asam. Penggunaan katalis asam secara umum menghasilkan tingkat rendemen yang lebih memuaskan dibanding penggunaan katalis basa meskipun kurang reaktif (Fessenden & Fessenden, 1999).

Berdasarkan pada penelitian terdahulu yaitu Da'i dkk. (2003) dan pustaka pendukung tersebut dapat dikembangkan sintesis analog kurkumin 2,6-bis-((*E*)-4-hidroksi-3-metoksi benzilidin)-sikloheksa-1-on berbahan dasar vanillin sebagai sumber benzaldehida dan sikloheksanon sebagai sumber keton dengan katalis asam (HCl) untuk mendapatkan senyawa analog kurkumin yang lebih stabil. Sejumlah senyawa analog kurkumin dengan struktur yang lebih stabil dan sifat farmakokinetik yang baik telah banyak disintesis (Liang *et al.*, 2008). Analog kurkumin monoketon menunjukkan sifat anti bakteri dan anti inflamasi yang lebih baik. Senyawa ini secara signifikan menurunkan derajat dan kecepatan metabolisme dari kurkuminoid sehingga memiliki sifat farmakokinetik yang jauh lebih baik dibandingkan dengan kurkumin (Liang *et al.*, 2008). Filtrat kemudian dikristalisasi menggunakan etanol-akuades dan dicuci dengan air panas hingga netral. Produk dikeringkan dalam desikator vakum dan dianalisis

menggunakan *Fourier Transform-Infra Red* (FT-IR), *Chromatography Gas-Spectrometer Massa* (GC-MS), *proton and Carbon Nuclear Magnetic Resonance* (¹H-NMR dan ¹³C-NMR) (Matsjeh, Swasono, Anwar, Solikhah, & Lestari, 2017).

Fokus penelitian ini adalah sintesis turunan kurkumin menggunakan bahan dasar vanillin dan sikloheksanon dengan katalis asam klorida. Karakterisasi dilakukan menggunakan kromatografi lapis tipis, GC-MS dan H-NMR.

METODE PENELITIAN

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kualitas pro analisis dari *Merck* yang meliputi vanilin, HCl, etanol p.a, aquades, keton (sikloheksanon). Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat-alat gelas laboratorium, satu set alat refluks, *hotplate stirrer*, *Ultrasonic bath* (Julabo USR3 35 kHz), timbangan analitik (Libror EB330 Shimadzu), evaporator Buchii, desikator vakum, alat penentu titik lebur (*Electrothermal 9100*), dan alat gelas laboratorium pada umumnya. Instrumentasi kimia yang digunakan adalah spektrofotometer Inframerah (IR, Shimadzu Prestige 21), dan kromatografi gas-spektrometer massa (GC-MS, Shimadzu-QP2010S). Analisis dengan spektrometer resonansi magnetik inti proton dan karbon (¹H NMR 500 MHz dan ¹³C NMR 125 MHz).

Sintesis analog kurkumin dilakukan dengan bahan dasar turunan aldehida yaitu vanilin sebagai sumber aldehida dan keton yaitu sikloheksanon. Vanilin (10 mmol) ditambahkan 5 mmol sikloheksanon dan larutan di aduk pada suhu 25-30 °C sampai homogen. Kemudian ditambahkan tetes demi tetes asam klorida pekat yang bertujuan untuk memudahkan terbentuknya struktur enol pada turunan kurkumin. Hasil yang diperoleh didiamkan selama 2 hari dan dimaserasi dengan pelarut etanol sampai warna coklat hilang dan diharapkan vanilin yang belum bereaksi dapat terlarut dalam pelarut tersebut, sehingga diperoleh senyawa turunan kurkumin yang murni. Hasil maserasi berupa endapan warna kuning kehijauan dan di keringkan dalam desikator vakum. Hasil ditimbang dan ditentukan titik leburnya serta struktur senyawa dielusidasi dengan spektrometer FTIR, *direct-MS*, ¹H- dan ¹³C-NMR.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa analog kurkumin (2,6-bis-(*E*)-4-hidroksi-3-metoksi benzilidin)-sikloheksa-1-on) dihasilkan dari vanilin sebagai sumber benzaldehida dan sikloheksanon sebagai sumber keton dengan katalis asam (HCl). Hasil sintesis berupa padatan berwarna kuning kehijauan dengan titik leleh 210-212 °C. Adanya perubahan warna tersebut mengindikasikan selama

sintesis terjadi reaksi kondensasi antar *starting material* membentuk ikatan rangkap terkonjugasi yang semakin panjang menjadi senyawa baru. Selanjutnya produk dianalisis dengan KLT, FTIR, *direct-MS*, ^1H - dan ^{13}C -NMR.



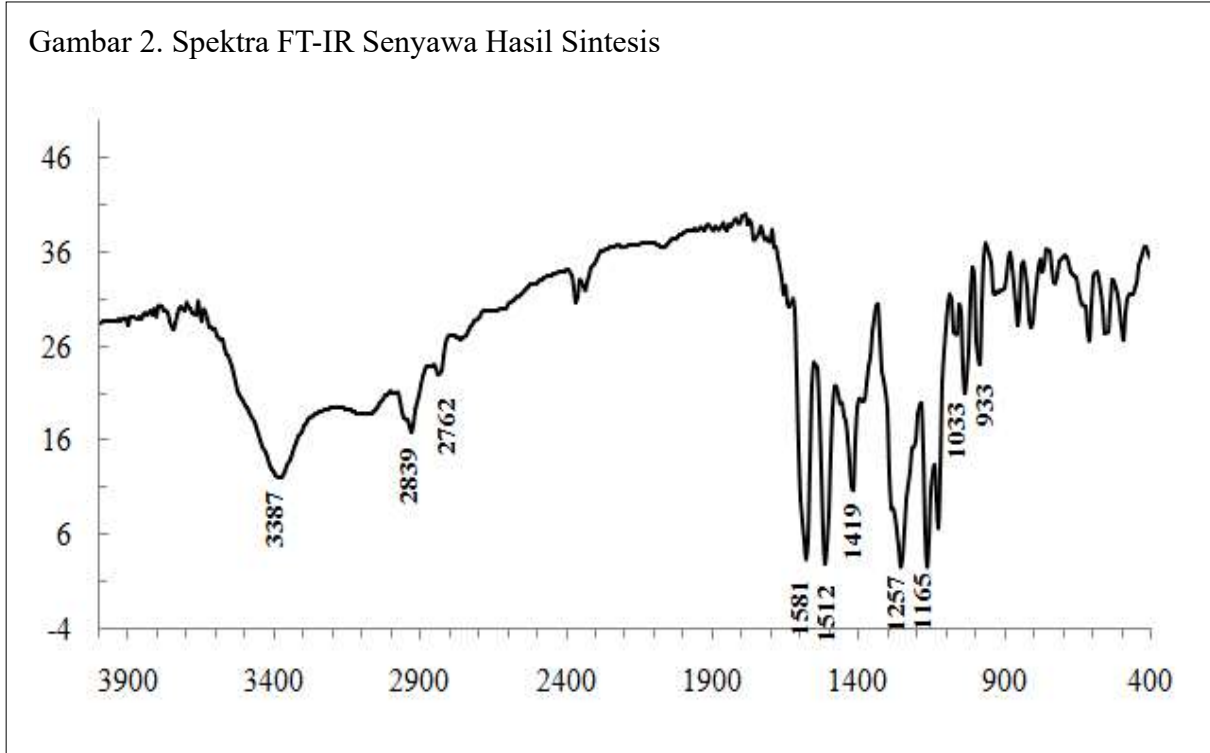
Hasil KLT (Gambar 1) yang diamati pada λ 254 nm dengan eluen etanol menunjukkan adanya dua noda yaitu reaktan

(V) berwarna gelap dan produk (K) berwarna kuning kehijauan dan menunjukkan adanya perbedaan R_f antara vanilin dengan senyawa hasil sintesis, sehingga diperkirakan bahwa senyawa hasil sintesis telah berbeda dengan reaktan awal sintesis.

Elusidasi struktur kemudian dilakukan untuk mengetahui struktur pada senyawa hasil sintesis. Elusidasi struktur yang digunakan yaitu FT-IR, GCMS, ^1H NMR dan ^{13}C NMR. Serapan pada bilangan gelombang 3387 cm^{-1} merupakan serapan dari ikatan O-H hidroksi. Pada bilangan gelombang 1257 cm^{-1} menunjukkan adanya serapan dari C-O aril eter. Kemudian, serapan 1581 dan 1512 cm^{-1} yang semakin tajam merupakan karakteristik serapan ikatan -C=C- senyawa aromatis. Karakteristik C=C aromatis ditunjukkan pada serapan dengan bilangan gelombang 1512 dan 1473 cm^{-1} (Suzana, Rudyanto, Poerwono, & Budiati, 2014). Gugus alkena trans pada bilangan gelombang 933 cm^{-1} memberikan dugaan bahwa gugus α,β -karbonil tidak jenuh pada senyawa analog kurkumin tersebut telah terbentuk. Berdasarkan hasil analisis FT-IR (Gambar 2) tersebut menunjukkan adanya serapan pada bilangan gelombang 3370 - 3371 cm^{-1} yang merupakan serapan vibrasi rentangan dari gugus hidroksi (-OH) (Syam, Abdelwahab, Al-Mamary, & Mohan, 2012).

Setelah menunjukkan indikasi positif terbentuknya analog kurkumin tersebut dari

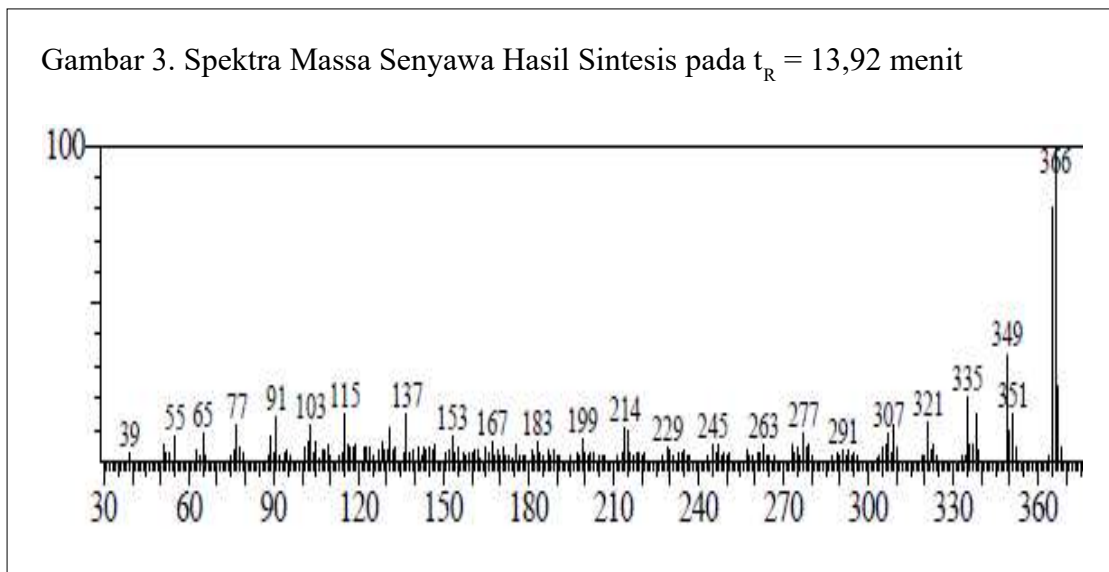
Gambar 2. Spektra FT-IR Senyawa Hasil Sintesis



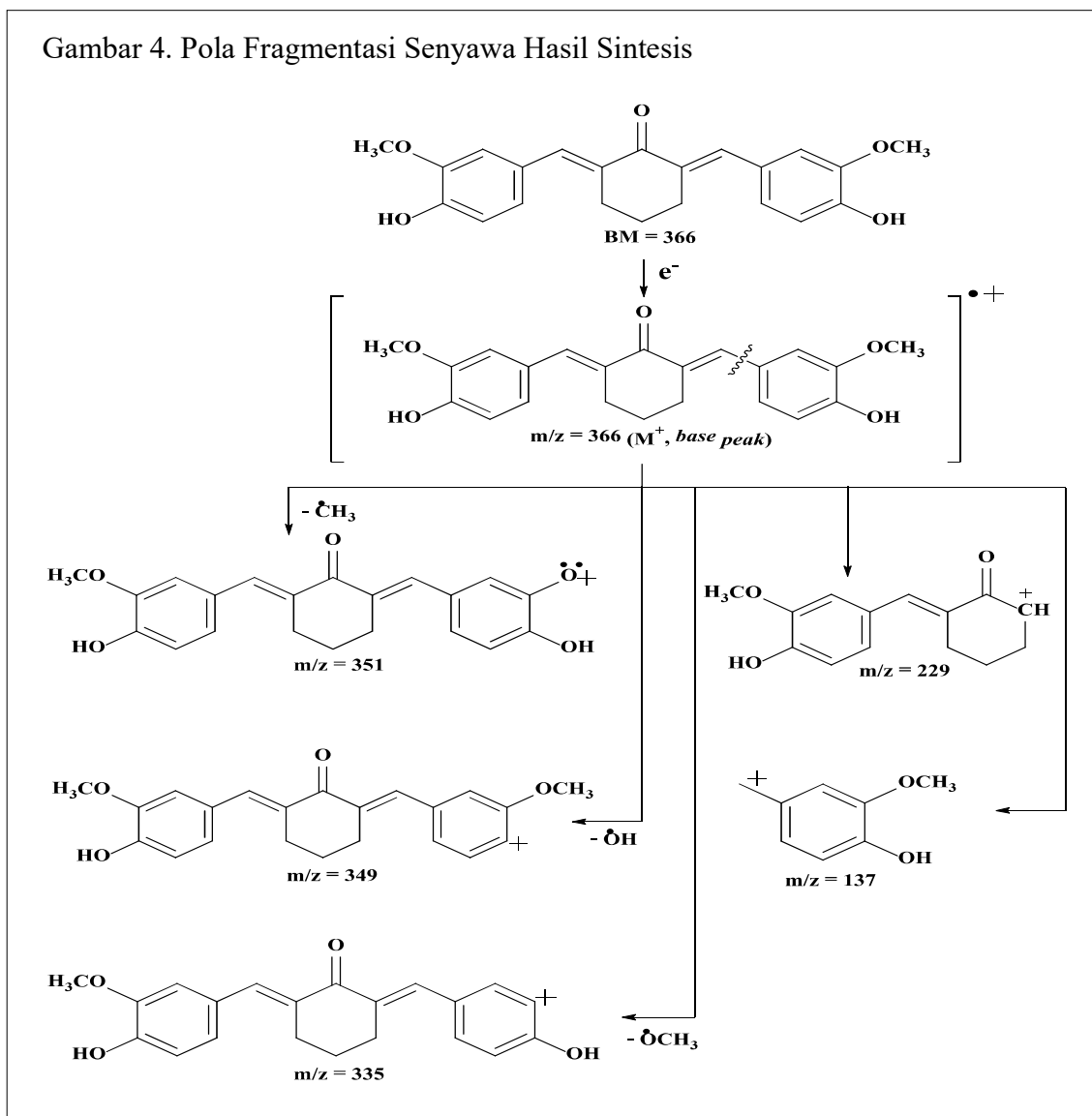
spektra FTIR, produk kemudian dianalisis dengan *direct-MS*. Dari hasil analisis produk hasil sintesis analog kurkumin menggunakan *direct-MS*, didapatkan spektra massa dan pola fragmentasi (Gambar 3 dan 4).

Kebenaran lebih lanjut dari struktur senyawa analog kurkumin hasil sintesis dibuktikan dengan ¹H-NMR (Gambar 5). Spektra ¹H-NMR menunjukkan 8 sinyal proton yang berbeda dan hasil analisis spektra

Gambar 3. Spektra Massa Senyawa Hasil Sintesis pada $t_r = 13,92$ menit



Gambar 4. Pola Fragmentasi Senyawa Hasil Sintesis

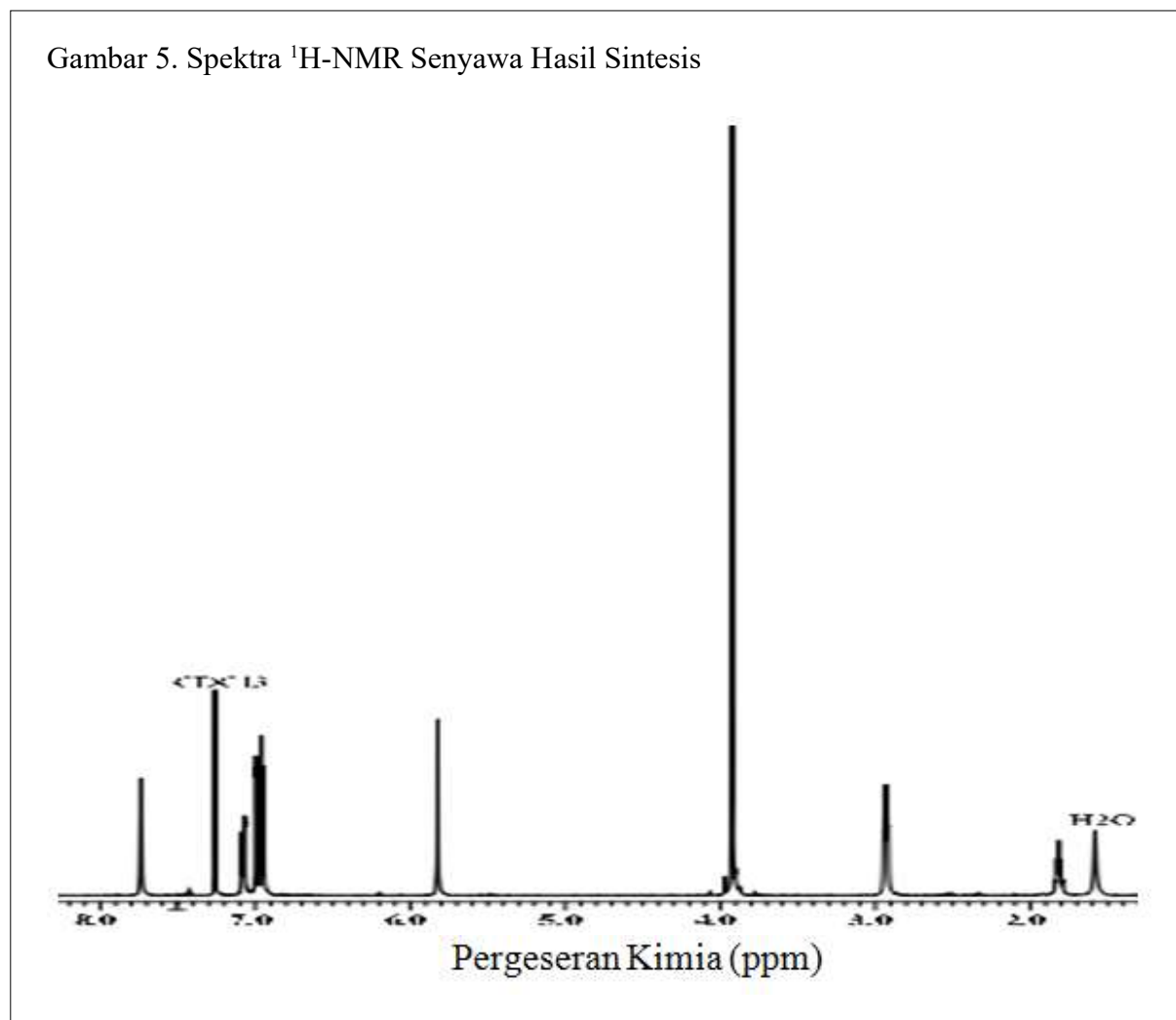


1H -NMR disajikan pada Tabel 1. Puncak 1 dengan kenampakan *multiplet* pada δ 1,82 ppm dan terintegrasi 1H merupakan proton pada cincin sikloheksanon terkopling dengan proton 2 yang berada didekatnya. Puncak 2 pada δ 2,93 ppm dengan kenampakan *doublet* memiliki tetapan kopling $J = 5,20$ Hz.

Struktur analog kurkumin dikonfirmasi lebih lanjut dengan ^{13}C -NMR untuk

memastikan jumlah karbon yang terbentuk sesuai dengan jumlah karbon senyawa target. Spektre ^{13}C -NMR ini disajikan pada Gambar 6 dan hasil analisisnya disajikan pada Tabel 2. Spektre ^{13}C -NMR menunjukkan ada 12 puncak karbon sesuai dengan jumlah karbon yang ada pada analog kurkumin. Pergeseran kimia δ 56,15 ppm teramati sebagai atom C gugus metoksi. Empat atom C pada cincin

Gambar 5. Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa Hasil Sintesis

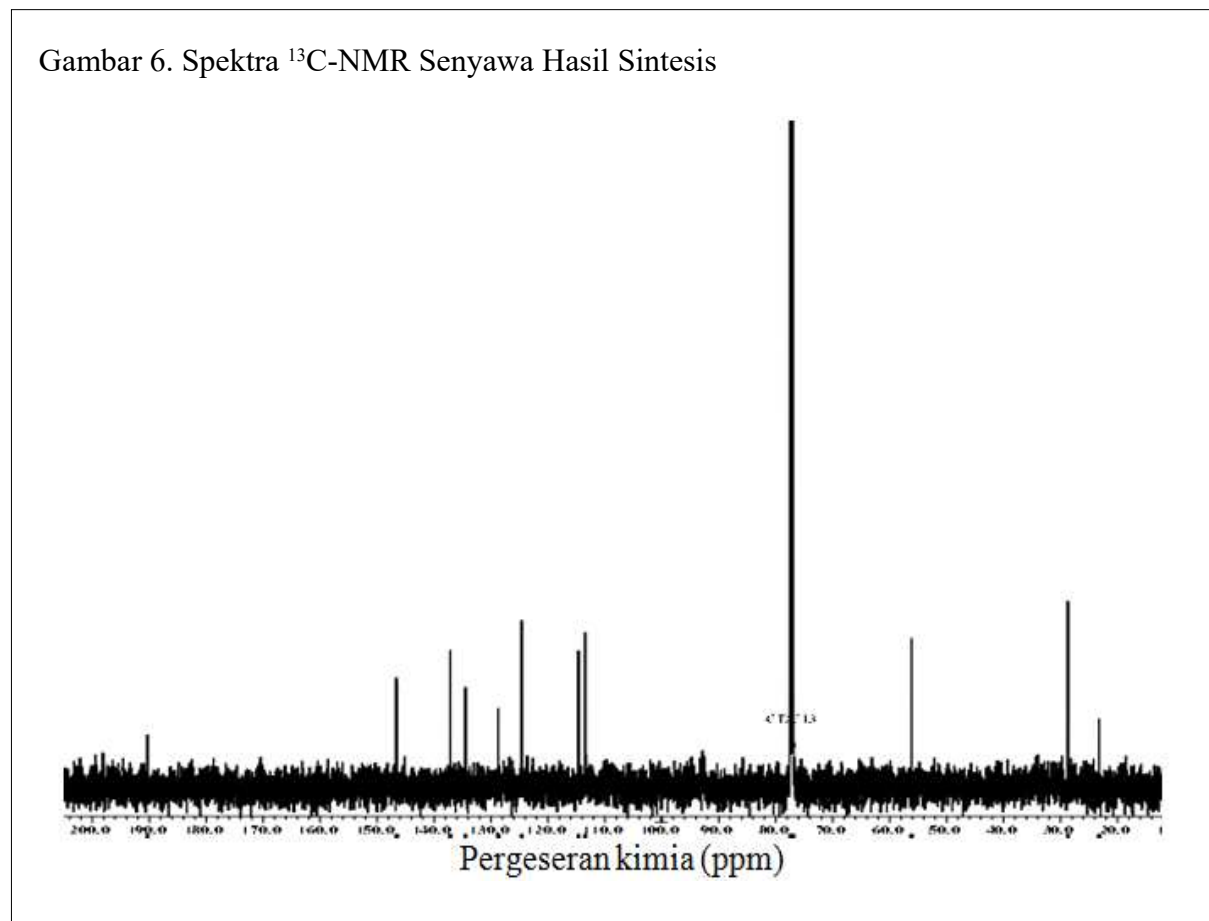


Tabel 1

Analisis Spektra $^1\text{H-NMR}$ Senyawa Hasil Sintesis

Puncak	Pergeseran kimia (δ ,ppm)	Kenampakan, tetapan kopling (J , Hz)	Jumlah dan tipe proton
1	1,82	<i>Multiplet</i>	1 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$
2	2,93	<i>Doublet, $J=5,20$</i>	2H, -C-CH_2
3	3,92	<i>Singlet</i>	3H, -OCH_3
4	5,82	<i>Singlet</i>	1H, OH
5	6,95	<i>Doublet, $J=8,40$</i>	1H, H-Ar
6	6,99	<i>Doublet, $J=1,95$</i>	1H, H-Ar
7	7,08	<i>Doublet, $J=8,40$</i>	1H, H-Ar
8	7,73	<i>Singlet</i>	1H, H_β

Gambar 6. Spektra ^{13}C -NMR Senyawa Hasil Sintesis



Tabel 2
Hasil Analisis ^{13}C -NMR Senyawa Hasil Sintesis

Puncak	Pergeseran Kimia (δ , ppm)	Tipe Karbon
1	23,22	C-H
2	28,70	C-H
3	56,15	-OCH ₃
4	113,47	C _{Ar}
5	114,62	C _{Ar}
6	124,62	C _{Ar}
7	128,73	C _{Ar}
8	134,47	C-H
9	137,15	C-H
10	146,51	C _{Ar} -OH
11	146,63	C _{Ar} -OCH ₃
12	190,31	C=O

aromatis teramati pada pergeseran kimia δ 113,47; 114,62; 124,62 dan 128,73 ppm, yang masing-masing muncul pada puncak 4, 5, 6 dan 7. Karbon 10 merupakan karbon yang paling tidak terlindungi, hal ini terjadi karena karbon 10 ditarik langsung awan elektronnya oleh OH. Puncak 12 muncul pada δ 190,31 ppm diperkirakan sebagai atom karbon dalam gugus karbonil (C=O) yang terletak paling *downfield* akibat adanya atom O yang elektronegatif tinggi terikat langsung pada atom karbon.

Hawaiz dan Omer (2017) telah melakukan sintesis analog kurkumin berbahan dasar 4-benziloksibenzaldehida dan aseton menggunakan katalis basa berupa larutan NaOH 8% dengan metode ultrasound. Senyawa analog kurkumin telah disintesis dari reaksi kondensasi turunan benzaldehida dengan aseton, siklopentanon, dan sikloheksanon menggunakan katalis basa berupa larutan KOH 5% (b/v) dengan metode refluks selama 50 menit (Yuan, Li, Bai, Su, Xiang, & Wang, 2014). Dalam penelitian ini menggunakan vanillin dan sikloheksanon sebagai bahan sintesis pembuatan turunan kurkumin dengan katalis asam.

Senyawa hasil sintesis berhasil didapatkan dengan mereaksikan vanilin dengan sikloheksanon dari reaksi kondensasi aldol menggunakan katalis asam. Faktor yang mempengaruhi reaksi kondensasi aldol salah satunya yaitu kinetika reaksi berupa

sifat dasar pereaksi pada starting material sikloheksanon yaitu sifat keasaman hidrogen alfa terhadap gugus karbonil. Hidrogen alfa tersebut lebih bersifat asam daripada hidrogen yang berikatan pada atom karbon yang menyebabkan karbon alfa menumpuk muatan negatif. Hal ini perlu meningkatkan kecepatan reaksi dengan menurunkan energi aktivasi, sehingga dapat lebih cepat membentuk produk dengan penambahan asam, salah satunya yaitu HCl. Asam klorida digunakan sebagai katalis asam untuk membentuk struktur enol dengan cara H⁺ dari asam klorida akan memprotonasi atom oksigen pada gugus karbonil pada sikloheksanon yang diikuti pelepasan proton dari karbon alfa membentuk enol.

SIMPULAN

Senyawa hasil sintesis telah berhasil didapatkan melalui kondensasi aldol menggunakan vanilin dan sikloheksanon dengan katalis asam klorida. Hasil sintesis diperoleh berupa padatan warna kuning kehijauan, memiliki titik leleh 210-212 °C dan rendemen 53,00%.

DAFTAR PUSTAKA

- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *CURRENT SCIENCE-BANGALORE*-, 87, 44-53.
- Da'i, M., Wulandari, R. R., & Utami, W. (2011). Uji aktivitas penangkap

- radikal DPPH analog kurkumin siklik dan N-heterosiklik monoketon, *Pharmacon*, 12(1), 19-25.
- Fessenden, R. J., & Fessenden, S. J. (1999). *Kimia organik* (Jilid 2). (Terj. Pudjaatmaka A. H.). Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Hawaiz, F., & Omer, S.D. (2017). Ultrasound-assisted Synthesis of Some New Curcumin Analogs and Their Corresponding Pyrazoline Derivatives. *ARO-The Scientific Journal of Koya University*, 5(1), 30–35. <https://doi.org/10.14500/aro.10149>.
- Liang, R., Yuan, H., Xi, G., & Zhou, Q. (2009). Synthesis of wheat straw-g-poly (acrylic acid) superabsorbent composites and release of urea from it. *Carbohydrate Polymers*, 77(2), 181-187.
- Liang, G., Yang, S., Jiang, L., Zhao, Y., Shao, L., Xiao, J., Ye, F., ... & Li, X. (2008). Synthesis and anti-bacterial properties of mono-carbonyl analogues of curcumin. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 56(2), 162-167. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.162>.
- Matsjeh, S., Swasono, R. T., Anwar, C., Solikhah, E. N., & Lestari, E. (2017). Synthesis of 2', 4-dihydroxy-3-methoxychalcone and 2', 4', 4-trihydroxy-3-methoxychalcone as a candidate anticancer against cervical (WiDr), colon (HeLa), and breast (T47D) cancer cell lines in vitro. *AIP Conference Proceedings*, 1823(1), p. 020048.
- Meiyanto, E., Putri, D. D. P., Susidarti, R. A., Murwanti, R., Sardjiman, S., Fitriyani, A., ... & Kawaichi, M. (2014). Curcumin and its analogues (PGV-0 and PGV-1) enhance sensitivity of resistant MCF-7 cells to doxorubicin through inhibition of HER2 and NF- κ B activation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(1), 179-184.
- Suzana, K. A., Rudyanto, M. I. S. M., Poerwono, H., & Budiati, T. (2014). Sintesis khalkon dan derivatnya menurut reaksi kondensasi Claisen Schmidt dengan iradiasi gelombang mikro. *J. Farm. dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1(1), 24-27.
- Syam, S., Abdelwahab, S. I., Al-Mamary, M. A., & Mohan, S. (2012). Synthesis of chalcones with anticancer activities. *Molecules*, 17(6), 6179-6195.
- Yuan, X., Li, H., Bai, H., Su, Z., Xiang, Q., & Wang, C. (2014). Synthesis of novel curcumin analogues for inhibition of properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.012>.