

## SINTESIS 2,5-BIS(4-HIDROKSI-3-METOKSI-BENZILIDIN)SIKLOPENTANON DENGAN VARIASI SUHU 28, 38 DAN 48°C SELAMA FASE PENGADUKAN

SYNTHESIS OF 2,5-BIS(4-HYDROXY-3-METHOXY-BENZYLIDENE)CYCLOPENTANONE WITH TEMPERATURE VARIATION AT 28, 38 AND 48 °C DURING THE MIXING PHASE

Agung Endro Nugroho, Sardjiman dan Samhoedi Reksohadiprodjo  
Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

### ABSTRAK

Senyawa kurkumin alami merupakan hasil dari isolasi dari rhizoma tanaman *Curcuma longa*, Linn. atau *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb. (Zingiberaceae). Isolasi senyawa kurkumin memerlukan biaya yang mahal dan memerlukan waktu yang lama. Kurkumin dalam tanaman pada penggunaannya dalam bentuk obat tradisional seringkali masih disertai senyawa-senyawa lain yang sulit dipisahkan dari senyawa kurkumin. Hal tersebut memacu gagasan untuk mensintesis senyawa kurkumin dan melakukan modifikasi serta variasi gugus-gugus fungsionalnya untuk mendapatkan analog kurkumin dengan berbagai aktivitasnya.

Atas dasar pemikiran tersebut dikembangkan pula metoda untuk mensintesis senyawa kurkumin ataupun analognya sehingga didapatkan hasil sintesa yang maksimal. Pada penelitian mengenai analog kurkumin ini meneliti pengaruh dari variasi suhu 28, 38 dan 48 pada fase pengadukan terhadap rendemen yang terjadi pada sintesis tersebut.

Dari hasil penelitian pengaruh variasi suhu 28, 38 dan 48°C pada fase pengadukan menghasilkan rendemen yang hasilnya tidak menunjukkan kenaikan jumlah rendemen, yaitu jumlah rata-rata rendemen dari masing-masing suhu adalah 62,28, 62,06 dan 60,46%. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh variasi suhu/ kenaikan 10°C pada fase pengadukan dalam sintesis 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon dari senyawa vanilin dan siklopentanon dengan katalis asam klorida tidak menunjukkan hasil yang berbeda.

**Kata kunci :** Kurkumin, 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon, sintesis.

### ABSTRACT

Natural curcumin is obtained from the isolation of rhizoma of *Curcuma longa*, Linn or *Curcume xanthorrhiza*, Roxb. (Zingiberaceae). The processing of this rhizome to curcumin is a time consuming and costly. Curcumin is frequently used as a traditional drug. Curcumin is generally found in a mixture with other compounds that is difficult to separate. Concerning to the problem, there was an idea to synthesize curcumin and the functional moieties to get curcumin analogues with various activities.

Based on the idea, the method to synthesize curcumin or its analogues to get a maximum yield has been developed. The effect of temperature variation 28, 38 and 48°C, in the stirring phase to yield curcumin analogues has been studied. The study has been done to prove that increasing the temperature could accelerate the reaction two folds every 10°C. The results show

that the synthesis of 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxy-benzylidene)cyclopentanone with temperature variation at 28, 38 and 48°C in the stirring phase provided 62.28, 62.01 and 60.46% yield. It was proved that increasing temperature every 10°C in the stirring phase during the synthesis of 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxy-benzylidene)cyclopentanone was not significant.

**Key words :** Curcumin, 2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxy-benzylidene)cyclopentanone, synthesis.

## PENDAHULUAN

Kurkumin mempunyai banyak khasiat antara lain sebagai penurun kadar kolesterol, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antimutagen, sitotoksik dan lain-lain (Majeed *et al.*, 1985; Rao *et al.*, 1970; Sardjiman, 1996). Selama ini kurkumin diisolasi dari rhizoma tanaman *Curcuma longa*, Linn. atau *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb. (Zingiberaceae) yang akan memakan proses yang kurang efektif dan efisien sehingga akhir-akhir ini mulai dipikirkan masalah pemanfaatan senyawa kurkumin selain melalui isolasi tanaman, juga melalui sintesis kurkumin dari senyawa lain. Hal tersebut meliputi sintesis, modifikasi dan variasi gugus fungsional serta optimasi metode.

Senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon merupakan turunan kurkumin dari sintesis vanilin dengan siklopentanon menggunakan katalis asam klorida pekat. Senyawa tersebut merupakan senyawa karbonil  $\alpha,\beta$  tak jenuh yang dihasilkan dari dehidrasi senyawa  $\beta$  hidroksi karbonil. Dehidrasi senyawa  $\beta$  hidroksi karbonil sangat mudah terjadi karena proton atau hidrogen  $\alpha$ , yaitu proton yang akan dipindahkan, berada dalam bentuk enolat. Selain itu, produk yang terjadi berada dalam bentuk konjugasi, yang secara termodinamik jauh lebih stabil dibandingkan reaktan-reaktannya.

Analisis desain senyawa karbonil  $\alpha,\beta$  tak jenuh yang dinamakan juga senyawa enon, dimulai dengan pola interkonversi gugus fungsional (IGF) yang kemudian diikuti dengan diskoneksi 1,3-di O. Diskoneksi senyawa enon biasanya disingkat yaitu posisi  $\alpha,\beta$  terhadap karbonil, kemudian pada atom  $\beta$  diberikan suatu gugus karbonil (Warren, 1994).

Siklopentanon merupakan keton yang mempunyai gugus hidrogen  $\alpha$ . Sesuai teori asam-basa Arrhenius suatu senyawa karbonil yang mempunyai hidrogen  $\alpha$  maka senyawa tersebut dapat bersifat asam (Fessenden dan Fessenden, 1994).

Suatu proton yang berposisi  $\alpha$  terhadap gugus karbonil akan bersifat asam terutama stabilitas resonansi dari produk anionnya sehingga karbon  $\alpha$  dari gugus karbonil dapat bersifat sebagai nukleofil karena telah membebaskan sebuah proton  $\alpha$  sehingga mempunyai kelebihan elektron bebas (Fessenden dan Fessenden, 1994; Sardjiman, 1996). Dalam konteks ini, siklopentanon berfungsi sebagai nukleofil. Apabila keton atau aldehyd tidak mempunyai proton atau hidrogen  $\alpha$  maka dapat bersifat elektrofilik dikarenakan gugus karbonil bersifat polar, dengan elektron-elektron dalam ikatan sigma dan terutama elektron-elektron dalam ikatan  $\pi$ , tertarik ke oksigen yang lebih elektronegatif, sehingga memudahkan karbon pada gugus karbonil bersifat elektrofili (Fessenden dan Fessenden, 1994).

Pada penelitian ini juga akan dikaji mengenai teori kinetika yang menyebutkan bahwa kenaikan suhu dapat meningkatkan kecepatan reaksi yaitu setiap kenaikan 10°C akan menaikkan kecepatan reaksi sebesar dua atau tiga kalinya (Martin *et al.*, 1993). Sehingga pada penelitian mengenai sintesis 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon dibuat variasi pada suhu percobaannya yaitu 28, 38 dan 48°C.

## METODOLOGI

**Bahan.** Bahan-bahan yang digunakan meliputi siklopentanon, vanilin, keduanya dari Sigma USA, sedangkan asan klorida pekat, metanol, asam asetat, etanol, kloroform dan etil asetat dari E-Merck Germany.

**Alat.** Alat-alat yang digunakan meliputi seperangkat alat sintesis kurkumin, KLT dengan fase diam silika gel GF<sub>254</sub>, lampu uv, termopan (Ogawa Seiki Co., LTD), spektrofotometer IR (Shimadzu FTIR-8201 PC) dan spektrometer NMR (H NMR JEOL-MY 60).

**Cara kerja.** Sebanyak 5,00 g ( $3,3 \cdot 10^{-3}$  mol) vanilin direaksikan dengan 1,49 ml ( $1,7 \cdot 10^{-3}$  mol) siklopentanon menggunakan katalis asam klorida pekat 3 tetes pada labu reaksi dengan pengadukan (pengaduk listrik motorik) sampai pekat. Penambahan asam klorida dilakukan tepat setelah pengadukan dimulai. Kondisi percobaan saat pengadukan dimulai, suhu diatur dengan variasi 28, 38 dan 48°C. Kemudian campuran tersebut didiamkan selama 48 jam. Isolasi senyawa hasil sintesis yang berupa padatan dengan menggerus padatan sampai lembut dan dimaserasi dengan campuran asam asetat dan air suling (1:1) dalam keadaan dingin. Hasil maserasi disaring dan dicuci dengan campuran asam asetat dan suling (1:1) dalam keadaan dingin sampai berwarna kuning. Pemurnian senyawa hasil sintesis dilakukan dengan metoda rekristalisasi dengan campuran etanol dan akuadest (5:2) kondisi panas. Kristal yang terbentuk dikeringkan dalam kondisi 40-50°C. Analisa kemurnian hasil sintesis menggunakan beberapa metoda yaitu pemeriksaan titik lebur dengan pembandingan menggunakan senyawa baku hasil sintesis Sardjiman, kromatografi lapis tipis dengan fase diam silika gel GF 254 serta fase gerak campuran kloroform dengan etanol (99:1) dan kloroform dengan etil asetat (5:1), spektroskopi inframerah, dan spektroskopi NMR.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari data-data pada tabel I dapat dilihat bahwa hasil sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon dengan variasi suhu 28°C, 38°C, dan 48°C pada fase pengadukan menghasilkan rendemen berkisar antara 50-70% pada setiap perlakuan suhu atau rata-rata rendemennya berturut-turut 62,28%, 62,06%, dan 60,46%. Fakta tersebut mempunyai makna bahwa kenaikan suhu pada sintesis tersebut tidak mempengaruhi kenaikan rendemen. Kenyataan ini cenderung relevan dengan rumus hubungan tetapan kecepatan reaksi (K) dengan energi aktivitas sebagai berikut:

$$K = P \cdot Z \cdot e^{-E_{act}/RT}$$

Dalam hal ini P merupakan faktor probabilitas tumbukan, Z merupakan frekuensi tumbukan, R merupakan konstanta gas dan T merupakan suhu absolut (Morrison dan Boyd, 1975).

Apabila berdasarkan rumus tersebut, kenaikan 10% suhu absolut (K) misal dari suhu 250°C ke 300°C akan meningkatkan hanya 50% dari kecepatan reaksinya (Morrison dan Boyd, 1975). Dengan asumsi diatas maka kenaikan suhu 10°C hanya akan menambah sedikit sekali atau tidak signifikan penambahan kecepatan reaksinya. Pernyataan lain yang mendukung adalah karena variasi suhu dilakukan pada fase pengadukan, sedangkan reaksi pembentukan senyawa turunan kurkumin ini berlangsung lambat, sehingga variasi suhu akan tidak berpengaruh dibandingkan reaksi yang berlangsung lama tersebut. Lambatnya reaksi ini dapat diterangkan dengan beberapa alasan antara lain : gugus OCH<sub>3</sub> dan OH pada vanilin (secara adiktif) merupakan pendorong elektron atau *electron donating* yang kuat. Gugus fungsional pendorong elektron pada inti benzen

akan mengurangi kekuatan elektrofilitas dari gugus aldehid yang terikat pada inti aromatis sehingga dapat memperlambat reaksi kondensasi antara aldehid aromatis dengan aldehid atau keton aromatis (Sykes, 1989). Hal ini menyebabkan reaksi kondensasi antara siklopentanon dengan vanilin berlangsung lambat. Pernyataan ini didukung oleh pernyataan bahwa suatu keton siklis atau aromatis jika berkondensasi dengan aldehid siklis atau aromatis pada suhu 25°C akan berlangsung lambat (Streitwieser dan Heathcock, 1976).

**Tabel I.** Hasil sintesa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon pada berbagai variasi suhu beserta hasil pemeriksaan titik lebur dan pemeriksaan dengan kromatografi lapis tipis

No. senyawa	Suhu reaksi saat pengadukan (°C)	Jumlah rendemen (%)	jarak lebur (°C)	Rf <sup>a</sup>	Rf <sup>b</sup>
1	28	50,75	212,5-214,3	0,50	0,54
2	28	72,04	213,0-213,3	0,49	0,53
3	28	64,06	214,2-215,2	0,49	0,53
4	38	49,52	213,9-214,4	0,46	0,54
5	38	66,63	213,4-214,4	0,45	0,54
6	38	70,03	213,9-215-0	0,45	0,53
7	48	50,99	213,2-214,4	0,45	0,53
8	48	69,72	214,4-215,3	0,46	0,53
9	48	60,68	212,8-214,2	0,46	0,54
Baku <sup>c</sup>	28	-	212,1-214,0	0,50	0,54

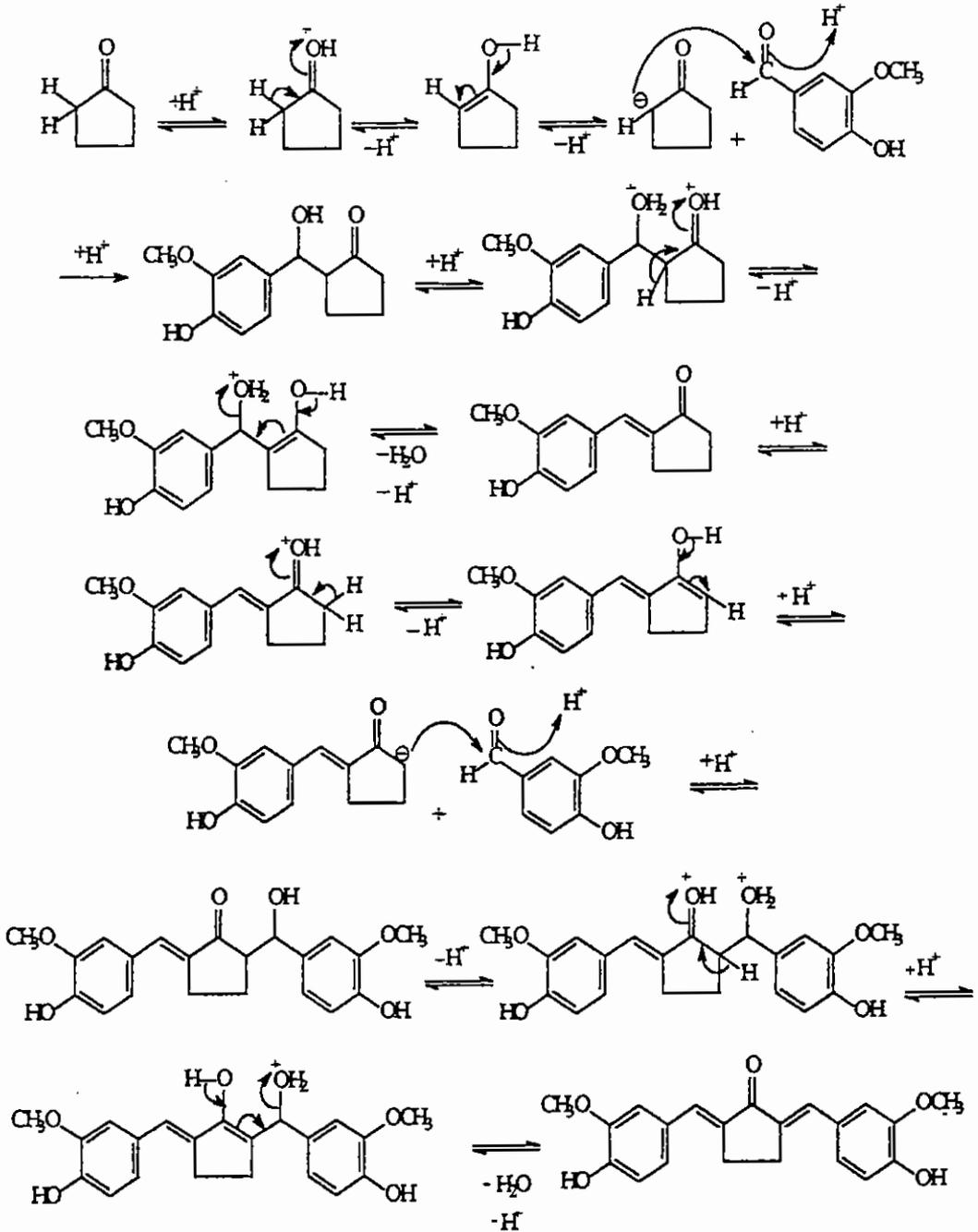
<sup>a</sup> hasil Rf dari pemeriksaan KLT dengan fase diam silika gel GF 254 dan fase gerak campuran kloroform : etanol (99:1)

<sup>b</sup> hasil Rf dari pemeriksaan KLT dengan fase diam silika gel GF 254 dan fase gerak campuran kloroform dengan etil asetat (5:1)

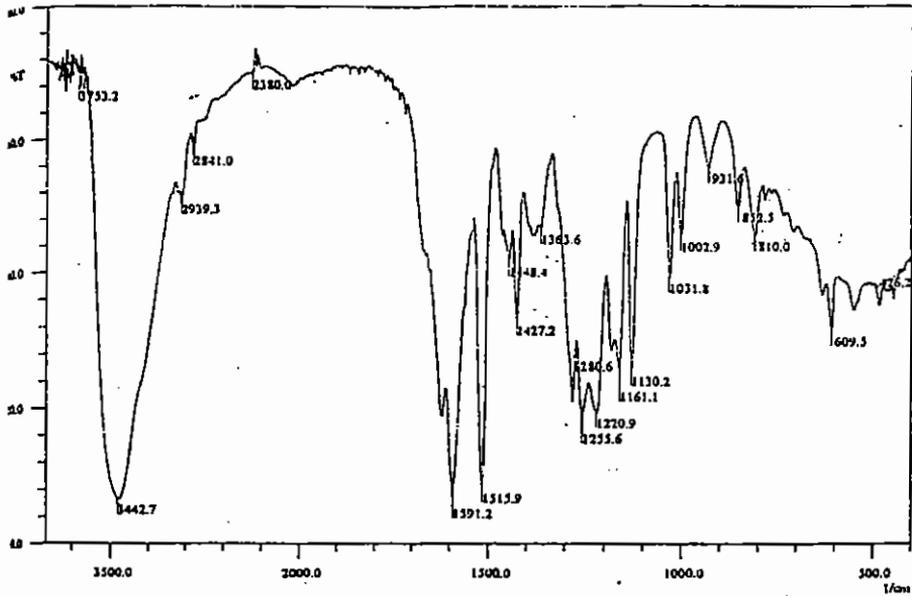
<sup>c</sup> senyawa baku dari hasil sintesis Sardjiman sebagai pembandingan pada pemeriksaan titik lebur dan KLT

Pada pemeriksaan titik lebur seperti terlihat pada tabel I, pada semua titik lebur yang dihasilkan pada setiap sampel pada setiap perlakuan menghasilkan titik lebur dengan jarak lebur yang identik dengan titik lebur baku hasil sintesis Sardjiman. Sedangkan pada KLT, hanya terdapat satu bercak pada setiap sampel pada setiap perlakuan dengan Rf yang identik dengan Rf baku hasil sintesis Sardjiman.

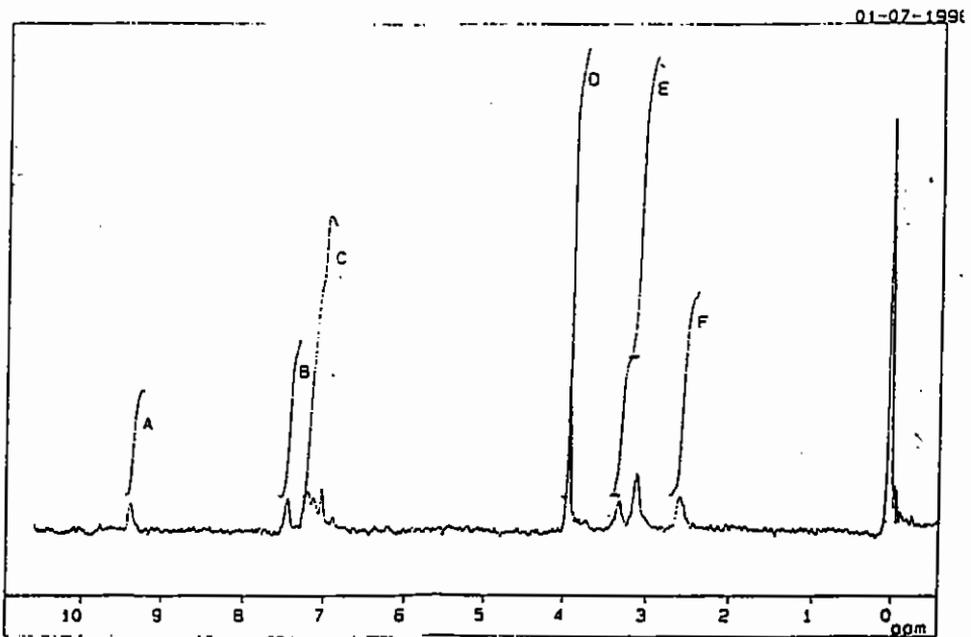
Data spektrum IR dari salah satu hasil sintesis terlihat pita-pita penting absorbansi pada panjang gelombang sebagai berikut: 3442,7 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi rentangan -OH; 2939,3 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi rentangan -CH<sub>2</sub>- asimetris; 2841,0 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi rentangan -CH<sub>2</sub>- simetris, 1591,2 cm<sup>-1</sup> dan 1515,9 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi rentangan C=C aromatis dan 1100-1300 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi rentangan C-O. Tidak terlihatnya keberadaan vibrasi rentangan C=O antara 1820-1660 cm<sup>-1</sup> dikarenakan bertambah panjangnya ikatan rangkap terkonjugasi yaitu pada 2 gugus fenil yang simetris di kanan dan kiri gugus tersebut sehingga c+o cenderung muncul sebagai ikatan tunggal (C-O ulur), hali ini didukung pula dengan keberadaan  $\alpha,\beta$  dan  $\alpha',\beta'$ -tak jenuh. Terikatnya ikatan C=C pada gugus karbonil mengakibatkan elektron phi terdelokalisasi pada ikatan karbonil dan ikatan rangkap dua sehingga karakter ikatan rangkap karbonil cenderung mudah berikatan tunggal daripada berikatan rangkap.



**Gambar 1.** Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 2,5 bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) siklopentanon dari 4-hidroksi-3-benzaldehid (vanilin) dengan siklopentanon



Gambar 2. Spektra IR senyawa hasil sintesis



Gambar 3. Spektra NMR senyawa hasil sintesis

Pada pemeriksaan spektroskopi resonansi magnet inti proton dengan pelarut DMSO dengan pembanding TMS memberikan puncak seperti pada tabel dibawah.

**Tabel II.** Data spektrum resonansi magnet inti proton sampel hasil sintesis

Signal	posisi puncak (ppm)	Menandakan gugus dari
singlet melebar	9,35	2H dari -OH
singlet	7,46	2H dari -CH=
multiplet	6,88-7,32	6H dari aromatis
singlet	4,90	6H dari -OCH <sub>3</sub> -
doublet	3,23-2.38	4H dari -CH <sub>2</sub> -
	3,60	pengotor dari DMSO

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini ternyata bahwa kenaikan 10°C tidak mempengaruhi secara nyata adanya pertambahan jumlah rendemen yang dihasilkan pada sintesis 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)siklopentanon dengan variasi pada suhu percobaannya yaitu 28, 38 dan 48° C.

## DAFTAR PUSTAKA

- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S., 1994, *Kimia Organik 1*, diterjemahkan oleh A.H. Pudjaatmaka, Ed. III, Penerbit Erlangga, Jakarta, h. 240-241, 451-459.
- Martin, A., Swartrik, J. dan Arthur, 1993, *Farmasi Fisik 2*, Terjemahan Yoshita, Ed. III, Penerbit UI, Jakarta, h. 766.
- Morrison, R.T. dan Boyd, R.N., 1975, *Organic Chemistry*, III<sup>rd</sup> Ed., Prentice-hall of India Private Limited, New Delhi, h. 406-416, 628-629, 660-668.
- Majeed. M., Badmev. V., Shivakumar. V., dan Rajendra. 1995, *Curcuminoids Antioxidant Phytonutrient*, Nutriscience Publishers, Piscataway, New Jersey, USA.
- Rao, S., Chandrashekhara, N., Satyanayarana, M.N., dan Sruvivasan, M., 1970, Effect of Curcumin on Serum and Liver Cholesterol Level in The Rat, *J. Nutr.*, **100** : 1307-15.
- Sardjiman, 1996, Sintesis dan Daya Antibakteri Senyawa Kloro Analog 1,5-Difenil-1,4-Pentadien-3-on dan Siklisnya. *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Streitwieser, A. dan Heathcock, H.C., 1976, *Introduction Organic Chemistry*, Macmillan Publishing Co., New York, h. 384-388.
- Sykes, P., 1989, *Penuntun Mekanisme Reaksi Kimia Organik*, Edisi VI, Jakarta, h. 295-298.
- Warren, S., 1994, *Sintesis Organik Pendekatan Diskoneksi*, terjemahan oleh M. Samhoedi Reksোধadiprodjo, Ed. I, Gadjah Mada University Press, h. 197-207.