

SINTESA SENYAWA 2,5-BIS(4-HIDROKSI-3-METOKSIBENZILIDIN) SIKLOPENTANON DENGAN VARIASI JENIS PELARUT

SYNTHESIS OF 2,5-BIS(4-HIDROXY-3-METHOXYBENZILIDINE)CYCLOPENTANONE COMPOUND WITH ANY VARIOUS SOLVENTS

Ari Simbara¹, Sardjiman², Nurkhasanah³

^{1,3} Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

² Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Sejumlah senyawa turunan kurkumin telah berhasil disintesa satu diantaranya adalah senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon. Optimasi sintesa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon perlu dilakukan agar diperoleh metode sintesa yang lebih efektif dan efisien. Oleh karena itu, dilakukan penelitian sintesa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon dengan variasi jenis pelarut dan menggunakan katalis asam sulfat pekat. Sintesa tersebut dilakukan dengan memodifikasi metode Sardjiman, yaitu dengan cara mengkonsdensasi vanillin teknis (kadar 99,84%) dan siklopentanon p.a dalam suasana asam dengan berbagai variasi jenis pelarut alkohol. Pelarut alkohol yang digunakan yaitu: 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol dan 2-butanol. Pemurnian senyawa hasil sintesa dilakukan dengan cara rekristalisasi menggunakan pelarut aseton-air (1 : 2). Kemurnian hasil sintesa ditetapkan berdasarkan titik lebur dan kromatografi lapis tipis. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesa secara kualitatif menggunakan spektrometri meliputi spektroskopi inframerah (cm^{-1} , KBr) dan spektroskopi resonansi magnetik inti (δ , ppm, DMSO- d_6 , ^1H NMR). Hasil sintesa yang dilakukan menggunakan variasi pelarut alkohol 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol dan 2-butanol diperoleh rendemen rata-rata secara berturut-turut 73.32%, 58.31%, 67.66% dan 58.92%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sintesa dengan menggunakan pelarut alkohol primer lebih optimal dibandingkan dengan menggunakan pelarut alkohol sekunder. Hal ini berkaitan dengan hambatan sterik yang lebih kecil pada alkohol primer dibandingkan alkohol sekunder. Semakin kurang sterik struktur suatu pelarut maka semakin mudah pelarut tersebut melepaskan protonnya untuk terjadinya ikatan hidrogen dengan air ketika peristiwa dehidrasi terjadi pada pembentukan senyawa tersebut.

Kata kunci : Sintesa, turunan kurkumin, pelarut alkohol

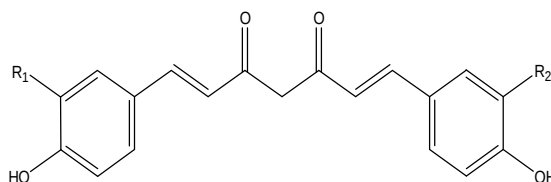
Abstract

Some curcumin analogues compounds has been successfully synthesized previously, one of them was 2,5-bis(4-hidroxy-3-methoxybenzilidine)cyclopentanone compound. Synthesis optimization of the compound need a performing, so the result of the synthesis could be more effective and more efficient than the previous research. For the aim above, a study was performed synthesis of 2,5-bis(4-hidroxy-3-methoxybenzilidine) cyclopentanone compound using various solvents and catalish of concentrated sulfuric acid. The synthesis was performed on Sardjiman's method, that is reaction of condensation vanillin technic (concentrate=99,84%) and cyclopentanone under acidic condition with some various alcohol as a solvent. The solvents used are 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, and 2-butanol. The purification of the compound was performed by recrystalization using aseton-water (1:2). The purity of the compound was measured on its melting point and thin layer chromatography. Identifiying of the compound structure resulted from synthesis was qualitatively performed by the spectrometry technique including infrared (cm^{-1} , KBr) and Nuclear magnetic resonance spectrometry (d,ppm, DSMO- d_6 , ^1H NMR). From the synthesis performed with some various solvents, the average yield obtained respectively 73.32%, 58.31%, 67.66%, and 58.92% for 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, and 2-butanol solvent. The result of the research showed that synthesizing using primary alcohol solvent (1-propanol and 1-butanol) produced 2,5-bis(4-hidroxy-3-methoxybenzilidine)cyclopentanone compound more optimal than one using secondary alcohol solvents (2-propanol and 2-butanol). Its releated its decreasing of steric inhibit. Decreasing of steric inhibit on solvent make the solvent easier to losing proton for occurred hydrogen bonds with water on dehydration event to make the compound above.

Key words : Synthesis, curcumin analogue, alcohol solvent.

PENDAHULUAN

Curcuma longa L. (kunir, Jawa) di Indonesia telah banyak digunakan sebagai campuran obat tradisional, kosmetik, dan bahan makanan. *Curcuma longa* L mengandung senyawa utama, yaitu kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin dengan struktur kimia ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur induk senyawa kurkuminoid

R1 = R2 = OCH ₃	Kurkumin
R1 = OCH ₃ , R2 = H	Demetoksikurkumin
R1 = R2 = H	Bisdemetoksikurkumin

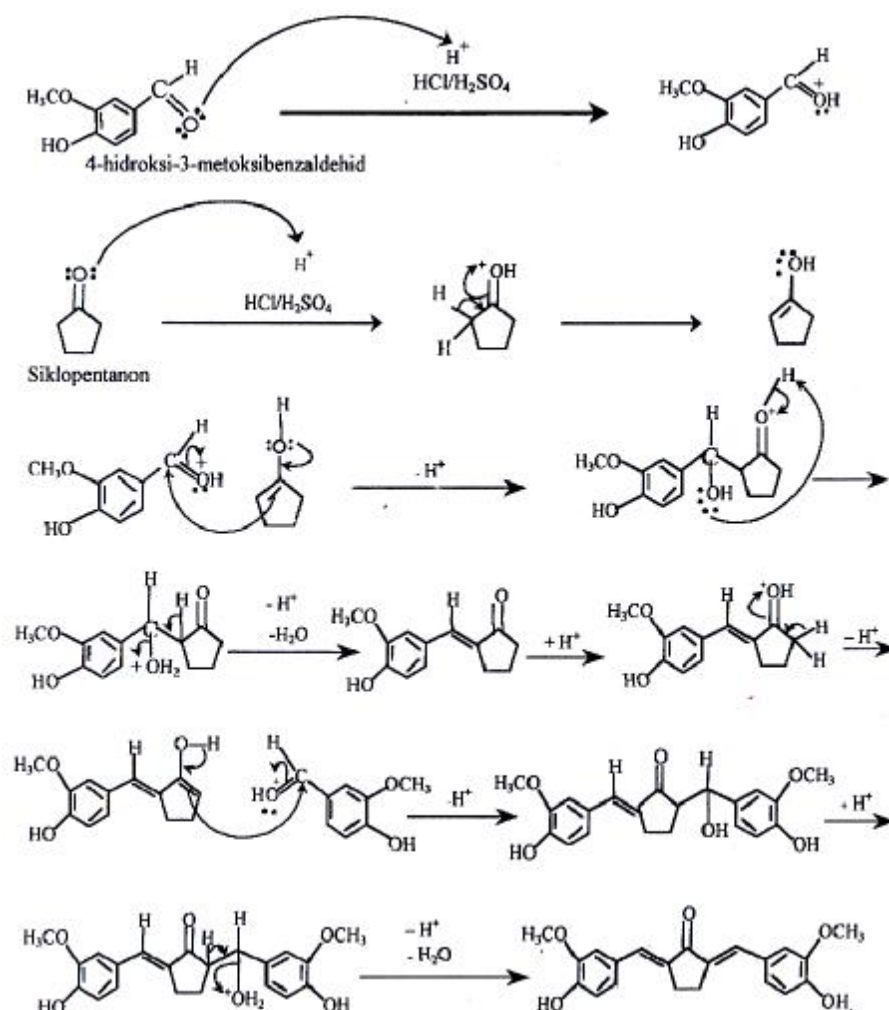
Kurkumin merupakan senyawa berwarna merah oranye, tidak larut dalam air, larut dalam pelarut organik seperti metanol, etanol, benzen, larut dalam alkali dan asam asetat glasial. Kurkumin dan analognya mempunyai aktivitas biologi *broad spectrum* seperti koleretik, hipokolesteremik, antiinflamasi, antireumatik, antibakteri, antihepatotoksik, hipoglikemik dan hipotensif (Reksohadiprojo, 1997). Selain itu kurkumin dilaporkan mempunyai aktivitas antifertilitas, dimana pada tikus dan kelinci kurkumin menyebabkan kegagalan ovulasi dan kehamilan, menurunkan berat testis dan kadar testosteron (Ammon dan Wahl *cit* Zulkhah dkk, 2000).

Senyawa aktif dari rimpang *Curcuma longa* L berhasil diisolasi pertama kali pada tahun 1870, kemudian struktur kimia ditemukan oleh Lampe et al pada tahun 1910. Mengingat kurkumin hasil isolasi mempunyai aktivitas biologi yang luas dan usaha memperoleh kurkumin melalui isolasi kurang efisien maka dalam perkembangan selanjutnya, kurkumin banyak diteliti untuk dikembangkan dengan melakukan modifikasi struktur kimia kurkumin melalui sintesis kimia. Penelitian dan modifikasi struktur dimaksudkan untuk memperoleh struktur analog kurkumin dengan aktivitas yang lebih spesifik dan lebih efektif dalam penggunaan terapi.

Pabon (1964) berhasil mensintesa beberapa turunan kurkumin dengan menggunakan vanilin (turunan benzaldehid), tributil borat, etilasetat, kompleks asetiaseton dan borat anhidrat dan butilamin pada suhu kamar. Nurfina dkk (1995) mensintesis turunan kurkumin dengan memodifikasi struktur pada inti aromatik dengan menggunakan asetil aseton dan turunan vanilin. Supardjan (1998) berhasil mensintesis 14 turunan kurkumin dengan modifikasi struktur kurkumin dengan substitusi hidrogen aktif pada metilen aktif. Sardjiman (2000) dengan memodifikasi struktur pada bagian tengah dan variasi pada cincin aromatik berhasil mensintesis 47 senyawa analog kurkumin, salah satu diantaranya adalah senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-

metoksibenzilidin)siklopentanon.

Senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon merupakan senyawa α, β tak jenuh. Senyawa ini dihasilkan melalui reaksi kondensasi karbonil antara vanilin (turunan benzaldehid) dengan siklopentanon (turunan keton). Siklopentanon merupakan senyawa karbonil yang mempunyai hidrogen α yaitu hidrogen yang terikat pada karbon posisi α . Dalam kondisi asam, siklopentanon akan bertindak sebagai nukleofil sedangkan vanilin bertindak sebagai elektrofil, karena vanilin tidak mempunyai atom hidrogen posisi α . Nukleofil akan menyerang elektrofil menjadi bentuk intermediate β -hidroksi yang mudah terdehidrasi membentuk senyawa enolat. Proses dehidrasi ini mudah terjadi disebabkan keberadaan hidrogen α yang akan dipindahkan dimana dalam suasana asam akan berada dalam bentuk enol dengan ikatan rangkap terkonjugasi yang merupakan struktur molekul yang lebih stabil (Fessenden dan Fessenden, 1995). Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon terlihat pada gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme reaksi pembentukan senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah vanilin teknis dengan kadar 99,84%, siklopentanon prosintesis (sigma), 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol (E-Merck), asam sulfat pekat (E-Merck), asam asetat glasial (E-Merck), aquades, silika gel GF 254 (E-Merck), metanol (E-Merck), kloroform (E-Merck), Etilasetat (E-Merck), aseton (E-Merck), dan senyawa pembanding (hasil sintesa Sardjiman).

Alat

Peralatan yang digunakan adalah labu alas bulat leher tiga, pendingin spiral, motor pengaduk, propipet, pipet ukur, timbangan elektrik, corong buchner, labu hisap, kompor listrik, alat gelas Erlenmeyer, seperangkat alat KLT, spektrofotometer infra merah Shimadzu FTIR-820 IPC dan spektrofotometer H-NMR Joel-My 60.

Jalannya Penelitian

1. Sintesis senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon dilakukan dengan cara berikut : 4,57 g (0,03 mol), vanilin teknis dilarutkan dengan 10 ml pelarut (1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol) dalam labu alas bulat leher tiga, dicatat sebagai sampel I, II, III, IV. Ditambahkan 1,3 ml (0,015 mol) siklopentanon, asam sulfat pekat 0,6 ml. Labu dihubungkan dengan alat pendingin, kemudian diaduk menggunakan motor pengaduk selama 2 jam pada suhu 28-29 °C.
2. Isolasi produk sintesa dilakukan dengan cara maserasi menggunakan campuran asam asetat glasial-air (1:1) dingin kemudian disaring menggunakan corong buchner. Residu dicuci dengan campuran asam asetat glasial-air (1:1) dingin sampai tidak ada polimer warna hitam. Kemudian dicuci dengan air panas sampai netral dan dicek dengan lakmus biru. Kristal dikeringkan dan dihitung rendemennya.
3. Pemurnian hasil sintesa dilakukan dengan rekristalisasi menggunakan aseton-air (1:2).
4. Uji kemurnian dilakukan dengan menguji titik lebur, KLT dengan fase gerak kloroform-etil asetat (5:1).
5. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesa dilakukan dengan spektrofotometri Inframerah dan resonansi magnetik inti (NMR).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibennzilidin)siklopentanon yang dilakukan dengan variasi jenis pelarut diperoleh hasil seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Sintesa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon dengan berbagai pelarut alkohol

Pelarut	Rendemen rata-rata	Jarak lebur ($^{\circ}\text{C}$)
1-propanol	73,32 %	213 – 215
2-propanol	58,31 %	213,5 – 215
1-butanol	67,66 %	214 – 216
2-butanol	58,92 %	214 – 216

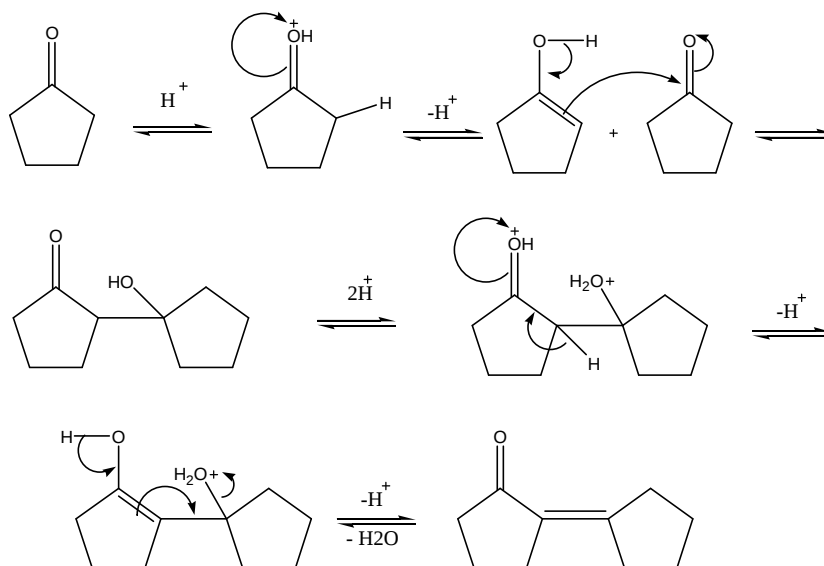
Penggunaan pelarut dalam sintesa adalah sebagai media reaksi untuk mempercepat terjadinya reaksi antara vanilin dan siklopentanon. Vanilin (serbuk) sebelum direaksikan dengan siklopentanon dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut alkohol untuk memperluas permukaan agar reaksi dapat berjalan lebih cepat. Selain itu penggunaan pelarut sebagai media penstabil senyawa produk intermediate. Senyawa intermediate mempunyai sifat yang labil yaitu mudah bereaksimembentuk molekul target ataupun kembali sebagai reaktan. Dalam sintesa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon peranan pelarut adalah membentuk ikatan hidrogen dengan molekul air (H_2O) pada saat terjadi eliminasi untuk membentuk ikatan rangkap ena yang lebih stabil. Oleh karen itu, jenis pelarut yang digunakan akan berpengaruh dalam stabilitas senyawa produk intermediate untuk memperoleh molekul target.

Rendemen rata-rata terbesar diperoleh pada sintesa menggunakan pelarut 1-propanol sebagai media reaksi. Di antara keempat pelarut (1-propanol, 2-propanol, 1-butanol dan 2-butano), pelarut 1-propanol mempunyai struktur molekul yang paling mudah Hal ini dikarenakan pelarut 1-propanol merupakan struktur alkohol primer yang mempunyai hambatan sterik lebih rendah dibandingkan dengan struktur alkohol sekunder (2-propanol dan 2-butanol). Semakin sterik suatu senyawa maka semakin sulit ikatan hidrogen terjadi. Semakin mudah pelarut berikatan dengan molekul air hasil eliminasi maka semakin mudah terjadinya peristiwa dehidrasi sehingga senyawa intermediate lebih cepat berada pada konfigurasi struktur yang stabil.

Perbedaan penggunaan jenis pelarut berpengaruh pula pada hasil sintesa yaitu tampak pada perbedaan warna senyawa produk sintesa (sebelum diisolasi). Sintesa dengan menggunakan alkohol primer (1-propanol dan 1-butanol) menghasilkan produk sintesa yang berwarna hijau kehitaman sedangkan sintesa dengan menggunakan alkohol sekunder (2-propanol dan 2-butanol) menghasilkan produk sintesa yang berwarna hijau kekuningan. Hasil ini menunjukkan bahwa reaksi menggunakan alkohol primer akan menghasilkan reaksi samping (polimer warna hitam) yang lebih banyak karena alkohol primer lebih reaktif sehingga dimungkinkan terjadinya reaksi sampingan antara pelarut alkohol (elektrofil dalam lingkungan asam) dengan keton (nukleofil) membentuk struktur hemiketal yang kemudian dapat berikatan lagi dengan sisa pelarut

membentuk asetal. Reaksi samping ini menghasilkan polimer dengan rantai ikatan yang semakin panjang (terlihat dari hasil sintesa yang berwarna gelap).

Polimer warna hitam yang terbentuk sebagai reaksi samping kemungkinan terjadi melalui reaksi kondensasi diri siklopentanon, dimana karbanion enolat yang terbentuk menyerang atom C dari keton (terjadi ikatan C=O antar siklopentanon) akibatnya rantai polimer menjadi panjang. Mekanisme reaksi kondensasi diri terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. mekanisme kondensasi diri siklopentanon

Pengujian hasil sintesa dilakukan dengan mengukur titik lebur senyawa hasil sintesa dan berdasarkan kromatogram KLT senyawa hasil sintesa dibandingkan senyawa standar hasil sintesa Sarjiman. Hasil pemeriksaan kromatografi lapis tipis (KLT) senyawa hasil sintesa dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil kromatografi lapis tipis senyawa hasil sintesa

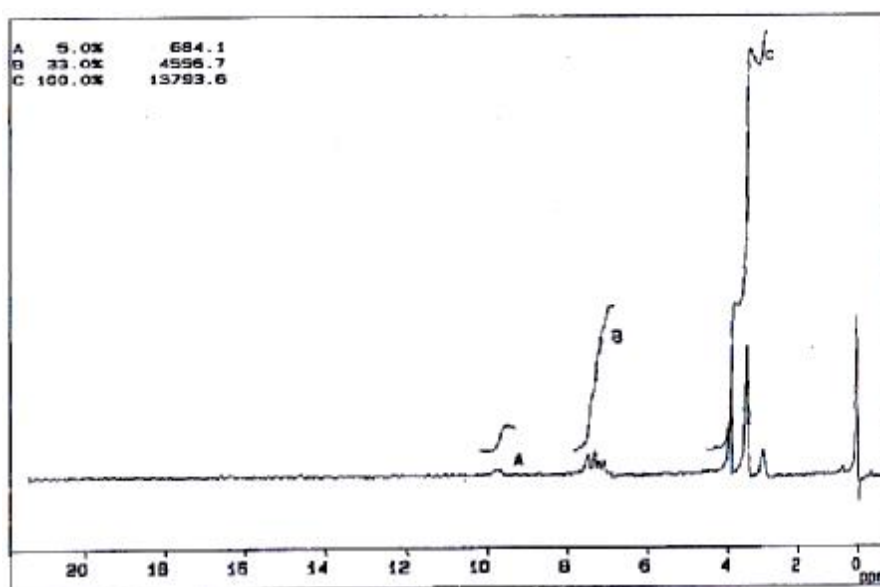
No.	Hasil sintesa dengan vriasi pelarut	Rf I Kloroform-etilasetat (5:1)	Rf I Kloroform-etilasetat (5:3)
1	Sampel 1-propanol	0,54	0,55
2	Sampel 2-propanol	0,52	0,55
3	Sampel 1-butanol	0,52	0,54
4	Sampel 2-butanol	0,52	0,54
5	Pembanding	0,54	0,54
6	Vanilin	0,65	0,64

Berdasarkan pengujian titik lebur pada senyawa hasil sintesa menunjukkan senyawa tersebut cukup murni, karena jarak leburnya berkisar 1-3 °C. Kemurnian hasil sintesa diperkuat berdasarkan harga Rf kromatogram KLT yang mendekati dari harga Rf senyawa standart (hasil sintesa Sardjiman) seperti terlihat pada tabel 2.

Identifikasi senyawa hasil sintesa selanjutnya dilakukan dengan pengujian menggunakan spektrometri inframerah dan spektrometri resonansi magnetik inti (NMR) untuk mengetahui struktur kimianya dan untuk memastikannya dibandingkan dengan spektra senyawa standar hasil sintesa Sardjiman atau pun dengan vanilin (starting material). Spektra senyawa hasil sintesa, senyawa standar hasil sintesa Sardjiman, dan vanilin dpat dilihat pada gambar 4, 5, 6, 7. dan 8.

Tabel 3. Spektra NMR senyawa hasil sintesa

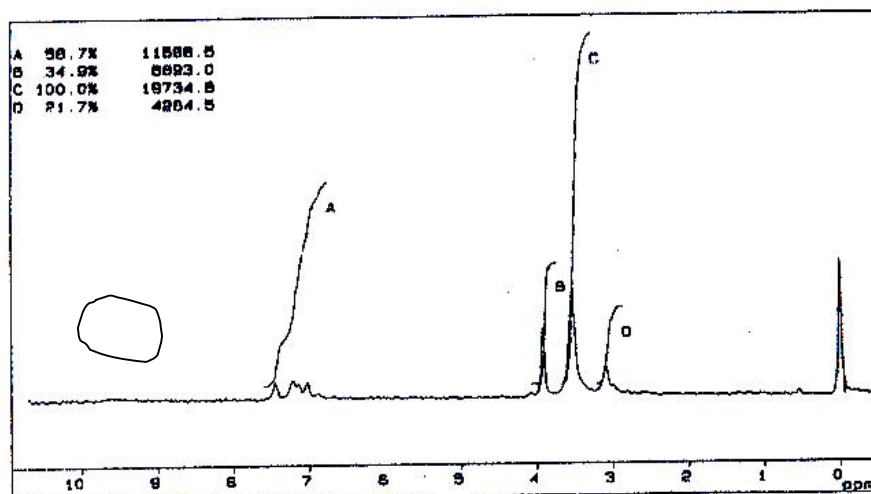
Signal	d (ppm)	Proton
Singlet	9,8	2 H dari –OH
Multiplet	6,8 – 7,8	6 H dari aromtis dan 2 H dari =CH-
Singlet	4,1	6H dari OCH ₃
Singlet	3,5	Pengotor
Singlet	3,1	4 H dari –CH ₂



Gambar 4. Spektra NMR senyawa hasil sintesa

Tabel 4. Spektra NMR senyawa hasil sintesa Sarjiman

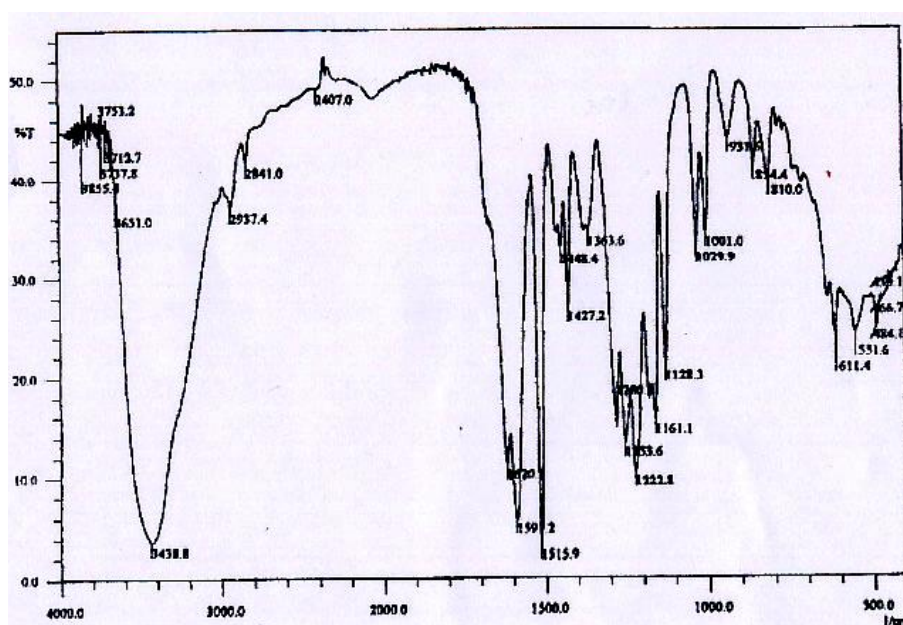
Signal	d (ppm)	Proton
Singlet (tidak jelas)	9,8	2 H dari –OH
Multiplet	6,8 – 7,7	6 H dari aromtis dan 2 H dari =CH-
Singlet	4,0	6H dari OCH ₃
Singlet	3,5	Pengotor
Singlet	3,1	4 H dari –CH ₂



Gambar 5. Spektra NMR senyawa hasil sintesa Sardjiman (pembanding)

Tabel 5. Vibrasi gugus fungsional senyawa hasil sintesa

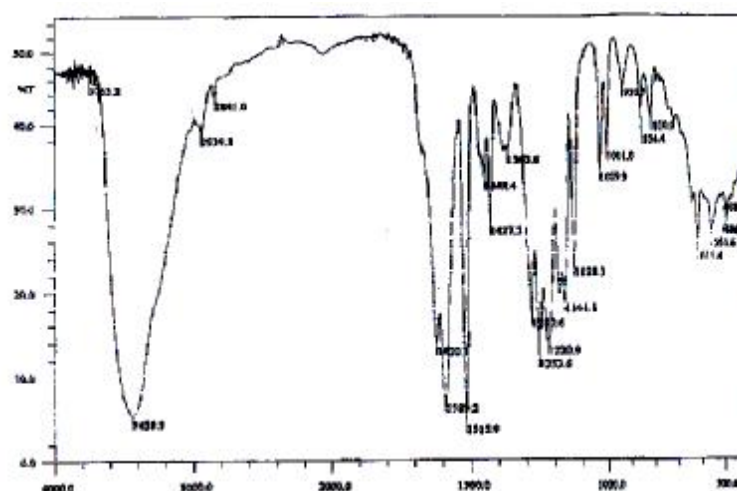
Pita-pita absorbansi pada bilangan gelombang (cm^{-1})	Intensitas	Gugus fungsional
3438,8	Sedang	Vibrasi rentangan -OH
1620,1	Lemah	Vibrasi rentangan C=O
1591,2 dan 1515,9	Tajam	Vibrasi rentangan C=C aromatis
1427,2	Sedang	Vibrasi rentangan metilen
1128,3	Tajam	Vibrasi rentangan C-O
810	Tajam	Vibrasi bengkokan C-H aromatis



Gambar 6. Spektra IR senyawa hasil sintesa

Tabel 6. Vibrasi gugus fungsional senyawa hasil sintesa Sardjiman (pembanding)

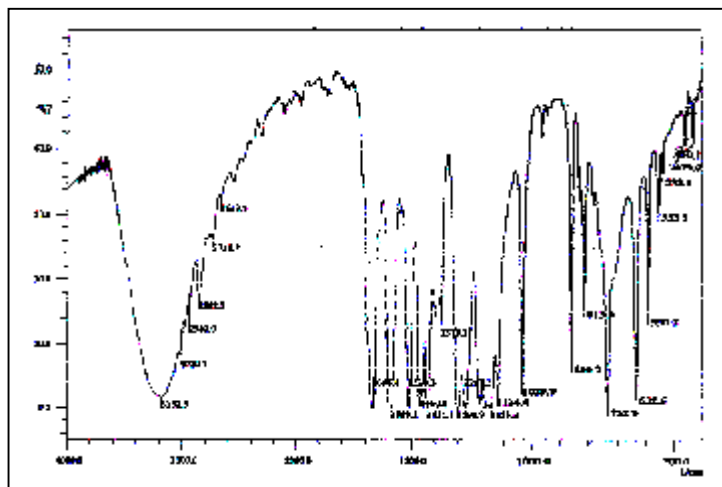
Pita-pita absorbansi pada bilangan gelombang (cm^{-1})	Intensitas	Gugus fungsional
3438,8	Sedang	Vibrasi rentangan –OH
1620,1	Lemah	Vibrasi rentangan C=O
1589,2 dan 1515,9	Tajam	Vibrasi rentangan C=C aromatis
1427,2	Sedang	Vibrasi rentangan metilen
1128,3	Tajam	Vibrasi rentangan C-O
810	Tajam	Vibrasi bengkokan C-H aromatis



Gambar 7. Spektra IR senyawa hasil sintesa Sardjiman

Tabel 7. Vibrasi gugus fungsional vanilin

Pita-pita absorbansi pada bilangan gelombang (cm^{-1})	Intensitas	Gugus fungsional
3438,8	Sedang	Vibrasi rentangan –OH
3020,3	Tajam	Vibrasi rentangan C-H aromatis
2862,2	lemah	vibrasi rentangan asimetri aldehyd
2738,7	Lemah	Vibrasi rentangan simetri aldehyd
1666,4	Tajam	Vibrasi rentangan C=O
1589 Dn 1510,2	Tajam	Vibrasi bengkokan C=C aromtis
1373,2	Lemah	Vibrasi rentangan C-O
1029,9	Tajam	Vibrasi rentangan C-O
813,9	Tajam	Vibrasi bengkokan aromatis



Gambar 8. Spektra IR vanillin

Berdasarkan spektra di atas, senyawa hasil sintesa merupakan senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon karena ada kesamaan spektra antara senyawa hasil sintesa dengan senyawa pembanding.

KESIMPULAN

Sintesa senyawa 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon dengan media reaksi alkohol primer (1-propanol dan 1-butanol) menghasilkan rendemen lebih banyak dibandingkan dengan sintesa menggunakan pelarut alkhohol sekunder (2-propanol dan 2-butanol). Semakin berkurang halangan sterik maka semakin baik mudah pelarut tersebut mengadakan ikatan hidrogen dengan molekul air hasil dehidrasi senyawa intermediate menghasilkan struktur ena yang lebih stabil.

DAFTAR PUSTAKA

- Fessenden, R.J. dan Fessenden, J.S., 1995, *Kimia Organik*, diterjemahkan oleh Sukmariah, M, dkk, 396-387, Binarupa Aksara, Jakarta.
- Nurfina, A.N., Samhoedi, M., Timmerman, H., Jenie, U.A., Sugiyanto, Van der Goot, H., 1997, The Relationship between Structure and Inhibition of Lipoxigenase Activity of Curcumin Derivaties, *Procedings of The International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry* (YSCP), editor Suwijjiyo, et.al., August 29-31, Faculty of Gadjah Mada University, Aditya Media, yogyakarta, p. 152-161.
- Pabon, H.J.J., 1964, *A Synthesis of Curcumin and Releated Compounds*, Rec Trov. Chim, Rescueil, 83, 379-396.
- Reksohadiprojo, M.S., 1996, *Kuliah Dan Praktika Kimia Farmasi Preparatif: Seri Kimia Fisika Organik*, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta, 35-37.

- Reksohsdiprojo, 1997, Designing Organic Synthesis of Curcumin Analogues as Medical agentt of Naturreal Product. *Procedings of The International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry* (YSCP), editor Suwijiyo, et.al., August 29-31, Faculty of Gadjah Mada University, Aditya Media, yogyakarta, p. 84-85.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogue, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities and Qualitative Structure Activity Relationship, *Disertasi*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Cetakan Pertama, 2-13, 29, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Tonnensen, H.H., 1986, Chemistry, Stability and Analisis of Curcumin A Naturally Occuring Drug Molecule, *Disertasi*, Oslo University, Oslo Norway, p. 12-40.
- Zulkhah N., Khadarsih, S.S., Suwono, 2000, *Sains Kesehatan*, 53-55, Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.