

SINTESIS SENYAWA ANALOG KURKUMIN 3,5-BIS-(4'-HIDROKSI-3'-METOKSI BENZILIDIN)-PIPERIDIN 4-ON (MONOHIDRAT HIDROKLORIDA) DENGAN KATALIS HCl

SYNTHESIS OF CURCUMIN ANALOG 3,5-BIS-(4'-HYDROXY-3'-METHOXY-BENZYLIDINE)-4-PIPERIDINONE (MONOHYDRATE HYDROCHLORIDE) WITH HYDROCHLORIDE ACID CATALYST

Muhammad Da'i*, Anisah Fajria, dan Wahyu Utami
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
abulathfi@gmail.com

ABSTRAK

Kurkumin merupakan senyawa yang mempunyai aktivitas biologis sebagai antialzheimer, antiinflamasi, antioksidan, antikanker dan anti-HIV. Stabilitas kurkumin dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya karena ada gugus metilen aktif pada β -diketon. Oleh karena itu, dibutuhkan modifikasi gugus β -diketon menjadi gugus monoketon untuk menghilangkan gugus metilen aktif sehingga dapat meningkatkan stabilitas dari analog kurkumin. Berdasar analisis tersebut dapat dikembangkan sintesis analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida dari reaksi kondensasi aldol antara starting material vanilin dan piperidin 4-on monohidrat hidroklorida dengan katalis asam (HCl). Metode sintesis dioptimasi dari perbandingan perubahan suhu dan pH sedangkan analisis senyawa hasil sintesis dilakukan secara kualitatif. Analisis tersebut antara lain, perubahan warna, KLT-densitometri, spektrofotometri UV-Vis, dan LC-ESI-MS. Hasil penelitian menunjukkan pada metode sintesis refluks dengan suhu 80-90 °C, perbandingan mol 2:1 (mmol), dan pH 2 dapat disintesis senyawa analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida. Identifikasi senyawa tersebut diperoleh dari perubahan warna menjadi orange, hasil KLT terdapat spot baru yang berfluorosensi, hasil spektrofotometri UV-Vis terjadi bathochromic shift, dan hasil LC-ESI-MS terdapat ion molekul yang sama dengan BM molekul target.

Kata kunci: analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3'-metoksi-benzilidin) piperidin 4-on monohidrat hidroklorida, katalis HCl, kondensasi aldol, spektrofotometri UV-Vis, LC-ESI-MS

ABSTRACT

Curcumin is a compound which has biology activity as antialzheimer, antiinflammation, antioxidant, anticancer, and anti-HIV. Stability of curcumin is affected by alkaline pH and light, it caused curcumin has an active methylene ($-CH_2$) group at β -diketone. The modification at the group of β -diketone to monoketone can increase stability of curcumin analog, so we can develop curcumin analog 3,5-bis-(4-hydroxy-3'-methoxy-benzylidene)-4-piperidinone monohydrate hydrochloride with acid catalyst for getting satisfied rendement. Synthesis of curcumin analog 3,5-bis-(4-hydroxy-3'-methoxy-benzylidene)-4-piperidinone monohydrate hydrochloride is taken from aldol condensation between starting material vanillin and 4-piperidinone monohydrate hydrochloride with HCl catalyst. Optimization of synthesis curcumin analog was done by comparison of temperature change and pH. The identification of that compound is analyzed qualitatively. There are colour change, KLT-densitometry, UV-Vis spectrophotometry, and LC-ESI-MS. The result of this research shows by reflux methods and temperature 80 to 90 °C with ratio 2:1 (mmol) and pH 2 can be synthesized curcumin analog 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohydrate hydrochloride. Identification of the compound getting from color change from yellow toward orange, KLT result shows the new spot which fluorescence, the spectrophotometry shows bathochromic shift, and LC-ESI-MS method shows molecular ion which is its molecular weight equal to target molecule.

Kata kunci: curcumin analog 3,5-bis-(4-hidroksi-3'-metoksi-benzilidin)-4-piperidinone monohydrate hydrochloride, HCl catalyst, aldol condensation, spectrophotometry UV-Vis, LC-ESI-MS

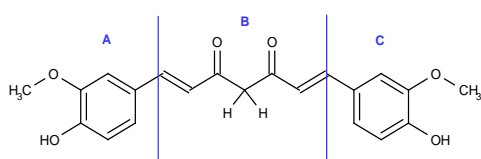
PENDAHULUAN

Kurkumin [1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion] (Gambar 1) merupakan penyumbang warna utama pada rimpang tanaman *Curcuma longa* L.

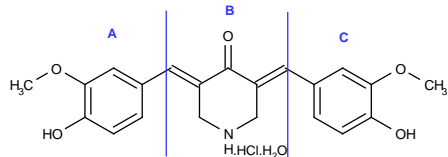
(Zingiberaceae). Oleh karena itu, banyak digunakan sebagai bahan pewarna alami pada makanan, obat-obatan, kosmetik, maupun tekstil (Tonnesen dan Karlsen, 1985). Selain digunakan sebagai bahan pewarna alami,

kurkumin juga mempunyai aktivitas farmakologi sebagai anti-*alzheimer* (Park dan Kim, 2002), antiinflamasi, antioksidan, antikanker, anti-HIV (Jayaprakasha *et al.*, 2005).

Stabilitas kurkumin sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya. Dalam lingkungan berair dengan kondisi basa kurkumin *mudah* terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat, feruloylmetane, dan vanilin karena ada gugus metilen aktif (-CH₂-) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen dan Karlsen, 1985). Ketidakstabilan kurkumin juga dipengaruhi adanya cahaya yang akan mengakibatkan terjadinya degradasi fotokimia (Tonnesen *et al.*, 1986).



Gambar 1. Struktur Kurkumin



Gambar 2. Struktur Analog Kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida

Robinson *et al.* (2003) membagi struktur molekul kurkumin menjadi tiga daerah bagian farmakofor. Bagian A dan C merupakan cincin aromatis, sedangkan bagian B merupakan ikatan dien-dion. Dua cincin aromatis tersebut baik simetris maupun tidak simetris menentukan potensi ikatan antara reseptor dengan senyawa obat sedangkan pada bagian B terdapat gugus metilen aktif yang menyebabkan ketidakstabilan kurkumin sehingga modifikasi struktur kurkumin dapat dilakukan pada bagian farmakofor B. Modifikasi gugus β diketon (farmakofor B) menjadi analog gugus monoketon dapat menghilangkan gugus metilen aktif sehingga diharapkan analog kurkumin menjadi lebih stabil.

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, 2003). Penelitian lain modifikasi β diketon menjadi gugus monoketon dengan suatu N-heterosiklik dapat meningkatkan aktivitas farmakologi analog kurkumin tersebut dibanding kurkumin sebagai senyawa penuntun

(Adams *et al.*, 2004; Sun *et al.*, 2006; dan Youssef *et al.*, 2004).

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 dan Fessenden, 1999).

Berdasar analisis tersebut dapat dikembangkan sintesis analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida (Gambar 2) melalui modifikasi gugus farmakofor B dengan katalis asam (HCl) untuk mendapatkan senyawa analog kurkumin yang lebih stabil dan rendemen yang lebih memuaskan.

METODE PENELITIAN

Alat: Alat-alat gelas (Pyrex), termometer, pendingin *liebig*, *hot plate* (Nuova), *magnetic stirrer*, mikropipet (Socorex), neraca analitik (A&D Co. Ltd.), universal indikator (Merck), plat KLT silica gel GF 254 (E. Merck), lampu UV, termopan, KLT-densitometer CS-9301 PC (Shimadzu), spektrofotometer UV-Vis (UV Mini SHIMADZU), LC-ESI-MS (Mariner Biospectrometry).

Bahan: Vanilin (4'-hidroksi-3'-metoksi-benzaldehida) (Sigma), 4-piperidinone monohydrate hydrochloride *for synthesis* (E. Merck), HCl 37% *pro analysis* (E. Merck), etanol *p.a.* (E. Merck), metanol *p.a.* (E. Merck), butanol *p.a.*, Aquabidestilata Steril *pro injection* (Ikapharmindo Putramas), kloroform *p.a.* (E. Merck), etil asetat *p.a.* (E. Merck).

Jalan Penelitian

Sintesis analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida

Sintesis pada perbandingan suhu.

Sintesis analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida diawali dengan orientasi melalui beberapa metode yaitu suhu kamar, pemanasan pada suhu 50-80 °C, dan pemanasan metode *refluks* pada suhu >80 °C.

Piperidin 4-on monohidrat hidroklorida (1 mmol) dilarutkan dalam aquabidestilata, vanilin (2 mmol) dilarutkan dalam etanol *p.a.* kemudian dipanaskan di atas waterbath pada suhu 25-30 °C dan dicampurkan, ditambah HCl pekat (35%) sambil diaduk selama 5 menit sampai pH 2. Campuran diaduk selama 2 jam pada suhu tertentu (suhu kamar, suhu 50-80 °C, dan suhu

>80 °C dengan *refluks*), hasil didiamkan selama 2 hari. Setelah terbentuk kristal, maka dilakukan pemisahan antara *starting material* (vanilin) dan molekul target dengan partisi butanol:aquabidest. Senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida berupa garam yang terlarut dalam air dikeringkan dengan bantuan nitrogen.

Optimasi sintesis metode *refluks* dengan perubahan pH. Setelah didapatkan hasil yang optimal dari perbandingan suhu dilakukan optimasi pH pada kondisi asam yaitu pH 1, 2, dan 3 menggunakan katalis HCl 35%.

Piperidin 4-on monohidrat hidroklorida (1 mmol) dilarutkan dalam aquabidestilata, vanilin (2 mmol) dilarutkan dalam etanol *p.a.* kemudian dipanaskan di atas waterbath pada suhu 25-30 °C dan dicampurkan. Ditambahkan HCl pekat (35%) sambil diaduk selama 5 menit sampai pH tertentu (pH 1, 2 dan 3). Campuran diaduk selama 2 jam pada suhu 80-90 °C dengan *refluks*, hasil didiamkan selama 2 hari. Setelah terbentuk kristal, maka dilakukan pemisahan antara *starting material* (vanilin) dan molekul target dengan partisi butanol:aquabidest. Senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida berupa garam yang terlarut dalam air dikeringkan dengan bantuan nitrogen.

Monitoring sintesis dengan metode hasil optimasi

Sintesis dilakukan menggunakan metode hasil optimasi. Selama percobaan dilakukan monitoring untuk mengetahui waktu terbentuknya senyawa hasil sintesis. Percobaan dilakukan dengan mengambil sampel pada menit ke 0, 30, dan 60 kemudian diidentifikasi dengan KLT-Densitometri.

Uji kemurnian

Uji kemurnian dilakukan dengan memeriksa titik lebur senyawa hasil sintesis dan vanilin menggunakan alat termopan. Temperatur saat senyawa yang diperiksa mulai meleleh sampai meleleh semua dicatat.

Elusidasi Struktur

UV/Vis. Senyawa hasil sintesis dilarutkan dengan metanol dan vanilin (pembanding) dilarutkan dengan etanol. Larutan diperiksa absorbansinya dan λ_{maks} dengan spektrofotometer UV-Vis (UV mini Shimadzu).

LC-ESI-MS. Sampel dilarutkan pada campuran pelarut acetonitril:air (80:20) kemudian 20 μ l sampel diinjeksikan pada pompa syringe dan dipisahkan melalui kolom fase terbalik (RP C18) Supelco pada LC (Hitachi L 6200) dengan panjang kolom 150

mm, diameter 2 mm, dan kecepatan alir 1 ml/min. Setelah terpisah, sampel disemprotkan melalui *electrospray ionization* sehingga menjadi bermuatan positif dan negatif. Pada *positive ion mode*, molekul yang bermuatan positif akan dilingkupi oleh kation-kation dan terbaca pada *mass spectrometer*.

Cara Analisis

Analisis kualitatif. Identifikasi secara visual berupa perubahan warna yang terbentuk selama sintesis berlangsung, uji KLT dengan membandingkan *Rf* spot vanilin pembanding dengan senyawa hasil sintesis, dan penentuan panjang gelombang dengan densitometer.

Analisis Kuantitatif. Analisis kuantitatif dilakukan dengan menghitung besarnya rendemen yang diperoleh.

% rendemen = _____

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis analog kurkumin 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida diperoleh dari reaksi kondensasi aldol menggunakan katalis asam antara dua *starting material* yaitu vanilin dan piperidin 4-on monohidrat hidroklorida. Reaksi kondensasi aldol tersebut dipengaruhi oleh faktor kinetika reaksi berupa sifat dasar pereaksi, suhu, konsentrasi pereaksi, dan katalis. Oleh karena itu, dilakukan optimasi terhadap faktor-faktor tersebut, yaitu optimasi suhu dan pH. Hasil optimasi sintesis menunjukkan selama pengadukan 2 jam dengan kondisi sintesis *refluks* suhu 80-90 °C pada pH 2 dengan perbandingan mol 2:1 terbentuk senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida. Senyawa tersebut diidentifikasi dari perubahan warna yang diberikan, hasil KLT-densitometri, penentuan panjang gelombang menggunakan spektrofotometri UV-Vis, dan penentuan BM senyawa hasil sintesis menggunakan LC-ESI-MS.

Hasil sintesis pada optimasi suhu antara lain suhu kamar, suhu 50-80 °C, dan *refluks* suhu >80 °C diidentifikasi dari perubahan warna yang diberikan. Perubahan warna dari kuning menjadi orange terjadi pada metode *refluks*. Adanya perubahan warna tersebut mengindikasikan selama sintesis terjadi reaksi kondensasi antar *starting material* membentuk ikatan rangkap terkonjugasi yang semakin panjang menjadi senyawa baru. Adanya pemanasan pada sintesis tersebut didasarkan pada energi aktivasi senyawa 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida dari perhitungan Chemdraw ultra edisi 6 yang membutuhkan

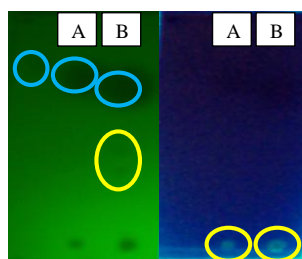
panas (endotermis) dengan nilai ΔH +131,26 KJ/mol. Sintesis berlangsung dengan *refluksmenggunakan alihn condensor* untuk mengoptimalkan kondisi sintesis dengan pemanasan selama pengadukan 2 jam dimana pelarut yang digunakan tidak berkurang karena menguap.

Terbentuknya senyawa 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida tersebut dapat dilihat dari hasil KLT-densitometri, senyawa hasil

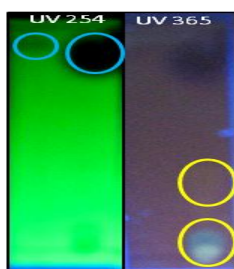
sintesis yang dibandingkan dengan *starting material* vanilin akan memberikan *spot* baru dengan harga *Rf* yang berbeda dari vanilin. *Spot* baru berupa garam analog kurkumin diidentifikasi pada *spot* awal yang berfluorosensi kuning kehijauan. Hal ini didasarkan dari sifat senyawa garam yang terikat kuat pada fase diam silika sehingga tidak dapat terelusi oleh fase gerak yang digunakan (Tabel 1 dan Gambar 3, 4).

Tabel 1- Hasil KLT-Densitometri dengan Fase Gerak K:EA (3:7) dan Fase Diam Silika Gel GF

Sampel	Rf	UV 254	UV 365	Sinar tampak	λ (nm)
		Pemadaman	Fluorosensi		
Sintesis pada suhu kamar	0	Nd	Kuning kehijauan	Nd	315,3
	0,78	Pemadaman	Nd	Nd	-
Vanilin Pembanding	0,78	Pemadaman	Nd	Nd	300,3
	0	Nd	Kuning kehijauan	Nd	330,9
Sintesis pada suhu 50-80 °C	0,33	Pemadaman	Nd	Nd	-
	0,38	Pemadaman	Nd	Nd	-
	0,78	Pemadaman	Nd	Nd	-
	0,78	Pemadaman	Nd	Nd	-
Vanilin Pembanding	0,78	Pemadaman	Nd	Nd	300,3
	0	Nd	Kuning kehijauan	Nd	347,4
Sintesis pada suhu >80 °C (metode <i>refluks</i>)	0,09	Nd	Biru	Nd	-
	0,33	Nd	Orange	Nd	-
	0,89	Pemadaman	Nd	Nd	-
Vanilin Pembanding	0,89	Pemadaman	Nd	Nd	300,8



Gambar 3- Hasil KLT pada suhu kamar (A) dan suhu 50-80 °C (B)



Gambar 4- Hasil KLT pada >80 °C dengan Metode *Refluks*

Pada sintesis digunakan katalis asam untuk mempercepat reaksi. Adanya perubahan pH akan mempengaruhi kecepatan reaksi dalam pembentukan produk berupa senyawa hasil sintesis. Hal tersebut dipengaruhi oleh jumlah ion hidrogen dalam membentuk enol untuk meningkatkan reaktivitas karbon alfa pada keton dan sifat *starting material* yang digunakan. Hasil percobaan menunjukkan pada pH 2 kinetika reaksi senyawa berjalan paling cepat dalam perubahan warna yang diberikan dibanding pH 3 dan pH 1 (Tabel 2).

Penentuan kadar senyawa 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on

monohidrat hidroklorida yang terbentuk dilakukan dari perhitungan *starting material* vanilin yang belum bereaksi menggunakan persamaan selama monitoring. Hasil monitoring menunjukkan selama sintesis berlangsung vanilin yang bereaksi secara sempurna (Tabel 3).

Selanjutnya dilakukan elusidasi struktur untuk mengetahui struktur pada senyawa hasil sintesis. Elusidasi struktur yang digunakan yaitu spektrofotometri UV-Vis dan LC-ESI-MS, spektrofotometri UV-Vis digunakan untuk vanilin maupun sampel hasil sintesis sedangkan LC-ESI-MS digunakan untuk senyawa hasil sintesis pada fase air dan fase butanol.

Tabel 2- Optimasi pH Metode *Refluks* Suhu 80-90 °C dengan perbandingan mol 2:1 (mmol)

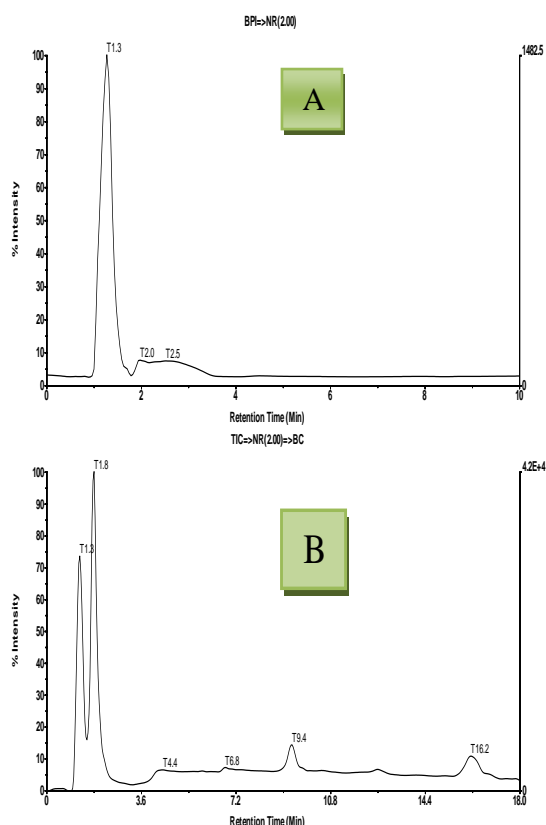
pH	Lama pengadukan (jam)	Warna larutan
1	4	Kuning
2	2	Orange
3	2,5	Orange

Tabel 3- Luas Area Vanilin Sisa selama Monitoring

Menit ke	Luas Area Vanilin Sisa
0	2251,859
30	2967,272
60	2534,163

Pemeriksaan spektrum UV-Vis digunakan untuk mengetahui keberadaan kromofor dan panjang gelombang pada senyawa yang diujikan, kromofor dapat berupa cincin benzen atau ikatan rangkap terkonjugasi. Dari hasil pemeriksaan panjang gelombang

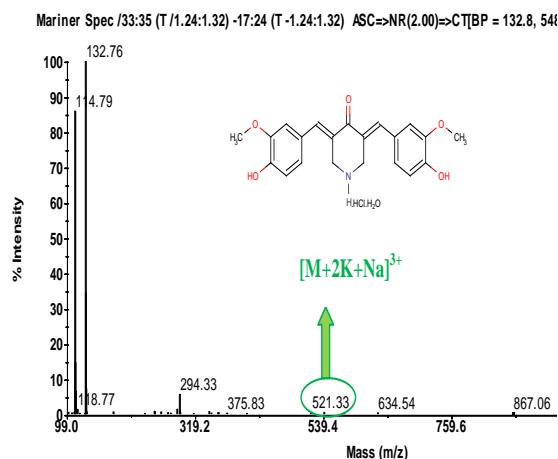
vanilin dan senyawa hasil sintesis menunjukkan terjadi *batochromic shift* pada senyawa hasil sintesis dengan λ 380,5 nm. Hal ini disebabkan ada gugus hidroksi dan metoksi sebagai gugus aoksokrom yang terikat pada inti benzen sebagai gugus kromofor serta reaksi antara dua *starting material* yang membentuk ikatan rangkap terkonjugasi semakin panjang dimana elektron mengalami delokalisasi dan energi yang dibutuhkan untuk transisi elektronik semakin kecil sehingga panjang gelombang yang diserap akan lebih besar dibandingkan *starting material* (vanilin λ 309,0 nm).



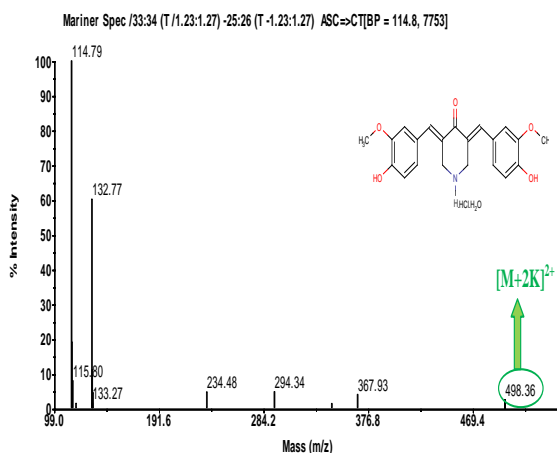
Gambar 5- Spektra Hasil *Liquid Chromatography* dengan Fase Gerak MeOH:Air (8:2) pada Fase Air (A) dan Fase Butanol (B)

Pemisahan campuran senyawa menjadi komponen-komponennya digunakan LC. Pada fase air terdapat 3 komponen senyawa sedangkan pada fase butanol terdapat 6 komponen senyawa (Gambar 5). Puncak yang muncul pertama kali (dengan *retention time* paling cepat) merupakan senyawa yang polar.

Hasil ESI-MS menunjukkan senyawa baru yang terbentuk berupa garam senyawa analog kurkumin yaitu 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida dengan BM 421,871 yang muncul pada ion molekular m/z 521,33 $[M+2K+Na]^{3+}$ dengan t_R 1,281 pada fase air dan m/z 498,36 $[M+2K]^{2+}$ dengan t_R 1,273 pada fase butanol (Gambar 6 dan 7).



Gambar 6- Hasil Spektra ESI-MS Fase Air pada t_R 1,281



Gambar 7- Hasil Spektra ESI-MS Fase Butanol pada t_R 1,273

Senyawa analog kurkumin 3,5-*bis*-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida didapatkan dari reaksi kondensasi aldol antara *starting material* vanilin dan piperidin 4-on monohidrat hidroklorida dengan katalis asam. Reaksi kondensasi aldol tersebut dipengaruhi oleh faktor kinetika reaksi berupa sifat dasar pereaksi pada *starting material* piperidin 4-on monohidrat hidroklorida, yaitu sifat keasaman hidrogen alfa terhadap gugus karbonil. Hidrogen alfa tersebut bersifat lebih asam dari pada hidrogen yang berikatan pada atom karbon sehingga menyebabkan gugus C α mengemban muatan negatif (nukleofil). Akan tetapi karakter negatif karbon alfa tersebut masih lemah sehingga perlu ditingkatkan dengan penambahan katalis karena katalis dapat meningkatkan kecepatan reaksi tanpa mengalami perubahan yang permanen dengan menurunkan energi aktivasi (Eakt) sehingga jumlah pereaksi yang bereaksi meningkat dan lebih cepat dalam pembentukan produk. Pada percobaan digunakan HCl sebagai katalis asam untuk membentuk struktur enol yang dapat meningkatkan karakter negatif C α terhadap gugus karbonil dengan cara H⁺ dari HCl akan memprotonasi atom oksigen pada gugus karbonil piperidin 4-on monohidrat

hidroklorida yang diikuti oleh pelepasan proton dari karbon alfa membentuk enol. Tidak adanya gugus metilen aktif dibandingkan kurkumin memudahkan terjadinya reaksi antara Ca pada piperidin 4-on monohidrat hidroklorida dengan C^{δ+} dari gugus karbonil vanilin karena tidak adanya kompetisi dengan reaksi kondensasi Knoevenagel.

Senyawa analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on monohidrat hidroklorida yang terbentuk merupakan produk hasil sintesis yang mempunyai rendemen kecil (*crude rendement*: 18,94%) dan belum murni dengan pemurnian partisi butanol-air. Rendemen yang kecil tersebut dapat disebabkan dari penggunaan suhu 80-90 °C pada kondisi sintesis yang dilakukan dimana kecepatan reaksi semakin meningkat dan menyebabkan reaksi berjalan tidak selektif dan metode sintesis yang diperoleh belum optimal.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan:

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, B.K., Ferstl E.M., Davis, M.C., Herold, M., Kurtkaya, S., Camalier R.F., Hollingshead, M.G., Kaur, G., Sausville, E.A, Rickles, F.R., Snyder, J.P, Liottab, D.C., Shojia M., 2004, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Curcumin Analogs as Anti-cancer and Anti-angiogenesis Agents, *Bioorg Med Chem*, 12, 3871–3883
- Da'i, M., 2003, Aktivitas Antiproliferatif Pentagamavunon-0 terhadap Sel Raji, Sel Hela dan Sel Myeloma, *Tesis*, Program Pascasarjana UGM, Yogyakarta
- Fessenden, R.J., dan Fessenden, S.J., 1999, *Kimia Organik*, Jilid 2, Alih Bahasa oleh Pudjaatmaka A.H., Penerbit Erlangga, Jakarta
- Jayaprakasha, G.K., Rao, J.M., and Sakariah, K.K., 2005, Chemistry and Biological Activities of *Curcuma longa*, *Trends in Food Science and Technology*, 16, 533-548
- Park, S.Y., and Kim, D., 2002, Discovery of Natural Products from *Curcuma longa* that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort againts Alzheimer's Disease, *J. of Natural Products*, 65 (9), 1227-1231
- Robinson, T.P., Ehler, T., Hubbard, R.B., Bai, X., Arbiser, J.L., Goldsmith, D.J., and Bowen, J.P., 2003, Design, Synthesis and Biological Evaluation of Aromatic Enones Related to Curcumin, *Bioorg. Med. Chem. Let.*13, 115-117
- Sun, A., Shoji, M., Lu, J.Y., Liotta, D.C., and Snyder, J.P., 2006, Synthesis of EF24-TRipeptida Cloromethyl Ketone: A Novel Curcumin-Related Anticancer Drug Delivery System, American Medical Society, *J. Med. Chem.* (49)3153-3158
- Tonnesen, H.H., and Karlsen, J., 1985, Studies on Curcumin and curcuminoids VI: Kinetics of Curcumin Degradation in Aqueous Solution, *Original Paper*, 2 *Lebensm. Unters. Fosch.* 402-404
- Tonnesen, H.H., Karlsen, J., and Van Henegouwen, G.B, 1986, Studies of Curcumin and Curcuminoids VIII, Photochemical Stability of Curcumin, *Original Paper*, 2 *Lebensm. Unters. Fosch.* 183:116-122
- Youssef, K.M., El-Sherbeny, M., El-Shafie, F., Farag, H.A., Al-Deeb, O, Albanat, S., Awadalla, A., 2004, Synthesis of Curcumin Analogues as Potential Antioxidant, Cancer Chemopreventive Agents, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 337, 42–54

1. Senyawa analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida dapat disintesis melalui kondensasi aldol menggunakan *starting material* vanilin dan piperidin 4-on monohidrat hidroklorida dengan katalis HCl.

2. pH optimal pembentukan senyawa analog kurkumin 3,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksi-benzilidin) piperidin-4-on monohidrat hidroklorida adalah pH 2.

SARAN

Perlu dilakukan pemurnian dengan KLT preparatif atau teknik kromatografi yang lain dan dilakukan optimasi kembali dengan pengaturan suhu, konsentrasi pereaksi, dan katalis untuk memperoleh hasil yang lebih optimal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada Dikti melalui Program Hibah PHK-A2 Batch III atas pembiayaan penelitian ini.