

## SITOTOKSISITAS DARI BEBERAPA SENYAWA

### TURUNAN KURKUMIN PADA SEL P388

Yum Eryanti<sup>1)</sup>, Yuana Nurulita<sup>2)</sup>, Yuharmen<sup>1)</sup>, Rudi Hendra dan Adel Zamri<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Lab. Organik Sintesis, Jurusan Kimia, Universitas Riau, Pekanbaru Indonesia 28293

<sup>2)</sup>Lab. Biokimia, Jurusan Kimia, Universitas Riau, Pekanbaru Indonesia 28293

#### ABSTRACT

Four analogue curcumins (3b, 3e, 3h and 3i) have been synthesized from aldehyde and ketone by using Claisen-Schmidt condensation under base condition. All the compounds have been confirmed their structure by using UN, IR, <sup>1</sup>HNMR and <sup>13</sup>CNMR spectroscopy analysis. Generally, all the compounds showed cytotoxicity activity with IC<sub>50</sub> value 15 – 80 ppm against murine leukemia (P-388) cell lines. The results showed that 3i could inhibit the highest P-388 cell line growth percentage.

*Key words* : curcumin, condensation, Claisen-Schmidt, cytotoxicity, P388

#### ABSTRAK

Telah berhasil disintesis 4 senyawa turunan kurkumin dari senyawa aldehid dengan senyawa keton melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dalam suasana basa. Ke 4 senyawa kurkumin hasil sintesis yaitu senyawa 3b, 3e, 3h dan 3i, telah dikonfirmasi strukturnya melalui analisa spektroskopi UV, IR, <sup>1</sup>HNMR dan <sup>13</sup>CNMR. Secara umum semua senyawa kurkumin hasil sintesis memberikan hasil uji sitotoksitas yang bervariasi antara 15 – 80 ppm, dari ke empat senyawa turunan kurkumin tersebut diperoleh senyawa 3i memiliki IC<sub>50</sub> yang paling kecil dan dikatakan senyawa 3i adalah senyawa yang paling aktif terhadap sel murin leukemia.

**Kata kunci** : kurkumin, kondensasi, Claisen-Schmidt, uji sitotoksitas, P388

#### PENDAHULUAN





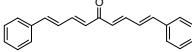

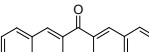
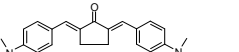

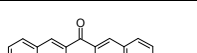
Kurkumin ditemukan pada berbagai jenis Genus *Curcuma* dan merupakan pigmen utama yang terkandung pada tanaman kunyit (*Curcuma longa*). Beberapa senyawa kurkuminoid yang ditemukan pada kunyit antara lain kurkumin, 4- demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin yang merupakan senyawa turunan diarilheptanoid. Disamping itu, juga ditemukan suatu turunan kurkuminoid yang tak simetri, yaitu dihidrokurkumin (Achmad *et al*, 2007). Secara kimiawi kurkumin merupakan senyawa metabolit sekunder golongan fenolik yang dikenal mempunyai keaktifan biologis seperti antiinflamasi (Kim *et al*, 2003), antioksidan (Suzuki *et al*, 2005), antiviral, antiinfeksi dan antialergi (Hendler *et al*, 2006), anti HIV (Santo *et al*, 2003) dan antikanker (Wisut *et al*, 2011). Berdasarkan aktivitas biologis tersebut maka senyawa kurkumin menarik untuk dijadikan model struktur senyawa target yang akan disintesis. Kurkumin tersebar diberbagai genus *Curcuma* dalam jumlah relatif kecil yaitu sekitar 3-5% dari berat kering dan variasi strukturnya terbatas, hal ini merupakan kendala untuk mengoptimalkan fungsi kurkumin (Stankovic, 2004), maka perlu dilakukan sintesis di laboratorium untuk mendapatkan turunan kurkumin dalam jumlah yang diinginkan dan dengan struktur yang bervariasi, secara umum senyawa turunan kurkumin dapat disintesis melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt dari suatu keton dan aldehid aromatik. Keton dalam hal ini bertindak sebagai nukleofil dan aldehid aromatik bertindak sebagai elektrofil. Reaksi kondensasi aldol sangat digemari dan banyak digunakan dalam pembentukan ikatan karbon-karbon, karena reaksinya sederhana dan bahan baku mudah diperoleh juga dikenal ramah lingkungan. Disamping alasan diatas, daya tarik lain dari metoda ini adalah karena memungkinkan dilakukan melalui pendekatan kimia kombinatorial. Dengan demikian, metoda ini dapat digunakan untuk membuat turunan kurkumin dengan berbagai variasi substituen pada kedua cincin benzen sehingga bisa menghasilkan perpustakaan molekul kurkumin.

Perpustakaan molekul kurkumin ini tidak saja sangat berguna untuk memudahkan mencari molekul aktif biologi bagi tujuan komersial (antimikroba, antioksidan, toksisitas dan antikanker). Tapi juga bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan misalnya hubungan antara struktur kimia dan aktifitas biologisnya dan sekaligus pengetahuan fisiko-kimianya (IR, UV dan NMR).

### METODE PENELITIAN

Sintesis senyawa kurkumin dilakukan dengan reaksi kondensasi aldol menggunakan katalis asam (HCl encer) atau basa (NaOH, NaOMe, LiOCH<sub>3</sub>, LDA), dengan menggunakan pelarut etanol (Carey and Sandberg, 1983), atau tanpa pelarut (Palleros, 2004). Disamping alasan diatas, daya tarik lain dari metoda ini adalah karena memungkinkan dilakukan melalui pendekatan kimia kombinatorial. Dengan demikian, metoda ini dapat digunakan untuk membuat turunan kurkumin dengan berbagai variasi substituen pada kedua cincin benzen sehingga bisa menghasilkan perpustakaan molekul kurkumin. Perpustakaan molekul kurkumin ini sangat berguna untuk memudahkan mencari molekul aktif biologi bagi tujuan komersial dan bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan misalnya hubungan antara struktur kimia dan aktifitas biologisnya dan sekaligus pengetahuan fisiko-kimianya (IR, NMR dan UV).

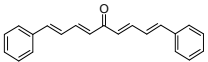
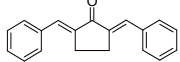
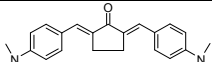
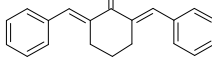
Tabel 1. Perpustakaan molekul kombinatorial hipotetik.

Senyawa hasil sintesis dikarakterisasi dengan metoda spektroskopi seperti UV, IR dan <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR selanjutnya dilakukan uji bioaktivitas yaitu antioksidan, antidiabetes, toksisitas, antiinflamasi, antimikrobal dan beberapa senyawa yang aktif hasil uji antioksidan dan inflamasinya dilakukan uji P388.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Karakterisasi senyawa kurkumin hasil sintesis

 3b (1E,3E,6E,8E)-1,9-difenilnona-1,3,6,8-tetraen-5-on	$\lambda_{Maks}$ nm (A) : 354.2; 253.5; 207.5. Spektrum NMR <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ( $\delta$ ) : 7.37-7.45(m) 6.57(d, J=15,25) 6.97-6.98	(cm <sup>-1</sup> ): 3057.17; 3026.31; 2920.23; 2852.72; 1600.92; 1494.83; 1448.54	7.37-7.45(m) 6.57(d, J=15,25) 6.97-6.98
 3e (2E,5E)-2,5-dibenziliden-siklopentanon	$\lambda_{Maks}$ nm = 351,0; 236,5.	(cm <sup>-1</sup> ) 3052.3 ; 3018,6 ; 3088,0 ; 2954,9 ; 2910,6(C-H) ; 1689,6(C=O) ; 1625,9 ; 1600,9 ; 1570.0(C=C).	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) ( $\delta$ ) : 8,03(d, 1H), 8,01(d, 1H), 7,76(d, J = 15,85 Hz, 1H), 7,61(d, 1H), 7,59(d, 1H), 7,57(d, 1H), 7,51(d, J=15,90 Hz, 1H), 7,51(d, 2H), 7,40(d, 1H), 7,38(d, 1H)
 3h senyawa (2E,5E) 2,5-bis(4-dimetil amino-benziliden)-siklopentanon (3h)	$\lambda_{Maks}$ nm = 461,5 ; 381,0 ; 338,0 ; 275,0 ; 235,0	(cm <sup>-1</sup> ) = 3084.2 (C-H); 2895.2; 2806.4(-CH <sub>2</sub> -); 1635; 1597.1; 1525.6(C=C); dan 1438.9	(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz) $\delta$ 8,02(d, 1H), 8,00(d, 1H), 7,78(d, J=15,30 Hz, 1H), 7,59(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,50(d, 1H), 7,41(d, J=15,85 Hz, 1H), 6,90(d, 1H), 6,88(d, 1H)
 3i 2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon		(cm <sup>-1</sup> )= 3055.24; 3022,45;2931,80; 2860.42; 1676,14;1604,77; 1573,91.1; 1537,27	CDCl <sub>3</sub> , 500MHz $\delta$ 7,46: 7,33; 7,40 ;7,37

Senyawa	Uji P388 ( ug/ml )
3e	68
3b	80
3i	17
3h	75

Tabel 3 . Hasil uji P388 empat senyawa kurkumin

hasil sintesis

Mekanisme pembentukan senyawa turunan kurkumin merupakan reaksi kondensasi antara suatu keton dengan suatu aldehid aromatik dalam suasana basa. menggunakan barium hidroksida. Cara ini memungkinkan untuk membuat turunan kurkumin dengan rendemen yang cukup baik yaitu antara 63-96%. Metoda ini pada prinsipnya cukup sederhana karena tidak memerlukan *work up* yang rumit, hanya dengan penyaringan dan pencucian padatan Melalui pendekatan kimia kombinatorial telah berhasil disintesis empat senyawa turunan kurkumin aseton, siklopentanon dan sikloheksanon. Spektrum IR turunan kurkumin pada umumnya menunjukkan frekuensi vibrasi khas untuk gugus C=O sekitar  $1610 - 1676 \text{ cm}^{-1}$  dan gugus C=C sekitar  $1490-1606 \text{ cm}^{-1}$ . Spektrum  $^1\text{H NMR}$  turunan kurkumin pada umumnya menunjukkan adanya pergeseran kimia yang khas yaitu munculnya puncak *doublet* dengan konstanta kopling sekitar 7-8 Hz yang berhubungan dengan adanya proton pada aromatis yg terletak pada 2,2'/6,6' dan 3,3'/5,5' (7,0-7,5 ppm).

Hasil uji toksisitas senyawa turunan kurkumin hasil sintesis memiliki aktivitas yang berbeda-beda dimana senyawa-senyawa toksik adalah 3a, 3b, 3d, 3h, dan 3i. Senyawa 3i (2E,6E)-2,6-dibenzilidensikloheksanon dan 3e: (2E,5E)2,5-dibenziliden-siklopentanon merupakan senyawa dengan sifat toksisitas yang tinggi yaitu berturut-turut 0,951 dan 10 ppm. Adanya substituen dimetilamina pada sikloheksanon dan pentanon juga menunjukkan toksisitas yang tinggi yaitu dilihat dari senyawa 3h dan 3i.

Hasil uji P388 menunjukkan bahwa senyawa 3i merupakan senyawa potensial untuk penelitian lebih lanjut pada senyawa antikanker dimana nilai uji P388 senyawa tersebut 17  $\mu\text{g/ml}$ .

### KESIMPULAN

Turunan kurkumin dapat disintesis melalui kondensasi Claisen-Schmidt dari suatu keton dan aldehid aromatik dengan menggunakan katalis basa barium hidroksida dengan rendemen yang cukup tinggi sehingga bisa dijadikan model untuk membuat turunan kurkumin yang lainnya.

Rendahnya rendemen untuk turunan kurkumin dari *p*-dimetilaminobenzaldehid disebabkan karena gugus dimetilamino pada posisi *para* mendeaktivasi gugus karbonil dari aldehid.

Ke empat senyawa kurkumin hasil sintesis dengan salah satu substituenya terhadap uji toksisitas, uji antiinflamasi memberikan hasil yang cukup toksik dilanjutkan dengan uji antikanker (P388) memberikan hasil yang baik khususnya senyawa 3i

### DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A., Hakim, E.H., Makmur, L., Syah, Y.M., Juliawaty, L.D., & Mujahidin, D. 2007. *Ilmu Kimia dan Kegunaan Tumbuh-Tumbuhan Obat Indonesia*. ITB, Bandung.
- Handler, N., Jaeger, W., Puschacher, H., Leiser, K., & Erker, T. 2007. *J. chem. Pharm. Bull.*, 55, 64-71.
- Kim, H.Y., Park, E.J. & Jou, I. 2003. *J. immunology*, 171, 6072-6079.
- Palleros, D.R. 2000. *Experimental Organic Chemistry*. John Willey & Sons, New York.
- Santo, D.R., Costi, R., Artico, M., Framontano, E., Colla, L.P., & Pani, A., 2003. *J. pure appl. chem.*, 75, 195-206.
- Stankovic, I. 2004. *Curcumin*. Chemical And Technical Assesment (CTA) JEFA.