
DIVERSIFIKASI PRODUK FARMASI DARI MINYAK LAWANG DENGAN PENDEKATAN SINTESIS KIMIA

Immanuel Berly D. Kapelle ^{a,c*}, Tun Tedja Irawadi ^b, Meika Syahbana Rusli ^a,
Djumali Mangunwidjaja ^a, Zainal Alim Mas'ud ^b

^a Teknologi Industri Pertanian, FATETA, Institut Pertanian Bogor, Bogor

^b Kimia, FMIPA, Institut Pertanian Bogor, Bogor

^c KIMIA, FMIPA, Universitas Pattimura, Ambon

* Email : berly_mollucas@yahoo.com

Abstrak

Indonesia merupakan negara yang terkenal dengan jenis-jenis tumbuhan penghasil minyak atsiri namun penggunaannya tidak banyak digunakan untuk diolah menjadi produk jadi seperti obat-obatan. Salah satu minyak atsiri yang sangat potensial dan diproduksi di wilayah Indonesia Timur khususnya Maluku dan Papua adalah minyak lawang. Tujuan yang ingin dicapai adalah membuat produk farmasi analog kurkumin dari minyak lawang dengan jalur sintesis kimia. Terdapat beberapa tahapan proses yang dilakukan, mulai dari proses isolasi safrol dari minyak lawang, proses isomerisasi safrol, proses oksidasi isosafrol dan tahapan proses reaksi kondensasi. Safrol diisolasi dari minyak lawang menggunakan metode kimia (NaOH) dan menghasilkan safrol 17,21%. Proses isomerisasi safrol menghasilkan isosafrol menggunakan sistem bebas pelarut dengan katalis alkali KOH pada suhu 120°C selama 6 jam diperoleh rendemen 77,56%. Piperonal diperoleh dari reaksi oksidasi isosafrol menggunakan oksidator KMnO₄ sebanyak 65,63%. Produk analog kurkumin simetris (1,5-bis-benzo[1,3]dioxol-5-yl-penta-1,4-dien-3-one) yang diperoleh dari reaksi kondensasi antara piperonal dengan aseton. Rendemen produk menggunakan metode gelombang mikro pada daya 140 watt selama 2 menit adalah 53,3% (t.l=180 °C) dan metode konvensional selama 3 jam adalah 78,43% (t.l=191 °C). Produk analog kurkumin tidak simetris (5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-phenyl-penta-2,4-dien-1-one) disintesis menggunakan dua tahapan reaksi kondensasi. Tahapan kondensasi yang pertama antara piperonal dengan asetaldehid menggunakan katalis basa dan metanol selama 3 jam diperoleh produk intermediate (3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-propenal) 70,28%. Reaksi kondensasi tahap kedua antara produk intermediate dengan asetofenon menggunakan metode gelombang mikro pada daya 140 watt selama 2 menit diperoleh rendemen 82,82% (t.l = 104 °C) dan metode konvensional selama 3 jam diperoleh 99,55% (t.l = 111 °C).

Kata kunci : Minyak lawang, safrol, sintesis, analog kurkumin

Abstract

Indonesia is a country with these kinds of plant essential oil producer but its use was not widely used for processed into finished products such as drugs. One of the essential oils are highly potential and produced in the territory of Indonesia's Eastern Maluku and Papua in particular is Mace oil. The goal to be achieved is to make pharmaceutical products of Curcumin analogues with Mace oil chemical synthesis. There are several stages of the process, starting from the process of insulating oil of safrol Mace, isomerization process of the oxidation process, isosafrol oxidation process and the process of condensation reaction. Safrol isolated from oil-chemical method using Mace (NaOH) and produce safrol 17, 21%. Isomerization

process safrol produces solvent-free system using isosafrol with alkali catalyst temperature is 120°C KOH on for 6 hours obtained 77,56% yield. Piperonal is obtained from the isosafrol oxidation reaction using oxidizing KMnO₄ 65,63% as much. Analog products Curcumin symmetrical (1,5-bis-benzo [1,3] dioxol-5-yl-penta-1,4-dien-3-one) obtained from the condensation reaction between piperonal with acetone. The product yield using microwave method on power 140 watt for 2 minutes is 53.3% (t. l = 180°C) and conventional methods for 3 hours is 78.43% (t. l = 191°C). Analog products not symmetrical Curcumin (5-benzo [1,3] dioxol-5-yl-1-phenyl-penta-2,4-dien-1-one) are synthesized using two stages of condensation reaction. The first stage of condensation between piperonal with asetaldehyd using the alkaline catalyst and methanol for 3 hours obtained intermediate products (3-benzo [1,3] dioxol-5-yl-propenal) 70,28%. The second phase condensation reaction between intermediate products with acetophenone using microwave method on power 140 watt for 2 minutes obtained 82.82% yield (t. l = 104 ° c) and conventional methods for 3 hours obtained 99.55% (t. l = 111° C).

Keywords : Mace oil, safrol, analog synthesis, Curcumin

1. PENDAHULUAN (INTRODUCTION)

Indonesia merupakan negara yang terkenal dengan jenis-jenis tumbuhan penghasil minyak atsiri namun penggunaannya tidak banyak digunakan untuk diolah menjadi produk jadi seperti obat-obatan. Salah satu minyak atsiri yang sangat potensial dan diproduksi di wilayah Indonesia timur khususnya Maluku dan Papua adalah minyak lawang. Tanaman pohon lawang termasuk dalam famili *lauraceae* dan kelompok kayu manis dengan ciri-ciri daun berlendir, kayu berwarna putih dan rapuh serta tumbuh liar di hutan. Minyak lawang diperoleh dari destilasi kulit kayu tanaman lawang (*Cinanomum cullilawan*, Blume) dengan rendemen 1,49–3,80% (Ketaren 1985).

Pada proses pemisahan minyak lawang menghasilkan dua produk yaitu eugenol (69,0%) dan safrol (21,0%) (Sastrohamidjojo 2014). Eugenol dan safrol memiliki perbedaan struktur, dimana safrol memiliki cincin epoksida yang sangat aktif sehingga dapat dijadikan sebagai prekursor obat sintetik. Safrol merupakan senyawa utama minyak sasafra dan sering digunakan sebagai prekursor obat sintesis MDMA (Stojanovska *et al.*2013) dan MDP2P (Cox *et al.*2006). Penggunaan safrol saat ini sebagai zat aditif makanan telah dilarang karena dapat berinteraksi dengan tubuh dan bersifat karsinogenik (Schaffer *et al.*2013), badan internasional untuk penelitian kanker menggolongkan safrol pada kelompok 2B karsinogenik (Fan *et al.*2012).

Bahan alam yang memiliki gugus epoksida yang sama dengan safrol serta memiliki aktifitas sebagai anti kanker adalah piperine (Soliman 2005). Piperine merupakan senyawa alkaloid yang telah diuji aktifitas sebagai antitumor dengan metode *in vivo* dapat menghambat 56,8% (Bezerral *et al.*2006), efek antioksidan dan hepatoprotektif (Mehta *et al.*2012) serta dapat meningkatkan bioavailabilitas (Jin *et al.*2013). Kereaktifan dari gugus epoksida yang dimiliki oleh safrol dapat dimanfaatkan dengan cara dikonversi menjadi produk obat antikanker yaitu senyawa turunan analog kurkumin.

Senyawa analog (homolog) kurkumin merupakan senyawa yang memiliki kemungkinan sifat farmakologis yang sama atau bahkan lebih baik bila dibandingkan dengan senyawa induk (Yang *et al.*2013) karena memiliki bioavailabilitas yang rendah (Reddy *et al.*2014). Kurkumin dan analog kurkumin mempunyai aktifitas biologis sebagai antiinflamasi, antioksidan, antitumor, dan anti kanker (pencernaan, payudara, ovarium, paru-paru, saraf) (Hahm *et al.*2004; Anand *et al.*2008; Labbozzetta *et al.*2009; Shang *et al.*2010; Anand *et al.*2011).

Diversifikasi produk berbasis minyak lawang menjadi produk obat antikanker analog kurkumin melalui beberapa tahapan proses antara lain isolasi safrol dari minyak lawang, isomerisasi safrol, oksidasi dan kondensasi. Safrol dapat diisolasi dari minyak lawang dengan menggunakan metode kimia dan fisik. Metode kimia dengan menggunakan NaOH (Kapelle *et al.*2010) sedangkan metode fisik berdasarkan pada perbedaan titik didih komponen. Reaksi

isomerisasi safrol menggunakan katalis basa berlebih dengan suhu proses 120°C selama 6 jam (Kapelle *et al.*2010) dengan reaksi tanpa pelarut atau dengan pelarut butanol (Heather *et al.*2015). Proses oksidasi isosafrol menghasilkan piperonal merupakan reaksi oksidasi alkena, dimana produk yang dihasilkan tergantung pada kondisi reaksi dan struktur alkena yang digunakan. Reaksi oksidasi dilakukan dengan menggunakan KMnO_4 sebagai pengoksidasi dalam sistem dua fasa yaitu air dan fasa organik, maka untuk meningkatkan reaksi ditambahkan katalis transfer fase (Sastrohamidjojo 2004).

Produk obat sintetik analog kurkumin yang akan dibuat memiliki perbedaan yaitu simetris dan tidak simetris namun berasal dari bahan dasar piperonal hasil sintesis dari minyak lawang. Reaksi sintesis analog kurkumin merupakan proses reaksi kondensasi antara dua senyawa karbonil yang berbeda dan umumnya menggunakan dua kondisi reaksi yaitu kondisi asam dan kondisi alkali (Yin *et al.*2013). Reaksi pada kondisi alkali sering digunakan karena dapat memberikan hasil yang lebih baik (Chen *et al.*2011). Proses reaksi kondensasi dapat dipercepat dengan menggunakan radiasi microwave pada 160W selama 60-120s (Elavarasan *et al.*2013). Tujuan yang ingin dicapai adalah membuat produk farmasi analog kurkumin dari minyak lawang dengan jalur sintesis kimia.

2. METODE PENELITIAN (MATERIALS AND METHODS)

Bahan dan Alat

Bahan yang akan digunakan pada penelitian ini antara lain: minyak lawang (hasil destilasi uap kulit kayu tanaman lawang di Maluku), silica gel biru, kalium hidroksida, dietil eter, petroleum eter, asam asetat glasial, asam sulfat, diklorometana, natrium hidroksida, natrium sulfat anhidrat, asetaldehid, asetofenon, metanol, kalium permanganat yang semuanya p.a (e.merck), *polyoxyethylene sorbitan monooleate* (Tween 80) (brataco), kertas saring wathman 42, indikator universal, aquades.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain pemanas listrik dilengkapi pengaduk magnet, microwave oven LG 700 w, alat ukur titik leleh, (FTIR, IR Prestige-21, Shimadzu), kromatografi gas spektrometri massa (GCMS, QP-2010 Plus, Shimadzu), kromatografi gas (GC, Shimadzu 2010) dan alat-alat gelas, kromatografi cair spektrofotometer massa (LC-ESI-MS, L6200, Hitachi), HPLC (Shimadzu) dan alat-alat gelas.

Isolasi safrol dari minyak lawang

Ke dalam erlenmeyer ukuran 1 L dimasukkan 614,76 g minyak lawang dan ditambahkan 240 g NaOH dalam 1250 mL aquades. Campuran diaduk sampai terbentuk dua lapisan, dan kemudian lapisan atas dipisahkan. Lapisan bawah diekstraksi dua kali dengan 100 mL petroleum eter dan ditambahkan pada lapisan atas, selanjutnya dicuci dengan aquades hingga netral dan dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat. Petroleum eter dipisahkan menggunakan evaporator dan dilakukan destilasi dengan pengurangan tekanan. Kemurnian diuji dengan kromatografi gas dan struktur ditentukan dengan $^1\text{H-NMR}$ dan FTIR.

Isomerisasi safrol

Ke dalam labu leher tiga ukuran 500 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, termometer, pendingin bola dan tabung yang berisi gel biru dimasukan 71,56 g (0,44 mol) safrol dan 50 g (0,89 mol) KOH. Campuran direfluks pada suhu 120° C selama 6 jam, dan didinginkan kemudian ditambahkan 250 mL aquades, kemudian diekstrak dengan dietil eter. Hasil dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat dan dietil eter dipisahkan menggunakan evaporator dan dilakukan destilasi dengan pengurangan tekanan. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR dan $^1\text{H-NMR}$.

Sintesis piperonal

Kedalam labu leher tiga 500 mL dimasukan 14,85g isosafrol (0,1 mol), 500 mL aquades, 10 mL asam asetat glasial, 75 mL asam sulfat 50%, 500 mg tween 80 dan 500 mL diklorometan.

Selanjutnya 48,95 g (0,31 mol) padatan KMnO_4 ditambahkan sekitar 500 mg setiap menit, suhu dipertahankan di bawah 30°C dengan menempatkan dalam penangas es. Setelah KMnO_4 ditambahkan, labu dipanaskan perlahan-lahan pada suhu 40°C sampai warna ungu KMnO_4 hilang (15 menit), kemudian larutan didinginkan selama beberapa menit dan terbentuk endapan MnO_2 , saring endapan MnO_2 menggunakan silica gel. Larutan hasil pemisahan kemudian dituangkan kedalam corong pisah dan kedua lapisan dipisahkan. Lapisan air (lapisan atas) diekstrak dengan diklorometan (2 x 30 mL). Semua lapisan organik digabung, kemudian dicuci dengan 2 x 30 mL aquades. Lapisan organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat, disaring dan dievaporasi dengan evaporator. Ke dalam residu hasil evaporasi ditambahkan larutan NaOH 20% dan campuran diaduk selama 30 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan diklorometan, dicuci dengan aquades, dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat dan dievaporasi kembali. Rekristalisasi dilakukan dengan menggunakan pelarut metanol, hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan GCMS dan $^1\text{H-NMR}$.

Proses sintesis analog kurkumin simetris metode gelombang mikro

Metode gelombang mikro dengan cara mencampurkan 45 g (0,3 mol) piperonal, 8,93 g (0,15 mol) aseton dan 30 mL metanol. Campuran diaduk dan ditambahkan 15 mL NaOH 10%. Campuran dimasukkan ke dalam mikrowave pada tingkat daya 140 watt dengan waktu pemanasan 2 menit. Hasil kemudian didinginkan, dicuci dengan metanol, disaring, dan dianalisis.

Proses sintesis analog kurkumin simetris metode konvensional

Pemanasan secara konvensional dengan cara mencampurkan 45 g (0,3 mol) piperonal, 8,93 g (0,15 mol) aseton dan 30 mL metanol. Campuran diaduk dan ditambahkan 15 mL NaOH 10%. Campuran diaduk selama 3 jam, residu dicuci dengan metanol, disaring dan hasil yang diperoleh dianalisis.

Pembuatan produk *intermediate* 3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-propenal

Produk *intermediate* dilakukan dengan mencampurkan 16 g (0,4 mol) NaOH , 100 mL aquades dan 150 mL metanol. Campuran diaduk, selanjutnya 8,8 g (0,2 mol) asetaldehid dituangkan kedalam campuran. Sebanyak 30 g (0,2 mol) piperonal ditambahkan kedalam campuran dan diaduk selama 3 jam. Hasil kemudian didinginkan dan dimasukkan dalam lemari pendingin selama 12 jam. Padatan hasil disaring dengan penyaring Buchner dan dicuci dengan aquades sampai pH netral. Kristal yang terbentuk di rekristalisasi dan dianalisis.

Proses sintesis analog kurkumin tidak simetris metode konvensional

Metode konvensional dengan cara mencampurkan 3,2 g (0,08 mol) NaOH , 20 mL aquades dan 30 mL metanol. Campuran diaduk, selanjutnya 4,8 g (0,04 mol) asetofenon dituangkan kedalam campuran dan segera diaduk. Sebanyak 7,04 g (0,04 mol) produk *intermediate* dituangkan kedalam campuran dan diaduk selama 3 jam. Hasil kemudian didinginkan dan dimasukkan dalam lemari pendingin selama 12 jam. Padatan hasil disaring dengan penyaring Buchner dan dicuci dengan aquades sampai pH netral. Kristal yang terbentuk di rekristalisasi dan dianalisis.

Proses sintesis analog kurkumin tidak simetris metode gelombang mikro

Metode gelombang mikro dengan cara mencampurkan 3,2 g (0,08 mol) NaOH , 20 mL air dan 30 mL metanol. Campuran diaduk, selanjutnya 4,8 g (0,04 mol) asetofenon dituangkan kedalam campuran dan segera diaduk. Sebanyak 7,04 g (0,04 mol) produk *intermediate* dituangkan kedalam campuran. Campuran dimasukkan ke dalam mikrowave pada tingkat daya 140 watt dengan waktu pemanasan 2 menit. Hasil kemudian didinginkan dan dimasukkan dalam lemari pendingin selama 12 jam. Padatan hasil disaring dengan penyaring Buchner dan dicuci dengan aquades sampai pH netral. Kristal yang terbentuk di rekristalisasi dan dianalisis.

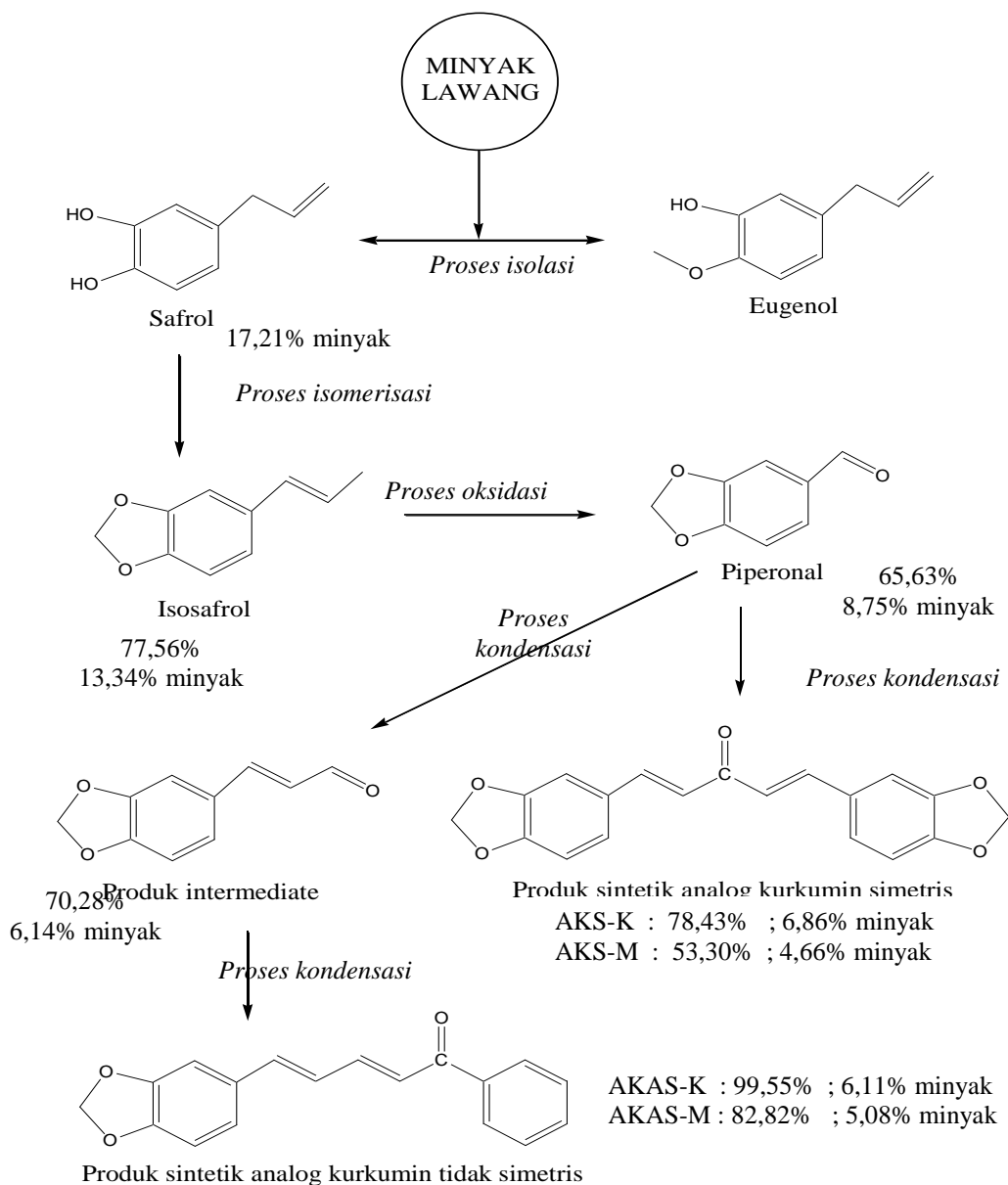
3. HASIL DAN PEMBAHASAN (RESULT)

Diversifikasi produk minyak lawang yang telah dibuat dengan pendekatan sintesis kimia adalah produk sintetik analog kurkumin simetris (1,5-bis-benzo[1,3]dioxol-5-yl-penta-1,4-dien-3-one) dan produk sintetik analog kurkumin tidak simetris (5-benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-phenyl-penta-2,4-dien-1-one). Terdapat beberapa tahapan proses yang dilakukan, mulai dari proses isolasi safrol dari minyak lawang, proses isomerisasi safrol, proses oksidasi isosafrol dan tahapan proses reaksi kondensasi. Transformasi produk dan proses reaksi yang terjadi pada setiap tahapan serta rendemen hasil dapat dilihat pada gambar 1.

Produk obat sintetik analog kurkumin simetris dan tidak simetris dari minyak lawang melalui tahapan proses yang banyak sehingga terjadi penurunan rendemen hasil dari minyak. Presentasi rendemen produk sintetik analog kurkumin antara 4,66% – 6,86% dengan rendemen terbesar untuk metode proses konvensional pada kedua produk sintetik. Tahapan awal proses pembuatan produk antikanker sintetik adalah isolasi safrol dari minyak lawang. Eugenol merupakan produk mayor dalam proses isolasi menggunakan pereaksi basa NaOH. Safrol merupakan hasil samping dari proses isolasi eugenol, namun masih mengandung komponen lain dalam campuran sehingga perlu dilakukan pemurnian. Pemurnian safrol menggunakan metode fisik yaitu dengan menggunakan pengaruh suhu. Safrol dapat dimurnikan pada temperatur rendah menghasilkan kristal putih (Villegas *et al.* 2011) dan dapat juga pada suhu tinggi dengan metode destilasi. Titik didih safrol pada tekanan 1 atm adalah 234,5 °C (Sastrohamidjojo 2004) sehingga perlu dilakukan penurunan tekanan agar titik didih safrol menjadi lebih rendah dan juga jika safrol didestilasi pada suhu 234,5 °C dapat merusak struktur kimia safrol.

Penurunan tekanan dari 760 mmHg menjadi 1 mmHg menghasilkan safrol pada suhu destilasi 90-123 °C dengan rendemen 17,21%. Proses isomerisasi safrol menjadi isosafrol merupakan reaksi perpindahan ikatan rangkap dari rantai lurus mendekati cincin benzen dengan bantuan katalis alkali. Proses pada kondisi alkali tanpa adanya pelarut direfluks pada suhu 120°C selama 6 jam menghasilkan cairan bening kekuningan dengan rendemen 77,56%. Rendemen hasil yang diperoleh dengan metode proses tersebut menghasilkan produk yang lebih baik dari penelitian yang dilakukan oleh Gimeno *et al* (2005) dengan kondisi proses isomerisasi safrol menggunakan bantuan katalis transfer fase pada suhu 80°C selama 1,25 jam diperoleh rendemen 75%.

Mekanisme tahapan isomerisasi yang terjadi dimulai dengan pengambilan atom H α pada gugus alil oleh katalis basa sehingga terbentuk karbanion yang terstabilkan oleh pengaruh resonansi. Proses berikutnya adalah perpindahan ikatan rangkap yang dilanjutkan dengan protonasi menghasilkan dua kemungkinan struktur yaitu *cis*-isosafrol dan *trans*-isosafrol. Produk isomerisasi yang dihasilkan sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Gimeno *et al* (2005), dimana produk isomer *trans*-isosafrol lebih dominan dari produk *cis*-isosafrol karena kestabilan struktur kimia.



Gambar 1. Transformasi produk sintetik analog kurkumin dari minyak lawang

Tahapan proses transformasi produk isosafrol menjadi piperonal merupakan reaksi oksidasi ikatan rangkap yang terdapat pada gugus alil pada isosafrol. Hasil penelitian menggunakan oksidator kalium permanganat dan zat pendispersi tween 80 dengan pelarut diklorometan diperoleh rendemen hasil 65,63%. Penggunaan KMnO_4 encer akan menghasilkan diol dan kedua gugus OH pada senyawa diol. Reaksi ini diduga melewati pembentukan zat antara glikol (1,2-diol) yang teroksidasi lebih lanjut (Gimeno *et al.* 2005). Panambahan kalium permanganat secara bertahap agar reaksi dapat terkendali karena reaksi bersifat eksotermis dan suhu dipertahankan dibawah 30°C untuk mencegah terjadinya oksidasi lebih lanjut menjadi karboksilat yang tidak diharapkan. Produk samping dalam proses oksidasi dapat saja terbentuk karena pengaruh kondisi proses yang ada namun pada penelitian ini diperoleh produk dengan kemurnian 100%. Diol yang terbentuk akan dioksidasi lebih lanjut menjadi piperonal (Allinger *et al.* 1976) dan endapan MnO_2 . Proses penyaringan endapan MnO_2 dilakukan dengan penyaringan menggunakan silica gel dan bantuan vakum.

Produk sintetik analog kurkumin merupakan produk yang memiliki kemiripan struktur dengan produk kurkumin hanya dibedakan oleh penghubung dua cincin benzen. Dua produk yang disintesis pada penelitian ini adalah analog kurkumin simetris (AKS) dan analog kurkumin tidak simetris (AKAS) dengan perbedaan pada posisi cincin benzen. Proses sintesis AKS dan AKAS merupakan reaksi kondensasi antara dua senyawa aldehid yang berbeda yang disebut reaksi kondensasi aldol. Prosedur sintesis menggunakan kondisi proses alkali dan metode yang digunakan adalah metode konvensional dan gelombang mikro. Produk AKS merupakan reaksi antara piperonal dengan aseton pada kondisi alkali. Hasil produk sintetik AKS menggunakan metode konvensional pada suhu ruang (27°C) selama 3 jam diperoleh rendemen 78,43%. Semakin besar molekul dan banyaknya atom H_{α} pada reaktan dapat mengakibatkan terbentuknya produk samping. Kondisi sistem yang sangat bersifat basa dapat bereaksi dengan atom H_{α} pada reaktan yang mengakibatkan terjadinya reaksi yang tidak dikehendaki. Reaktan yang digunakan untuk sintesis AKS adalah piperonal yang memiliki atom H_{α} pada gugus epoksida sehingga dapat dimungkinkan terjadinya hal tersebut. Produk AKS dapat juga disintesis menggunakan metode gelombang mikro dengan reaktan piperonal, aseton, katalis NaOH dan pelarut metanol. Produk AKS hasil sintesis selama 2 menit dengan daya 140 watt diperoleh rendemen 53,3%. Rendahnya rendemen produk yang dihasilkan disebabkan karena pada proses sintesis AKS menggunakan pelarut metanol yang dapat terjadi penguapan jika disinari radiasi gelombang mikro. Penggunaan pelarut metanol tersebut karena katalis NaOH yang digunakan merupakan katalis homogen, sedangkan kalsium oksida merupakan katalis heterogen. Panas dari gelombang mikro lebih cepat ditransfer bila dibandingkan dengan metode pemanasan konvensional (Hugel 2009).

Produk sintetik AKAS merupakan produk yang memiliki kemiripan dengan AKS namun posisi cincin benzen yang tidak simetris. Produk AKAS dapat disintesis dengan menggunakan dua tahapan reaksi kondensasi, tahap pertama adalah sintesis produk *intermediate* (3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-propenal) dan tahap kedua sintesis AKAS. Tahap kedua sintesis AKAS menggunakan dua metode proses yaitu metode konvensional dan gelombang mikro dengan reaktan asetofenon, produk *intermediate* dan katalis alkali NaOH. Reaktan asetofenon mempunyai atom H_{α} terhadap gugus karbonil, sehingga dalam kondisi basa akan terbentuk karbanion. Karbanion ini relatif stabil karena dapat berkonjugasi menghasilkan ion enolat. Mekanisme reaksi sintesis AKAS melibatkan dua tahap reaksi yaitu tahap adisi dan tahap dehidrasi (Tran *et al.* 2012). Tahap pertama adalah tahap reaksi adisi nukleofil, dimana karbanion dari asetofenon akan menyerang gugus karbonil pada produk *intermediate*. Hasil reaksi adisi nukleofil tersebut akan mengalami transfer proton dari molekul air menghasilkan β -hidroksiketon. Reaksi tahap kedua adalah reaksi dehidrasi senyawa β -hidroksiketon, karena senyawa β -hidroksiketon mempunyai atom H_{α} maka dalam kondisi basa atom H_{α} mudah untuk lepas. Hal tersebut mempercepat reaksi dehidrasi senyawa β -hidroksiketon menghasilkan produk yang stabil karena mempunyai ikatan rangkap yang terkonjugasi dalam cincin aromatik.

Tahapan proses sintesis AKAS menggunakan metode konvensional dengan reaktan asetofenon, produk *intermediate*, katalis NaOH dan pelarut metanol pada suhu ruang selama 3 jam menghasilkan rendemen 99,55%. Tran *et al.* (2012) melakukan reaksi yang sama menggunakan beberapa reaktan turunan aldehid dan katalis KOH selama 6 jam menghasilkan 21 produk dengan rendemen 43-63%. Produk AKAS yang dihasilkan sangat baik bila dibandingkan dengan penelitian tersebut, karena tahapan proses AKAS ditambahkan pelarut metanol sehingga kemungkinan terjadinya tumbukan antara reaktan semakin besar. Metode proses sintesis AKAS menggunakan radiasi gelombang mikro pada daya 140 watt selama 2 menit dengan presentase reaktan yang sama dengan metode konvensional diperoleh produk dengan rendemen 82,82%. Penggunaan radiasi gelombang mikro juga dilakukan oleh Azarifar *et al.* (2003) untuk reaksi kondensasi menghasilkan beberapa produk dengan besaran daya 300 watt selama beberapa menit dan diperoleh produk dengan rendemen 80-95%. Rendemen hasil AKAS yang diperoleh dengan metode gelombang mikro memiliki hasil yang baik dan tidak terlalu besar perbedaan dengan metode konvensional yakni 16,73%. Pengaruh pelarut metanol pada metode gelombang mikro untuk produk AKAS tidak memberikan dampak yang signifikan

seperti hasil pada produk AKS. Hal tersebut karena mekanisme reaksi kondensasi yang terjadi untuk kedua produk AKS dan AKAS berbeda.

4. KESIMPULAN (CONCLUSION)

Produk sintetik analog kurkumin sebagai senyawa antikanker dapat disintesis dari minyak lawang dengan tahapan proses isolasi safrol menggunakan ekstraksi basa (17,21%), proses isomerisasi menggunakan katalis basa tanpa pelarut pada suhu 120°C (77,56%), oksidasi menggunakan KMnO_4 (65,63%), dan reaksi kondensasi. Produk sintetik analog kurkumin simetris dapat dibuat dengan reaksi kondensasi antara piperonal dan aseton menggunakan katalis alkali dengan metode konvensional (78,43%) dan gelombang mikro (53,3%). Produk sintetik analog kurkumin tidak simetris dengan menggunakan reaksi kondensasi dua tahap dengan metode konvensional (99,55%) dan gelombang mikro (82,82%).

DAFTAR PUSTAKA (REFERENCE)

- [1] Allinger NL, Cava MP, De Jongh DC, Johnson CR, Leber A, Steven CL. 1976. *Organic Chemistry*. 2nd ed. New York:Worth Pulisher.
- [2] Anand P, Bokyung S, Ajaikumar, Kunnumakkara, Kallikat N. Rajasekharan, Bharat, Aggarwal. 2011. Suppression of pro-inflammatory and proliferative pathways by diferuloylmethane (curcumin) and its analogues dibenzoylmethane, dibenzoylpropane, and dibenzylideneacetone: Role of Michael acceptors and Michael donors. *Journal Biochemical Pharmacology*. 82:1901–1909.
- [3] Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, Tharakan ST, Misra K, Priyadarsini IK, Rajasekharan KN, Aggarwal BB. 2008. Biological activities of curcumin and its analogues (congeners) made by man and Mother Nature. *Journal Biochemical Pharmacology*. 76:1590–1611.
- [4] Azarifar D, Ghasemnejad H. 2003. Microwave-assisted synthesis of some 3,5-arylated 2-pyrazolines. *Molecules*. 8:642-648.
- [5] Bezerra BD, Castro FO, Alves APNN, Pessoa C, Moraes MO, Silveira ER, Lima MAS, Elmiro FJM, Costa-Lotufo LV. 2006. In vivo growth-inhibition of Sarcoma 180 by pipartine and piperine, two alkaloid amides from piper. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 39:801-807.
- [6] Chen SY, Chen Y, Li YP, Chen SH, Tan JH, Ou TM, Gu LQ, Huang ZS. 2011. Design, synthesis, and biological evaluation of curcumin analogues as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19:5596–5604.
- [7] Cox M, Klass G. 2006. Synthesis by-products from the Wacker oxidation of safrole in methanol using r-benzoquinone and palladium chloride. *Forensic Science International*. 164:138–147.
- [8] Elavarasan S, Bhakiaraj D, Elavarasan T, Gopalakrishnan M. 2013. An efficient green procedure for synthesis of some fluorinated curcumin analogues catalyzed by calcium oxide under microwave irradiation and its antibacterial evaluation. *Journal of chemistry*. ID 640936.
- [9] Fan M-J, Lin S-Y, Yu C-C, Tang N-Y, Ho H-C, Chung H-K, Yang J-S, Huang Y-P, Ip S-W, Chung J-G. 2012. Safrole-modulated immune response is mediated through enhancing the CD11b surface marker and stimulating the phagocytosis by macrophages in BALB/c mice. *Human and Experimental Toxicology*. 31(9):898–904.
- [10] Gimeno P, Besacier F, Bottex M, Dujourdy L, Thozet HC. 2005. A study of impurities in intermediates and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) samples produced via reductive amination routes. *Forensic Science International*. 155:141–157.
- [11] Hahm ER, Gho YS, Park S, Park C, Kim KW, Yang CH. 2004. Synthetic curcumin analogs inhibit activator protein-1 transcription and tumor-induced angiogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 321:337–344.

-
- [12] Heather E, Shimmon R, McDonagh AM. 2015. Organic impurity profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) synthesised from catechol. *Forensic Science International*. 248:140–147.
- [13] Hgel HM. 2009. *Molecules*. Microwave Multicomponent Synthesis. 14:4936-4972.
- [14] Jin X, Zhang ZH, Sun E, Tan XB, Li SL, Cheng XD, You M, Jia XB. 2013. Enhanced oral absorption of 20(S)-protopanaxadiol by self-assembled liquid crystalline nanoparticles containing piperine: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Nanomedicine*. 8:641–652.
- [15] Kapelle IBD, Rosmawati. 2010. Sintesis khalkon 3-(3",4"-metilendioksi)-2"hidroksifenil prop-2-enon dari minyak kulit lawang. *Journal of Pharmaceutical Science "Media Farmasi"*. Universitas Ahmad Dahlan-Yogyakarta. 9:57-67.
- [16] Ketaren S. 1985. *Pengantar teknologi minyak atsiri*. Jakarta : Balai Pustaka.
- [17] Labbozzetta M, Baruchello R, Marchetti P, Gueli MC, Poma P, Notarbartolo M, Simoni D, D'Alessandro N. 2009. Lack of nucleophilic addition in the isoxazole and pyrazole diketone modified analogs of curcumin; implications for their antitumor and chemosensitizing activities. *Chemico-Biological Interactions*. 181:29–36.
- [18] Mehta A, Kaur G, Chintamaneni M. 2012. Piperine and quercetin enhances antioxidant and hepatoprotective effect of curcumin in paracetamol induced oxidative stress. *International Journal of pharmacology*. 8(2): 101-107.
- [19] Reddy CA, Somepalli V, Golakoti T, Kanugula AK, Karnewar S. 2014. Mitochondrial-targeted curcuminoids: a strategy to enhance bioavailability and anticancer efficacy of curcumin. *PLoS ONE*. 9(3): e89351.
- [20] Sastrohamidjojo H. 2004. *Kimia Minyak Atsiri*. UGM, Press Yogyakarta
- [21] Schaffer M, Groger T, Putz M, Zimmermann R. 2013. Forensic profiling of sassafras oils based on comprehensive two-dimensional gas chromatography. *Forensic Science International*. 229:108–115.
- [22] Stojanovska N, Fu S, Tahtouh M, Kelly T, Beavis A, Kirkbride KP. 2013. A review of impurity profiling and synthetic route of manufacture of methylamphetamine, 3,4-methylenedioxymethylamphetamine, amphetamine, dimethylamphetamine and p-methoxyamphetamine. *Forensic Science International*. 224:8–26.
- [23] Soliman G. 2005. Effect of curcumin, mixture of curcumin and piperine and curcumin (turmeric) on lipid profile of normal and hyperlipidemic rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine Vol.* 21: 145–161.
- [24] Shang YJ, Jin XL, Shang XL, Tang JJ, Liu GY, Dai F, Qian YP, Fan GJ, Liu G, Zhou B. 2010. Antioxidant capacity of curcumin-directed analogues: Structure–activity relationship and influence of microenvironment. *Journal Food Chemistry*. 119:1435–1442.
- [25] Tran DO, Nguyen TTH, Tuong-Ha, Huynh T, Tran CT, Thai KM. 2012. Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. *Journal Molecules*. 17:6684-6696.
- [26] Villegas AM, Catalan LE, Venegas IM, Garcia JV, Altamirano HC. 2011. New catechol derivatives of safrole and their antiproliferative activity towards breast cancer cells. *Molecules*. 16:4632-4641.
- [27] Yang CH, Yue J, Sims M, Pfeffer LM. 2013. The curcumin analog EF24 targets NF-kB and miRNA-21, and has potent anticancer activity in vitro and in vivo. *PLoS ONE*. 8(8): e71130.
- [28] Yin S, Zheng X, Yao X, Wang Y, Liao D. 2013. Synthesis and anticancer activity of mono-carbonyl analogues of curcumin. *Journal of Cancer Therapy*. 4:113-123.
-