

Sintesis Konjugat Senyawa Kurkumin dan Valin sebagai Kandidat Antibakteri *Staphylococcus aureus*

Irma Darmawati *, Nety Kurniaty, Rani Maharani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

irmadrmwt31@gmail.com, nety.kurniaty@gmail.com, r.maharani@unpad.ac.id

Abstract. *Staphylococcus aureus* is a Gram-positive bacterium commonly associated with various human infections. The increasing resistance to synthetic antibiotics presents a major challenge in bacterial infection therapy, highlighting the need for alternative antibacterial agents derived from natural compounds. Curcumin, the principal active compound in turmeric rhizomes (*Curcuma domestica* Val.), is known for its antibacterial properties; however, its low bioavailability limits its therapeutic potential. One strategy to enhance its biological activity is through conjugation with the amino acid valine. This study aimed to synthesize and evaluate the antibacterial activity of a Curcumin-Valine conjugate against *Staphylococcus aureus*. The synthesized Curcumin-Valine (Boc-protected) compound was obtained as a solid with a mass of 9.2 mg and a yield of 0.59%. Characterization using mass spectrometry showed a molecular ion peak at m/z 566.22 [M-H], consistent with the theoretical mass of the Curcumin-Valine (Boc) structure (567.25). Antibacterial activity testing using the microdilution method revealed that Curcumin-Valine (Boc), dissolved in 2% DMSO, exhibited potential antibacterial activity at a minimum concentration of 5000 ppm. Further research involving the removal of the Boc protecting group is recommended to produce an active Curcumin-Valine conjugate with improved antibacterial efficacy.

Keywords: Curcumin, Antibacterial, *Staphylococcus aureus*.

Abstrak. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram-positif yang umum ditemukan sebagai penyebab berbagai infeksi pada manusia. Meningkatnya resistensi terhadap antibiotik sintetik menjadi tantangan besar dalam terapi infeksi bakteri, sehingga diperlukan pengembangan agen antibakteri alternatif berbasis senyawa alam. Kurkumin, senyawa aktif utama dalam rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.), telah dikenal memiliki aktivitas antibakteri, namun bioavailabilitasnya yang rendah menjadi kendala dalam penggunaannya. Salah satu pendekatan untuk meningkatkan aktivitas biologisnya adalah dengan membentuk konjugat dengan asam amino valin. Penelitian ini bertujuan untuk mensintesis dan mengevaluasi aktivitas antibakteri dari senyawa konjugat Kurkumin-Valin terhadap *Staphylococcus aureus*. Senyawa hasil sintesis Kurkumin-Valin (Boc) diperoleh dalam bentuk padatan dengan bobot 9,2 mg, dengan rendemen sebesar 0,59%. Karakterisasi produk sintesis dilakukan menggunakan spektrometri massa dan menunjukkan adanya puncak ion molekul pada m/z 566,22 [M-H] yang sesuai dengan struktur senyawa Kurkumin-Valin (Boc) dengan massa teoritis 567,25. Uji aktivitas antibakteri menggunakan metode mikrodilusi menunjukkan bahwa Kurkumin-Valin (Boc) menggunakan pelarut DMSO 2% dengan konsentrasi minimal 5000 ppm berpotensi sebagai agen antibakteri terhadap jenis bakteri *Staphylococcus aureus*. Pelepasan gugus Boc akan menjadi penelitian lanjutan untuk menghasilkan konjugat Kurkumin-Valin yang diharapkan memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik.

Kata Kunci: Kurkumin, Antibakteri, *Staphylococcus Aureus*.

A. Pendahuluan

Masalah resistensi antibiotik yang semakin meningkat, terutama terhadap patogen umum seperti *Staphylococcus aureus* (bakteri Gram positif), hal tersebut mengindikasikan perlunya pencarian senyawa antibakteri baru yang efektif dan aman. Oleh karena itu, penelitian terhadap senyawa kurkumin penting untuk dikaji lebih lanjut (Evans & Cowan, 2016).

Kurkumin merupakan hasil ekstrak dari rimpang kunyit (*Curcuma Domestica* Val). Senyawa kurkumin memiliki efektivitas farmakologis yaitu salah satunya sebagai antibakteri. Sudah banyak penelitian mengenai kurkumin dan terus dikembangkan agar aktivitas dari turunan senyawa kurkumin lebih baik. Studi mengatakan adanya tantangan dalam mencapai konsentration optimum karena rendahnya kelarutan dan bioavailabilitas kurkumin. Strategi untuk mengatasi kekurangan dari kurkumin yaitu dimodifikasi ke dalam bentuk konjugat. Modifikasi kurkumin dilakukan dengan penambahan asam amino (Selvakumar & Venkataraman, 2010).

Aktivitas dari kurkumin yaitu kelarutannya yang rendah dalam air, dan bioavailabilitas yang rendah. Stabilitas kurkumin sangat dipengaruhi oleh pH lingkungan dan cahaya. Dalam lingkungan berair dengan kondisi basa kurkumin mudah terhidrolisis dan terdegradasi menjadi asam ferulat, feruloylmetan, dan vanilin karena ada gugus metilen aktif (-CH₂-) diantara dua gugus keton pada senyawa tersebut (Tonnesen & Karlsen, 1985). Kurkumin diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, salah satunya adalah sebagai agen antibakteri. Aktivitas ini berkaitan dengan keberadaan senyawa kurkumin dan minyak atsiri dalam tanaman kunyit (*Curcuma domestica* Val). Kedua komponen tersebut telah dilaporkan memiliki spektrum aktivitas antibakteri yang luas, efektif terhadap bakteri Gram positif maupun Gram negatif. Efektivitas antibakteri dari kurkumin dan minyak atsiri telah dikaji dalam berbagai studi ilmiah (Teow et al., 2016). Kurkumin memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan khususnya terhadap beberapa jenis bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus mutans*, serta terhadap bakteri Gram negatif seperti *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Selain efektif terhadap bakteri, kurkumin juga menunjukkan kemampuan menghambat pertumbuhan jamur patogen, termasuk *Candida albicans* (Mohammed N, 2015).

Dalam studi ini, dipilih asam amino valin sebagai pasangan konjugasi, mengingat valin merupakan asam amino esensial yang bersifat hidrofobik dan berpotensi meningkatkan penetrasi senyawa ke membran sel bakteri (Pandey D, 2018). Menurut (Astrya & Alvionida, 2024). aktivitas antibakteri suatu senyawa ditentukan berdasarkan ukuran zona hambat yang terbentuk pada media uji. Zona hambat dengan diameter 20 mm atau lebih dikategorikan sebagai aktivitas antibakteri yang sangat kuat, sedangkan diameter antara 10–20 mm diklasifikasikan sebagai kuat. Aktivitas sedang ditunjukkan oleh zona hambat berukuran antara 5–10 mm, sementara zona hambat dengan diameter kurang dari atau sama dengan 5 mm menunjukkan aktivitas yang lemah.

Staphylococcus aureus merupakan salah satu spesies bakteri gram positif yang paling sering dijumpai sebagai agen patogen pada manusia maupun hewan. Bakteri ini berbentuk kokus dengan diameter berkisar antara 0,5 hingga 1,5 µm, dan tersusun dalam koloni tidak teratur yang menyerupai gugusan anggur. Secara morfologis, *S. aureus* tidak memiliki kapsul maupun spora, yang menjadi ciri pembeda dari beberapa spesies bakteri patogen lainnya (Soetan, 2006).

Antibakteri bekerja melalui berbagai mekanisme untuk menghambat atau membunuh mikroorganisme patogen. Mekanisme tersebut mencakup kerusakan struktur dinding sel bakteri, perubahan permeabilitas membran sel, gangguan terhadap fungsi protein dan asam nukleat, serta penghambatan proses-proses vital seperti sintesis protein, sintesis asam nukleat, dan aktivitas enzimatis dalam sel mikroba (Lenny, 2006).

Dengan mengintervensi jalur-jalur biologis tersebut, antibakteri dapat menghentikan pertumbuhan sel bakteri atau menyebabkan kematian sel secara langsung. Penggunaan antibiotik yang tidak rasional, termasuk pemakaian dalam dosis yang tidak tepat, jangka waktu yang berlebihan, serta penggunaan tanpa indikasi medis yang jelas, dapat menyebabkan terjadinya resistensi.

Resistensi antibiotik merupakan kondisi ketika bakteri mengalami perubahan genetik atau fisiologis sehingga tidak lagi dapat dikendalikan oleh agen antibakteri yang sebelumnya efektif. Hal ini menjadi tantangan besar dalam bidang kesehatan global, karena resistensi dapat menyebabkan kegagalan terapi, memperpanjang masa pengobatan, meningkatkan biaya perawatan, serta meningkatkan angka kesakitan dan kematian. Dalam menghadapi meningkatnya resistensi terhadap antibiotik konvensional, diperlukan upaya pengembangan senyawa antibakteri baru, baik yang berasal

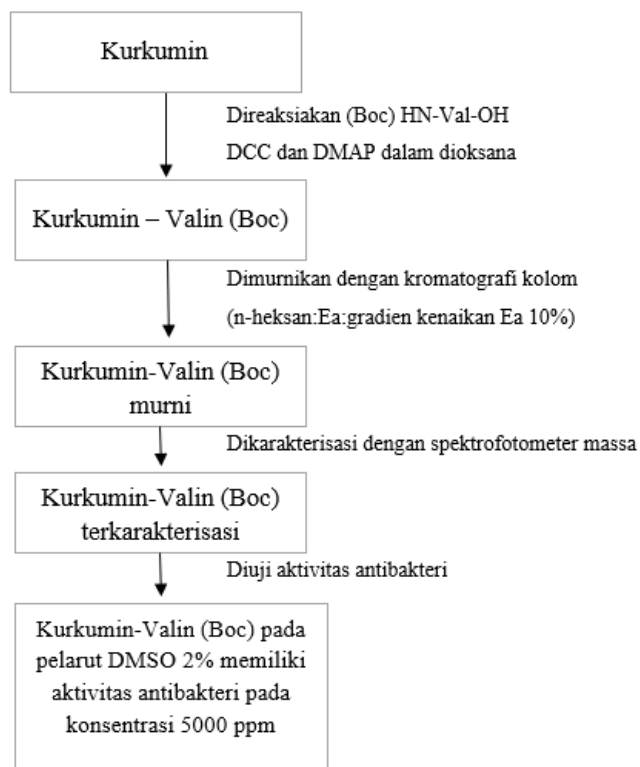
dari sintesis kimiawi maupun dari sumber alam seperti tanaman obat. Penggunaan senyawa antibakteri alami dipandang menjanjikan karena mengandung berbagai metabolit sekunder aktif, seperti alkaloid, flavonoid, fenol, dan tanin, yang memiliki potensi menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen melalui berbagai jalur kerja yang berbeda (Evans & Cowan, 2016).

Reaksi esterifikasi adalah reaksi pembentukan ester dengan reaksi langsung antara suatu asam karboksilat dengan suatu alkohol (Fessend & Fessend, 1986). Proses dari reaksi esterifikasi ini melibatkan interaksi antara asam karboksilat dan alkohol, yang menghasilkan ester melalui konversi asam lemak bebas yang terdapat dalam trigliserida menjadi metil ester, dengan air sebagai produk samping. Esterifikasi Steglich adalah suatu metode esterifikasi yang memanfaatkan senyawa DCC sebagai aktivator dan DMAP sebagai katalis. Dalam pendekatan ini, substrat asam karboksilat yang memiliki sterik tetap dapat menghasilkan ester (Setiadi, 2008).

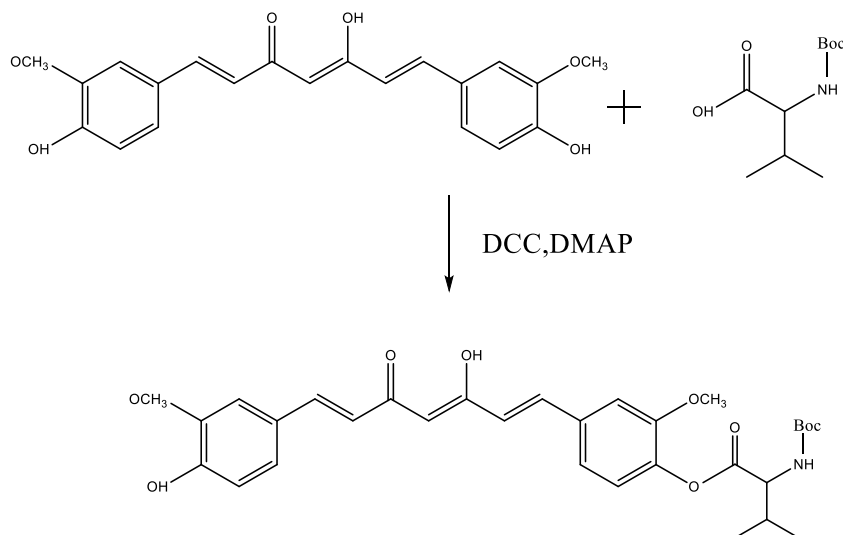
Reaksi esterifikasi Steglich merupakan metode yang efisien untuk mengkonversi asam karboksilat dan alkohol menjadi ester dalam kondisi netral dan ringan. Proses reaksi ini melibatkan penggunaan agen penggandeng, seperti *N,N'*-disikloheksilkarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilkarbodiimida (DIC), dan *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil) karbodiimida (EDC). Agen-agen ini dapat digunakan baik dengan maupun tanpa katalis dimetilaminopiridina (DMAP) dalam pelarut yang sesuai, sehingga memberikan fleksibilitas dalam pengaturan kondisi reaksi Esterifikasi Steglich berlangsung dalam kondisi yang relatif ringan, yang memungkinkan konversi substrat dengan sterik tinggi dan tidak stabil terhadap asam (Munawar et al., 2024).

Rumusan masalah pada penelitian ini apakah konjugasi antara kurkumin dan valin dapat menghasilkan senyawa turunan yang memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan kurkumin itu sendiri. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui apakah penambahan asam amino valin (Boc) pada konjugat kurkumin dapat meningkatkan aktivitas antibakteri dari senyawa hasil sintesis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Adapaun manfaat dari penelitian ini yaitu untuk mengevaluasi potensi konjugat Kurkumin-Valin (Boc) sebagai kandidat antibakteri yang lebih efektif dan memiliki prospek untuk dikembangkan dalam bidang farmasi.

B. Metode



Gambar 1. Diagram Alir Penelitian



Gambar 2. Skema sintesis Kurmumin-Valin (Boc)

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Sentral Universitas Padjajaran. Pada tahap awal kurkumin direaksikan terlebih dahulu dengan valin terproteksi Boc dengan reagen DCC, DMAP. Kemudian, senyawa konjugat yang sudah terbentuk dipisahkan menggunakan kromatografi kolom untuk menghasilkan senyawa konjugat murni.

Selanjutnya, uji karakterisasi dilakukan dengan spektrofotometer massa untuk memastikan senyawa konjugat yang sudah terbentuk memiliki kemurnian yang tinggi dan tidak mengandung pengotor atau produk samping, setelah itu senyawa konjugat yang terbentuk dilakukan uji aktivitas antibakteri pada Kurkumin-Valin (Boc) yang diperoleh dari metode mikrodilusi untuk mengukur kemampuan senyawa konjugat dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Bagian Sintesis konjugat senyawa kurkumin-valin (Boc). Pada penelitian ini, berhasil di sintesis dengan menggunakan metode esterifikasi steglich.

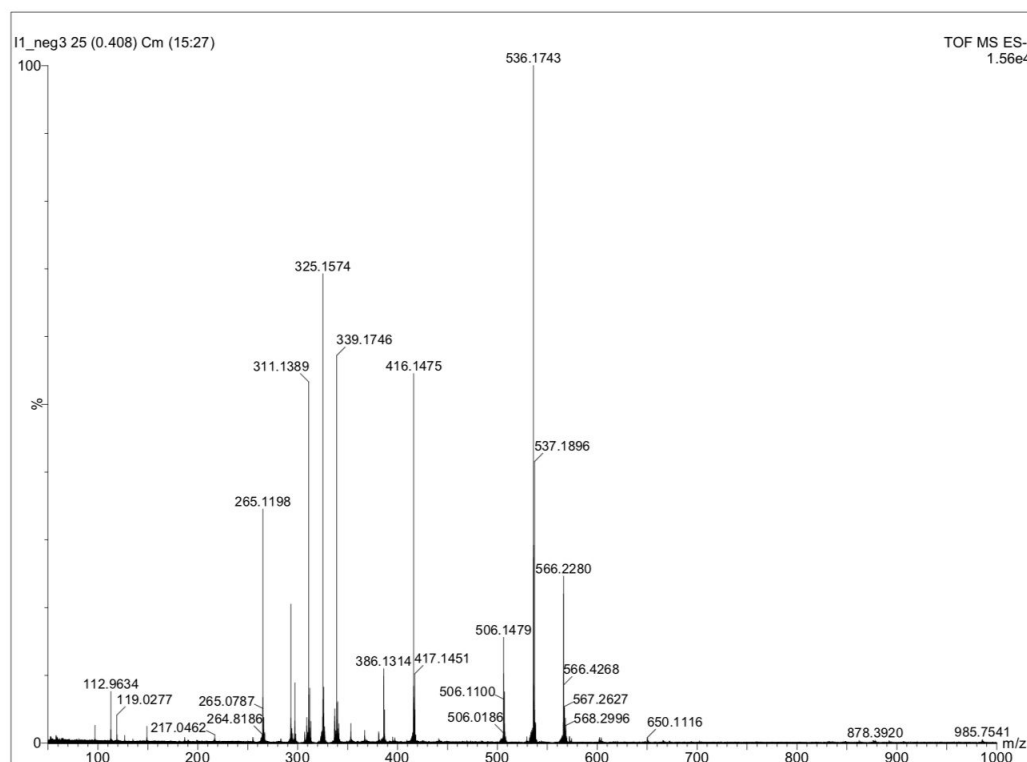
Pemisahan Senyawa

Pemisahan senyawa murni dengan kromatografi kolom digunakan untuk memisahkan senyawa dari campuran berdasarkan sifat fisikokimia. Pemisahan senyawa dengan kromatografi kolom dilakukan sebanyak 3 kali, pada kolom pertama dilakukan dengan metode isokratik menggunakan eluen *n*-heksana dan etil asetat dengan rasio perbandingan (8:2). Selanjutnya krud yang sudah di pekatkan oleh *rotary evaporator* dengan bobot 21,0075 gr dicampurkan dengan silika gel 60 F254 secara perlahan, lakukan berulang hingga produk habis.

Setelah melihat hasil KLT fraksi kolom pertama pada vial 10 sampai 140 dan hasilnya menunjukkan fraksi belum murni dan masih terlihat ada 2 spot yang sejajar. Selanjutnya, dilakukan kembali kolom kedua dan hasilnya menunjukkan fraksi pada vial 7,5 sampai 7,1 belum murni masih terdapat 2 spot yang sejajar. Maka, dimurnikan kembali dengan kolom ODS dan hasilnya menunjukkan fraksi sudah murni ditandai dengan adanya 1 spot yang mengandung senyawa target kemudian fraksi yang sudah murni digabungkan kedalam 1 vial dan dievaporasi sedikit demi sedikit. Setelah kering ditimbang untuk mengetahui bobot krud dengan hasil 9,2 mg setelah 3 kali pemurnian. Hasil evaporasi dikarakterisasi dengan spektrometer massa (Cheng et al., 2023).

Karakterisasi

Pada penelitian sintesis konjugat Kurkumin-Valin ini, spektrometer massa digunakan untuk melakukan karakteristik (Kusmiyati et al., 2011).



Gambar 3. Data Spektrofotometer Massa

Berdasarkan data hasil fragmen spektrometer massa menunjukkan adanya puncak ion molekul $[M-H]$ pada m/z 566,22 yang menunjukkan bobot molekul dari senyawa yang dianalisis. Hasil dari *chemdraw* menunjukkan bahwa bobot molekul senyawa konjugat Kurkumin-Valin (Boc) adalah 567,25 yang menunjukkan bahwa nilai puncak ion yang dihasilkan menggunakan karakteristik spektrometer massa adalah senyawa konjugat Kurkumin-Valin (Boc).

Pengujian Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri konjugat Kurkumin-Valin (Boc) menggunakan metode mikrodilusi untuk menentukan nilai konsentrasi hambatan minimum (MIC) dengan cara mengukur aktivitasnya secara kuantitatif. Berdasarkan hasil penelitian, konjugat senyawa Kurkumin-Valin (Boc) tidak menunjukkan aktivitas bakteristatik terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 hingga konsentrasi 1150 ppm dilihat dari data. Data absorbansi dan persentase kematian sel yang diperoleh dari pengujian Minimum Inhibitory Concentration (MIC) menunjukkan bahwa persentase kematian sel pada berbagai konsentrasi tergolong sangat rendah, bahkan bernilai negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa pertumbuhan bakteri tidak terhambat secara signifikan oleh senyawa konjugat tersebut. Secara teoritis, kurkumin memiliki aktivitas antibakteri yang cukup kuat, melalui mekanisme seperti penghambatan pembentukan lapisan mikroba, merusak membran sel bakteri, serta mengganggu pembentukan protein penting pada bakteri. Hasil yang didapatkan dari proses konjugat Kurkumin-Valin (Boc) dapat mengganggu atau menutupi gugus aktif yang ada pada struktur kurkumin seperti gugus fenol dan β -diketon, yang memiliki peran dalam berinteraksi dengan membran sel bakteri (Lee et al., 2017).

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan sintesis senyawa konjugat Kurkumin-Valin (Boc) melalui metode esterifikasi steglich dengan bantuan reagen DCC dan DMAP dalam pelarut dioksana berhasil disintesis. Pemurnian produk dilakukan melalui pemisahan bertahap menggunakan kromatografi kolom hingga diperoleh senyawa murni dengan rendemen akhir sebesar 0,59%. Karakterisasi senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometri massa menunjukkan adanya puncak ion molekul [M-H] pada m/z 566,22, yang sesuai dengan massa teoritis konjugat kurkumin-valin (Boc), yaitu 567,25, sehingga mengonfirmasi keberhasilan sintesis senyawa target. Hasil uji aktivitas antibakteri menggunakan metode Minimum Inhibitory Concentration (MIC) menunjukkan bahwa konjugat Kurkumin-Valin (Boc) tidak menunjukkan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *Staphylococcus aureus* hingga konsentrasi 1150 ppm. Hal ini mengindikasikan bahwa konjugasi kurkumin dengan valin (Boc) dalam struktur yang digunakan justru berpotensi menurunkan efektivitas antibakteri kurkumin. Dugaan kuatnya adalah karena adanya gangguan terhadap gugus aktif kurkumin seperti gugus fenol dan β -diketon atau akibat sifat hidrofobik valin yang memengaruhi kelarutan dan ketersediaan senyawa dalam media biologis.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada ibu Dr. Nety Kurniaty, S.Si., M.Sc. selaku pembimbing utama, kepada ibu Prof. Rani Maharani Ph.D. selaku pembimbing serta, dan seluruh pihak terkait yang telah berpartisipasi dalam penyelesaian penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Astrya, S. Y., & Alvionida, F. (2024). *Aktivitas Antibakteri Ekstrak Gel Topikal Daun Beluntas (Pluchea indica (L.)) Antibacterial Activity of Topical Gel Extract of Beluntas Leaves (Pluchea indica (L.))*. 10(1), 646–653.
- Cheng, J., Hou, X., Cui, Q., Shen, G., Li, S., Luo, Q., Zhou, M., Chen, H., & Zhang, Z. (2023). Separation and Purification of Hydroxyl- α -Sanshool from *Zanthoxylum armatum* DC. by Silica Gel Column Chromatography. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/ijms24043156>
- Evans, S. M., & Cowan, M. M. (2016). Plant products as antimicrobial agents. *Cosmetic and Drug Microbiology*, 12(4), 205–231. <https://doi.org/10.3109/9781420019919-17>

- Fessend, R. J., & Fessend, J. S. (1986). *Kimia Organik Dasar Edisi Ketiga Jilid 2, Terjemahan Oleh A.H. Pudjaatmaka, Erlangga, Jakarta.*
- Kusdianty, D. A., Mulkiya, K., & Syafnir, L. (2024). Penelusuran Pustaka Potensi Antioksidan Keluarga Cucurbitaceae dan Kaitannya dalam Pemanfaatan sebagai Antiinflamasi. *Jurnal Riset Farmasi*, 4, 35–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.29313/jrf.v4i1.3858>
- Kusmiyati, K., Aznam, N., & Handayani, S. (2011). Isolasi dan Identifikasi Zat Aktif Ekstrak Metanol Rimpang Kunyit Putih (*Curcuma mangga* Val) Fraksi Etil Asetat. *Pharmaciana*, 1(2). <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v1i2.519>
- Lee, S. R., Lee, S., Moon, E., Park, H. J., Park, H. B., & Kim, K. H. (2017). Bioactivity-guided isolation of anti-inflammatory triterpenoids from the sclerotia of *Poria cocos* using LPS-stimulated Raw264.7 cells. *Bioorganic Chemistry*, 70, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.11.012>
- Lenny, S. (2006). *Senyawa Flavonoida, Fenil Propanoida dan Alkaloida, Karya Ilmiah, FMIPA, USU, Medan. 14.*
- Mohammed N. (2015). *Evaluation of antimicrobial activity of curcumin against two oral bacteria. automation, control and intelligent systems. 3(2):18.*
- Munawar, S., Zahoor, A. F., Hussain, S. M., Ahmad, S., Mansha, A., Parveen, B., Ali, K. G., & Irfan, A. (2024). Steglich esterification: A versatile synthetic approach toward the synthesis of natural products, their analogues/derivatives. *Heliyon*, 10(1), e23416. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23416>
- Pandey D, A. N. (2018). *Sifat transportasi Valin dalam air pada suhu yang berbeda.*
- Selvakumar, B., & Venkataraman, R. (2010). Synthesis and biological evaluation of some curcumin analogs and their derivatives. *Rasayan Journal of Chemistry*, 3(2), 260–265.
- Setiadi, M. I. (2008). *Sintesis Maltovanilat Melalui Mekanisme Steglich Menggunakan Pelarut Aseton.*
- Shafa Savira Vaditya, & Gita Cahya Eka Darma. (2023). Pengaruh Penerapan Teknologi Plasma Pada Sheetmask Sebagai Peningkatan Penjerapan Essence. *Jurnal Riset Farmasi*, 65–68. <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i2.3111>
- Silvia, B. M., & Dewi, M. L. (2022). Studi Literatur Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Basis terhadap Karakteristik Masker Gel Peel Off. *Jurnal Riset Farmasi*, 2(1), 31–40.
- Soetan, K. e. (2006). *valuation of The Antimicrobial Activity of Saponin Extract of Sorghum bicolor L. Moench". African Journal of Biotechnology. Vol. 5(23). Pp: 2405-2407.*

- Teow, S. Y., Liew, K., Ali, S. A., Khoo, A. S. B., & Peh, S. C. (2016). Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus*: A Brief Review. *Journal of Tropical Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2853045>
- Tonnesen, H. H., & Karlsen, J. (1985). *Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution.*