

SINTESIS NATRIUM PENTAGAMAVUNONAT DAN UJI STABILITASNYA MENGUNAKAN SPEKTROFOTOMETER UV-Visible

Ely Setiawan, Trisnowati dan Dadan Hermawan
Jurusan Kimia, Program Sarjana MIPA Unsoed Purwokerto

ABSTRACT

A research on the synthesis of sodium pentagamavunonate (Na-PGV-0) and its stability test using UV-Visible spectrophotometer were carried out. The synthesis of Na-PGV-0 carried out by reacting PGV-0 in tetrahydrofuran solvent refluxed with sodium ethoxide in mol comparison (1:2) for two hours. Structure elucidation by spectroscopic methods using UV-Visible, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and stability test in water using UV-Visible spectrophotometer. The reaction yields 107,21 % (% w/w) products. A products was soluble in water and methanol. Structure elucidation results indicated that the formed compound where the OH phenolic of pentagamavunon-0 was replaced by sodium ions. Stability test shows that decreasing of sodium pentagamavunonate to 70,7867 % in 600 minutes storage.

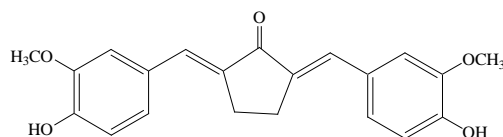
Keywords: pentagamavunon-0, Na-pentagamavunonate, UV-Vis spectrophotometer.

PENDAHULUAN

Semakin beragamnya penyakit yang diderita oleh manusia, telah mendorong adanya penelitian dan pengembangan obat-obat baru yang lebih efektif, spesifik dan kurang toksik bagi suatu penyakit. Salah satu contoh yang dapat dikemukakan adalah senyawa kurkumin yang telah dikembangkan menjadi beberapa senyawa baru.

Salah satu senyawa analog kurkumin yang telah dikembangkan oleh Tim Proyek Molekul Nasional (MOLNAS) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta bekerjasama dengan PT. Indo Farma Tbk. Dan PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta sebagai senyawa antiinflamasi adalah 2,5-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin)-siklopentanon yang dikenal dengan nama pentagamavunon-0 (PGV-0). Senyawa ini merupakan hasil modifikasi dari senyawa kurkumin, yang biasa terdapat dalam rhizoma kunyit (*Curcuma longa*. L). PGV-0 termasuk obat golongan AINS yang aktivitasnya berkaitan dengan penghambatan enzim siklooksigenase

sehingga menghambat biosintesis prostaglandin dan mempunyai aktivitas farmakologi inflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan kurkumin (Nurrochmad, 1997). Struktur senyawa PGV-0 adalah sebagai berikut:



Gambar 1. Struktur senyawa PGV-0

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa PGV-0 memiliki aktivitas antiinflamasi, namun kendala utama yang dihadapi dalam pengembangannya adalah bahwa kadar PGV-0 dalam darah sangat eratik (naik turun) yang diduga karena sifat PGV-0 yang sangat sukar larut dalam air yang mengakibatkan kecepatan disolusi dan bioavailabilitas senyawa tersebut rendah. Modifikasi senyawa PGV-0 dengan pembentukan garam natriumnya diharapkan dapat menghasilkan senyawa natrium pentagamavunonate (Na-PGV-0) untuk

meningkatkan sifat kelarutannya dalam air karena sifat kelarutan berhubungan dengan absorpsi obat. Hal ini penting karena intensitas aktivitas biologis obat tergantung pada derajat absorpsinya (Siswandono dkk, 1998). Ketika senyawa tersebut dilarutkan dalam air terjadi perubahan bentuk sediaan obat dari padatan menjadi cairan yang akan mempengaruhi stabilitas senyawa yang bersangkutan.

Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan senyawa natrium pentagamavunonat yang lebih polar melalui proses penggaraman gugus OH fenolik dari senyawa pentagamavunon-0 dan stabilitasnya jika dilarutkan dalam air pada suhu kamar yang diharapkan dapat memberikan informasi tambahan sebagai dasar pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya dalam pengembangan senyawa obat baru.

METODE PENELITIAN

Bahan

PGV-0, NaOH 10 %, etanol kering, tetrahidrofuran, akuades, adsorben silika gel, metanol, kloroform, etil asetat, diklorometana, aseton, eter, benzena, amonium hidroksida, n-butanol dan heksana, pelet KBr untuk spektroskopi IR, metanol untuk pelarut spektroskopi UV-Visible, CD₃OD untuk pelarut spektroskopi ¹³C NMR dan ¹H NMR.

Peralatan

timbangan analitik, alat-alat gelas, alat pengaduk (*stirrer*), oven, alat *melting point* Stuart Scientific SMP, pH meter, indikator pH universal, satu set alat pembakar bunsen, bejana KLT, pelat KLT dan lampu UV 254 dan 366 nm, pipa kapiler, Instrumen spektroskopi UV-Visible, Shimadzu FT-IR 8201PC dan Hitachi FT-NMR 1900 untuk ¹³C NMR dan ¹H NMR

Sintesis garam Na-PGV-0

Sebanyak 0,0018 mol larutan PGV-0 dalam THF direaksikan dengan

10,0 mL natrium etoksida (0,0125 mol) dalam labu didih dengan cara direfluksi kurang lebih selama 1-2 jam sampai terbentuk kristal. Senyawa hasil yang terbentuk dipisahkan, dioven pada suhu 100⁰ C selama 2 jam kemudian ditimbang untuk penentuan rendemennya, diukur pH dan titik lelehnya. Uji adanya natrium dilakukan dengan reaksi kering (uji nyala Bunsen) dan reagen uranil zink asetat. Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya dengan kromatografi lapis tipis fase terbalik dengan cara dilarutkan dalam metanol kemudian ditotolkan pada lempeng silika gel GF₂₅₄ dalam eluen bervariasi. Identifikasi hasil dilakukan dengan spektrofotometer UV-Visible, IR, ¹H-NMR dan ¹³ C-NMR. Uji stabilitas senyawa hasil sintesis dilakukan dengan cara mengukur absorbansi larutan natrium pentagamavunonat dalam air setiap 60 menit selama 600 menit (10 jam) dengan konsentrasi larutan sebesar 1 ppm, 5 ppm dan 10 ppm. Grafik hubungan waktu dan konsentrasi digunakan untuk menggambarkan stabilitas senyawa hasil sintesis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

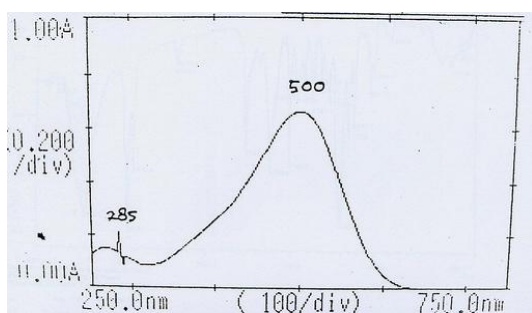
Sintesis Na-PGV-0

Sintesis Na-PGV-0 dilakukan dengan mereaksikan PGV-0 dalam pelarut tetrahidrofuran dengan natrium dalam etanol. Perbandingan mol PGV-0 dan natrium dalam etanol adalah sebesar 1:2. produk yang diperoleh memiliki rendemen sebesar 107,21 %. Produk dengan randemen lebih dari 100 % disebabkan karena adanya air kristal sebagai hasil samping dari reaksi antara PGV-0 dengan NaOH dan sifat higroskopis garam yang dihasilkan. Kristal garam ini dapat larut dengan baik pada pelarut air dan metanol dengan kelarutan berturut-turut sebesar 212,5 mg/mL dan 2,5 mg/mL. Data uji pH menunjukkan bahwa senyawa ini bersifat asam dengan pH 6,5. Uji identifikasi natrium dilakukan menggunakan reaksi

kering dan reagen uranil zink asetat yang menunjukkan hasil positif berupa warna kuning pada uji reaksi kering dan terbentuknya kristal natrium uranil zink asetat. Pada uji kemurnian menggunakan KLT fase terbalik, eluen yang memberikan hasil terbaik yaitu $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CCl}_4$ (1:1) dengan R_f sebesar 0,92.

Pemeriksaan Spektrum UV-Visible

Identifikasi struktur senyawa Na-PGV-0 secara spektroskopi UV-Visible dilakukan dengan mengukur panjang gelombang maksimum (λ maks) dari Na-PGV-0 pada pelarut air. Identifikasi menghasilkan data bahwa untuk Na-PGV-0 terdapat dua λ maks yaitu sebesar 285,0 dan 500 nm. Panjang gelombang 285,0 terletak pada daerah serapan UV yang diperkirakan merupakan serapan untuk sistem siklopentanon, sedangkan pergeseran pada serapan yang terletak pada daerah sinar tampak 500 nm dipengaruhi oleh substitusi dari natrium. Terdapatnya lebih dari satu data λ maks menunjukkan bahwa senyawa mengandung rantai panjang yang terkonjugasi (Noerdin, 1986). Spektrum UV-Visible Senyawa Na-PGV-0 tercantum pada gambar 1.



Gambar 2. Spektrum UV-Visible Senyawa Na-PGV-0

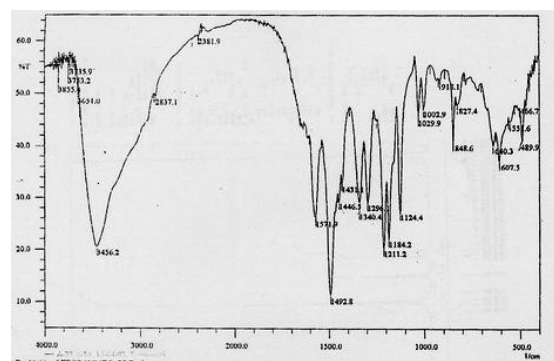
Pemeriksaan Spektrum Infra Merah

Data spektrum Na-PGV-0 memunculkan serapan gugus hidroksi pada $3456,2 \text{ cm}^{-1}$. Untuk serapan C-H alifatik ditunjukkan dengan adanya vibrasi ulur pada $2837,1 \text{ cm}^{-1}$ yang diperkuat oleh serapan pada $1431,1 \text{ cm}^{-1}$

sebagai vibrasi tekuk dari metilen. Serapan CH aromatik yang biasanya muncul pada $3100-3000 \text{ cm}^{-1}$ tidak terlihat, hal ini mungkin disebabkan serapan tersebut tumpang tindih dengan serapan OH yang kuat dan melebar. Serapan dari cincin aromatik ditunjukkan oleh vibrasi ulur C=C pada $1492,8 \text{ cm}^{-1}$ dan vibrasi tekuk aromatik muncul pada $827,6 \text{ cm}^{-1}$.

Hasil spektrum IR senyawa Na-PGV-0 diatas tidak dapat memberikan informasi yang pasti apakah OH fenolik sudah menjadi ONa karena jika OH sudah menjadi ONa maka peak tajam yang berada daerah $3456,2 \text{ cm}^{-1}$ seharusnya tidak ada, sehingga ada kemungkinan peak tajam yang berada pada daerah itu menunjukkan adanya OH dari H_2O . Hal ini besar kemungkinan untuk terjadi mengingat randemen yang dihasilkan lebih dari 100 % akibat adanya pengotor kristal H_2O sebagai hasil samping penggaraman.

Gugus karbonil muncul pada daerah $1571,9 \text{ cm}^{-1}$. Terjadinya pergeseran pita karbonil ke arah bilangan gelombang yang lebih kecil yaitu dari daerah $1820-1640 \text{ cm}^{-1}$ ke daerah $1571,9 \text{ cm}^{-1}$ disebabkan oleh adanya ketidakjenuhan α, β dan α', β' yang memungkinkan terjadinya tautomer keto-enol. dimana bentuk enol terjadi karena serah terima sebuah atom hidrogen dari karbon alfa ke oksigen karbonil. Spektrum IR senyawa Na-PGV-0 tercantum pada gambar 2.

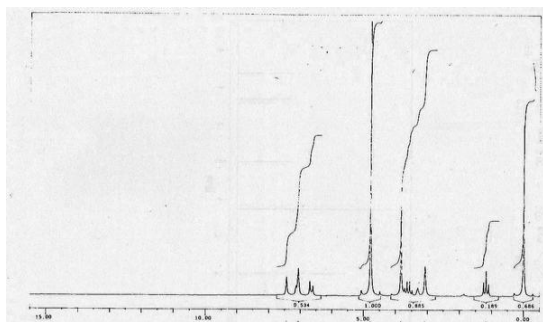


Gambar 3. Spektrum IR Na-PGV-0

Pemeriksaan Spektrum $^1\text{H-NMR}$

Spektrum $^1\text{H NMR}$ untuk senyawa Na-PGV-0 menunjukkan adanya spektrum pergeseran kimia atom pada δ 1,172 ppm (triplet) menunjukkan dua proton simetris dari gugus $-\text{CH}_2-$. Enam proton aromatik muncul pada δ 6,600-7,061 ppm yang terdiri dua doublet dan satu singlet. Puncak pada δ 3,832 ppm (singlet) menunjukkan enam proton yang saling simetris pada gugus $-\text{CH}_3$.

Keberadaan proton gugus $=\text{CH}$ -ditunjukkan oleh δ 3,075 ppm. Munculnya puncak triplet pada δ 4,782 ppm dan multiplet pada δ 3,3-3,7 ppm diduga berasal dari pelarut $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ dan pengotor senyawa hasil sintesis. Tidak munculnya pergeseran pada daerah δ 9,4 ppm menunjukkan bahwa dua atom oksigen fenolik pada senyawa hasil sintesis tidak lagi mengikat proton melainkan ion natrium.

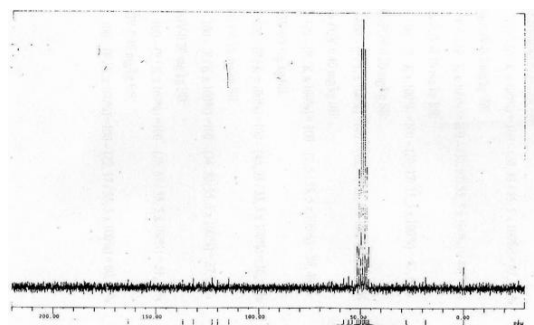


Gambar 4. Identifikasi Struktur Na-PGV-0 secara $^1\text{H-NMR}$

Pemeriksaan Spektrum $^{13}\text{C NMR}$

Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis menggunakan spektrometer $^{13}\text{C-NMR}$ menunjukkan beberapa pergeseran dari atom C yang sesuai dengan spektrum PGV-0 hasil sintesis Sardjiman (2000) sebagai pembanding. Pergeseran kimia atom C gugus metoksi muncul pada δ 55,827 ppm. Pergeseran kimia atom C nomor 2 dan 5 siklopentanon muncul pada δ 137,082 ppm, sedangkan nomor 3 dan 4 muncul pada δ 27,837 ppm. Pergeseran kimia atom C nomor 2' pada δ 114,520 ppm, nomor 4' pada δ 163,000 ppm, nomor 5' pada δ 122,645 ppm,

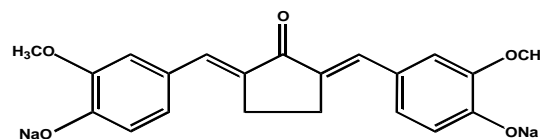
nomor 6' pada 119,962 ppm dan atom C nomor 7' muncul pada δ 131,853 ppm. Beberapa pergeseran kimia atom C senyawa hasil sintesis tidak muncul (terlalu lemah) sedangkan pada spektrum PGV-0 hasil sintesis Sardjiman (2000) muncul. Pergeseran kimia tersebut adalah pergeseran kimia atom C nomor 1 (karbonil) pada siklopentanon, atom C nomor 1' dan nomor 3' (cincin benzena tersubstitusi gugus metoksi).



Gambar 5. Identifikasi Struktur Na-PGV-0 secara $^{13}\text{C-NMR}$

Struktur Senyawa Na-PGV-0

Berdasarkan analisis senyawa hasil sintesis, di antaranya adalah adanya natrium yang ditunjukkan oleh reaksi kering dan uji reagensia uranil zink asetat, dilanjutkan dengan uji kemurnian dan uji kelarutan yang menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan garam organik dan sangat larut dalam air, dan hasil elusidasi struktur yang menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis sudah tidak memiliki gugus OH fenolik yang sudah tergantikan dengan gugus ONa (spektrum $^1\text{H-NMR}$) dan masih memiliki gugus $\text{C}=\text{O}$ (spektrum IR), maka struktur senyawa hasil sintesis dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 6. Struktur Senyawa Hasil Sintesis (Na-PGV-0)

Uji Stabilitas Na-PGV-0

Uji stabilitas senyawa natrium pentagamavunonat jika dilarutkan dalam air (reaksi hidrolisis) pada suhu kamar dilakukan dengan cara mengetahui besarnya penurunan konsentrasi senyawa dari konsentrasi awal (1 ppm, 5 ppm dan

10 ppm) selama waktu penyimpanan 600 menit dan menentukan konstanta laju hidrolisisnya sampai tercapai titik kesetimbangan.

Tabel 1. Besarnya penurunan konsentrasi Na-PGV-0 selama penyimpanan 600 menit

	Konsentrasi Na-PGV-0 (ppm)		Besarnya penurunan konsentrasi Na-PGV-0 (%)
	C ₀	C ₁₀	
			59,90
Sampel 1	1	0,401	59,90
Sampel 2	5	1,485	70,30
Sampel 3	10	1,784	82,16
	Rata-rata		70,7867

Penurunan konsentrasi Na-PGV-0 yang terjadi dimungkinkan karena senyawa mengalami hidrolisis ketika dilarutkan dalam air yang merupakan reaksi kesetimbangan sehingga memungkinkan dalam perjalanannya reaksi berjalan ke arah kiri atau terjadi pembentukan reaktan kembali.

Reaksi hidrolisis yang terjadi mengikuti reaksi orde kesatu yang kecepatan reaksinya hanya bergantung pada konsentrasi Na-PGV-0, karena konsentrasi air dianggap tetap.

$$\text{Laju} = k[\text{Na-PGV-0}]$$

Berdasarkan data penurunan konsentrasi Na-PGV-0 selama penyimpanan dapat ditentukan kecepatan reaksi hidrolisis sampai terjadinya kesetimbangan yang digambarkan dengan harga k , konstanta laju hidrolisis, yang dapat dihitung dengan mengalurkan $\ln [\text{Na-PGV-0}]$ terhadap waktu (t).

Tabel 2. Hubungan linier $\ln [\text{Na-PGV-0}]$ terhadap Waktu (t)

	Persamaan regresi linier	R ²	k (menit ⁻¹)
Sampel 1	$Y = -0,068 - 0,00743 X$	0,946	0,00743
Sampel 2	$Y = 1,50 - 0,00593 X$	0,978	0,00593
Sampel 3	$Y = 2,66 - 0,00581 X$	0,875	0,00581
	Rata-rata		0,00639

Berdasarkan tabel di atas, terlihat bahwa hidrolisis sampel 1 (Na-PGV-0 1 ppm) memiliki k , konstanta laju hidrolisis, paling besar yaitu 0,00743 menit⁻¹, yang menunjukkan bahwa sampel 1 mengalami hidrolisis lebih cepat dibandingkan dengan dua sampel

lainnya untuk mencapai titik kesetimbangan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan

bahwa natrium pentagamavunonat (Na-PGV-0) dapat terbentuk dengan mereaksikan pentagamavunon-0 (PGV-0) dengan natrium dalam etanol dengan rendemen sebesar 107,21 % (w/w). Senyawa Na-PGV-0 merupakan garam yang memiliki kelarutan lebih baik dibandingkan dengan PGV-0 yaitu sebesar 212,5 mg/mL. NaPGV-0 mengalami reaksi hidrolisis dalam air dan tidak stabil pada suhu kamar, yang ditunjukkan dengan adanya penurunan konsentrasi selama penyimpanan 600 menit rata-rata 70,7867 % dengan konstanta laju hidrolisis rata-rata sebesar 0,00639 menit⁻¹ sampai tercapainya titik kesetimbangan.

Saran

Berdasarkan informasi yang telah diberikan dari penelitian ini maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengkaji optimalisasi metode sintesis dan uji stabilitasnya dengan menentukan harga konstanta kestabilan garam yang dihasilkan jika dilarutkan dalam air.

DAFTAR PUSTAKA

- Noerdin, D., 1983, *Elusidasi Struktur Senyawa Organik dengan spektroskopi ultra lembayung dan tampak*, Penerbit Angkasa, Bandung.
- Nurrochmad, A., 1997, *Penghambatan Biosintesa Prostaglandin Melalui Jalur Siklooksigenase oleh Siklovalon dan Tiga Senyawa Analognya*. Skripsi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Sardjiman, S.S, Samhoedi, M, *et. al.*, 1995, *1,5-Diphenyl-1-4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agent. Sinthesis and structure-activity relationship*, In *Recent Development in Curcumin Pharmacochemistry*, edited by Suwijyo Pramono, et.al. Adtya Media, Yogyakarta, Hal 175 – 185.
- Sardjiman, 2000, *Synthesis of Some New Series of Curcumin Anogues, Antioxidative, Antiinflamantory, Antibacterial Activities and Qualitative Structure-Activity Relantionship*, *Dissertation*, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia.
- Siswandono, B., Sukardjo, 2000, *Kimia Medisinal, jilid 1*, Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya.
- Wahyuni, A.S., 1999, *Perbandingan Daya Ulserogenik Antara Senyawa PGV-0 dan Asetosal pada Lambung Tikus Putih*, Skripsi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.