

Sintesis Tetrahidro Pentagamavunon-0

Synthesis of Tetrahydro Pentagavunon-0

Ritmaleni^{1*)} dan Ari Simbara²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Jogjakarta

² Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Jogjakarta

Abstrak

Kurkumin, tetrahidrokurkumin, dan turunan kurkumin struktur monoketon, pentagamavunon-0 (PGV-0), telah banyak diteliti dan terbukti mempunyai aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antikanker. Upaya dalam pengembangan obat baru selanjutnya adalah sintesis senyawa Tetrahidro Pentagamavunon-0 (THPGV-0) yang diperkirakan sebagai metabolit aktif dari PGV-0. Metode sintesis THPGV-0 adalah dengan cara hidrogenasi PGV-0 menggunakan katalis Pd/C 10 % dan gas hidrogen pada suhu kamar. Hasil sintesis dianalisis berdasarkan titik lebur, kromatogram KLT dan GC, dan elusidasi struktur menggunakan metode spektrometri UV, IR, Massa, ¹H-NMR, dan ¹³C-NMR. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa senyawa THPGV-0 berbentuk serbuk putih dengan jarak lebur 122-123 °C. Rendemen hasil sintesis adalah 25 %.

Kata kunci : pentagamavunon-0, tetrahidropentagamavunon-0, hidrogenasi

Abstract

Curcumin, tetrahydrocurcumin, and monoketone curcumin analogue, pentagamavunone-0 (PGV-0), have been investigated as antioxidant, anti-inflammatory and anticancer. This research was aimed to synthesise the Tetrahydropentagamavunone-0 (THPGV-0) compound which assumed as an active metabolite of PGV-0. The hydrogenation reaction was applied to the synthesis of THPGV-0 from PGV-0 using Pd/C 10 % as catalyst at room temperature. The structure elucidation was analysed by using spectroscopy method. The synthetic result showed that THPGV-0 as a white crystalline powder in 25 % with melting point about 122-123 °C.

Key words : pentagamavunone-0, Tetrahydropentagamavunone-0, hydrogenation

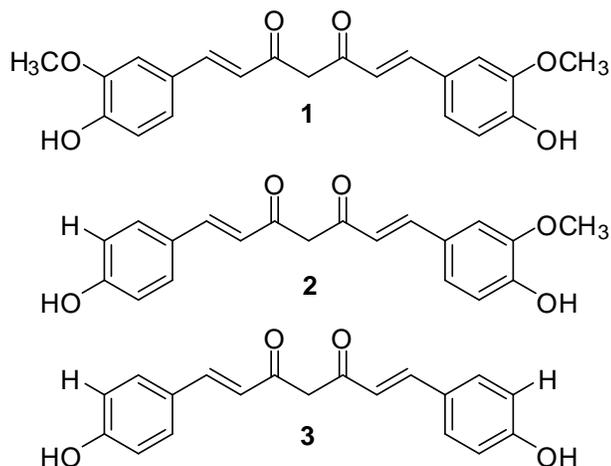
Pendahuluan

Kurkuminoid (kurkumin **1**, demetoksikurkumin **2**, dan *bis*-demetoksi-kurkumin **3**) (Gambar 1.) dalam rhizoma kunyit dan temulawak, selama ini banyak digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat. Berbagai penelitian ilmiah telah banyak dilaporkan tentang aktivitas kurkumin **1**, antara lain: sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker (Majeed *et al.*, 1995).

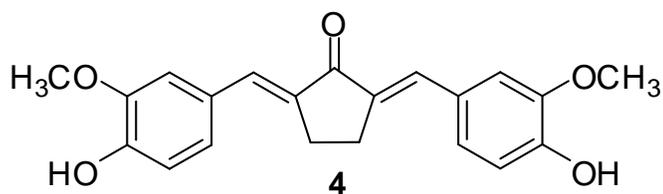
Dalam perkembangannya, modifikasi terhadap senyawa tersebut terus dilakukan untuk memperoleh senyawa yang lebih poten, stabil, aman, dan memiliki aktivitas

yang lebih spesifik. Pentagamavunon-0 (PGV-0) **4** (Gambar 2.) merupakan salah satu hasil modifikasi kurkumin **1** dengan struktur monoketon (Sardjiman, 2000). Senyawa ini telah diteliti aktivitasnya sebagai antiinflamasi, antikanker, dan antioksidan. Berdasarkan penelitian sebelumnya, PGV-0 **4** mempunyai aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan kurkumin **1** (Da'i, 1998).

Tetrahidrokurkumin (THC) **3** merupakan metabolit utama kurkumin **1**. Sugiyama *et al.* (1996) melaporkan bahwa aktivitas antioksidan THC **3** lebih kuat dibanding kurkumin **1** secara *in vitro*.



Gambar 1. Struktur Kurkuminoid utama.



Gambar 2. Struktur PGV-0 4.

Namun, hasil penelitian tentang nasib obat dalam tubuh atau farmakokinetika yang telah dilakukan menunjukkan profil kadar PGV-0 dalam darah (seperti halnya kurkumin) yaitu sangat eratik (naik-turun) dan bahkan sulit dideteksi bila diberikan secara oral. Seperti juga kurkumin, PGV-0 cepat hilang dari peredaran darah dan profil kadarnya dalam darah mengalami fluktuasi terutama dengan pemberian oral (Hakim dkk, 2004).

Berdasarkan hasil-hasil penelitian di atas, besar kemungkinan PGV-0 4 di dalam plasma mengalami proses biotransformasi yang sama dengan kurkumin 1 karena adanya kemiripan struktur dengan kurkumin 1. Untuk menjelaskan hal tersebut perlu dibuktikan dengan mensintesis metabolit aktif dari PGV-0 yaitu Tetrahidro Pentagalvunon-0 (THPGV-0) 5. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk

mensintesis THPGV-0 5 menggunakan reaksi hidrogenasi dengan katalis Pd/C. Metode hidrogenasi dilakukan seperti yang dilakukan oleh Ritmaleni (2009).

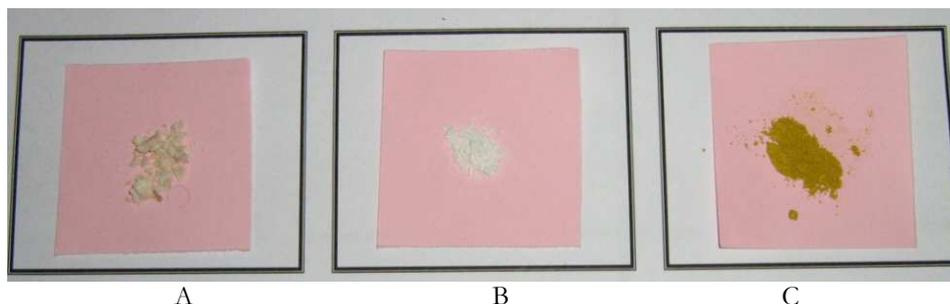
Metodologi

Bahan

PGV-0 (Curcumin Research Center, Fakultas Farmasi UGM), Pd/C 10 % (Aldrich), gas hidrogen (PT. Samator, Yogyakarta).

Jalannya Penelitian

Ke dalam labu alas bulat ukuran 50 mL dimasukkan 1,0 g PGV-0 4 (2,840 mmol), ditambahkan metanol p.a 10,0 mL, ditambahkan 0,3020 g (0,284 mmol) Pd/C 10 %, kemudian dialiri gas hidrogen sampai reaksi reduksi berjalan optimal yaitu sampai warna kuning-oranye dari campuran hilang, artinya larutan berwarna bening. Reaksi dilakukan pada suhu kamar dengan pengadukan



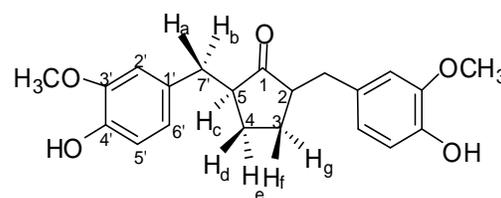
Gambar 3. Crude product THPGV-0 5 (A), THPGV-0 5 hasil rekristalisasi (B), dan PGV-0 4 (C).

menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan pengadukan 300 rpm. THPGV-0 5 diisolasi dari campuran reaksi dengan menggunakan kolom kromatografi dengan fase gerak CHCl_3 : EtOAc 5:1 (R_f 0,6). THPGV-0 5 dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan etanol dan air. Elusidasi struktur dengan menggunakan metode spektroskopi yaitu dengan menggunakan data analisis dari H-NMR, C-NMR, IR dan GC-MS. Analisis spektra IR dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi UGM, dan analisis GC-MS senyawa hasil sintesis dilakukan di FMIPA UGM Yogyakarta, sedangkan analisis spektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ dilakukan di Puspiptek Kimia LIPI, Serpong, Tangerang.

Hasil dan Pembahasan

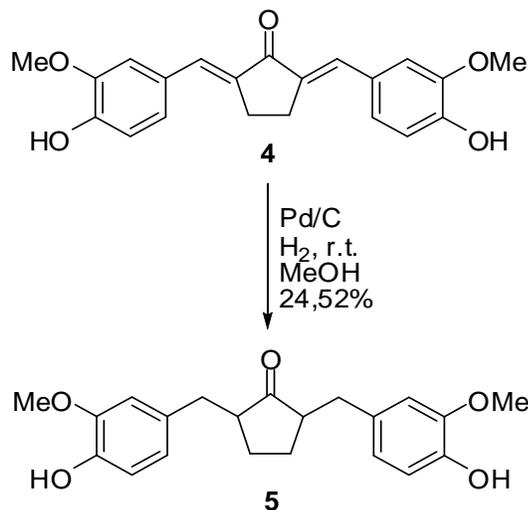
Hasil Sintesis THPGV-0 5

Berikut ini adalah bentuk senyawa THPGV-0 5: **Pemerian:** serbuk putih; (Gambar 3) **Rendemen:** 25 %; **Jarak lebur:** 122–123 °C; **Kromatografi Gas:** waktu retensi 20,283 menit, kolom CBP5, suhu injeksi 300 °C, suhu oven 200 °C, *Split injection mode*, gas pembawa helium, tekanan gas 49,1 kPa, *column flow* 0,5 mL/menit; **MS** (EI-MS, m/z): 356 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5^+$), 219 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3^+$), 191 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3^+$), 137 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2^+$, *base line*), 77 (C_6H_5^+) dan 55 ($\text{C}_3\text{H}_4\text{O}^+$) unit massa; **Inframerah** (ν maks, cm^{-1} , KBr): 1732,7 (C=O, *stretching*); 3401,1 (O-H, aromatis); 1153,7 (C-O, *stretching*, aromatis); 1610 dan 1517,4 (C=C, *stretching*, aromatis).



$^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, ppm, aseton): δ 7,52 (2H, *s*, -OH x 2); 6,75 (2H, *d*, $J = 1,8$ Hz, $\text{H}_2\text{-Ph}$ x 2); 6,70 (2H, *m*, Hz, $\text{H}_5\text{-Ph}$ x 2); 6,58 (2H, *m*, $\text{H}_6\text{-Ph}$ x 2); 3,76 dan 3,78 (6H, *s*, -OCH₃ x 2); 2,97 dan 2,85 (2H, *dd*, $J = 4,25$ dan $J = 13,45$ Hz, $\text{Ph-CH}_2(7'\text{a})\text{-CH-}$); 2,35 dan 2,46 (2H, *dd*, $J = 9,15$ dan $J = 13,45$ Hz, $\text{Ph-CH}_2(7'\text{b})\text{-CH-}$); 2,26 (2H, *dddd*, $J = 4,30$; $J = 7,95$; $J = 9,15$; dan $J = 11,65$; $\text{H}_2\text{&5-siklopentanon}$); 1,89 dan 1,80, (2H, *dddd*, $J = 3,05$; $J = 5,50$; $J = 7,95$; dan 9,15 Hz, H_3d dan $\text{H}_4\text{f-siklopentanon}$); 1,39 dan 1,55 (2H, *dddd*, $J = 3,05$; $J = 5,5$; $J = 9,15$; dan $J = 11,60$ Hz, H_3e & $\text{H}_4\text{g-siklopentanon}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, ppm, aseton): δ 220,35 dan 219,81 (C=O); 52,25 dan 50,90 (-CH₂-siklopentanon); 27,72 dan 26,44 (-CH₂-siklopentanon); 36,24 dan 36,06 ($\text{H}_3\text{C}_6\text{-CH}_2\text{-CH}$); 132,32 dan 132,23 ($\text{C}_1\text{-Ph}$); 111,27 dan 113,17 ($\text{C}_2\text{-Ph}$); 148,24 dan 148,20 ($\text{C}_3\text{-Ph}$); 145,89 dan 145,78 ($\text{C}_4\text{-Ph}$); 115,63 ($\text{C}_5\text{-Ph}$); 122,29 dan 122,15 ($\text{C}_6\text{-Ph}$); dan 56,23 dan 56,21 (-OCH₃).



Gambar 4. Reaksi hidrogenasi PGV-0 **4** menjadi THPGV-0 **5**.

Pembahasan Sintesis THPGV-0

Metode yang digunakan untuk mensintesis THPGV-0 adalah hidrogenasi (reduksi) senyawa PGV-0 **4** menggunakan katalis logam Pd/C 10 % (Gambar 4.). Penggunaan katalis logam Pd/C 10 % dalam metode ini adalah lazim dipakai. Selain untuk mempercepat reaksi, adanya katalis logam memungkinkan reaksi hidrogenasi dilakukan pada suhu kamar. Berbeda jika tidak menggunakan katalis akan membutuhkan tekanan dan suhu reaksi yang tinggi. Penggunaan katalis Pd/C dalam sintesis THPGV-0 berdasarkan kajian literatur yang menyatakan bahwa Pd/C bersifat lebih spesifik mereduksi ikatan rangkap α,β -tak jenuh tanpa mereduksi gugus karbonilnya dibandingkan dengan katalis logam yang lain (Solomons, 1990).

Reaksi hidrogenasi pada PGV-0 **4** merupakan reaksi yang bersifat autoindikator dan hidrogenasi PGV-0 **4** ini menyebabkan sistem kromofor (rangkap terkonjugasi) pada PGV-0 **4** terputus di tengah (pada struktur α,β -karbonil) menjadi THPGV-0 **5** yang tidak berwarna (Gambar 4.).

Secara keseluruhan, metode sintesis ini menghasilkan rendemen sebesar 25 %. Pada sintesis yang dilakukan dihasilkan produk samping yang kemungkinan merupakan

heksahidropentagamavunon-0 (HHPGV-0) dengan bobot molekul (BM) 358. Ini menunjukkan bahwa proses hidrogenasi PGV-0 **4** yang dilakukan, selain menyebabkan ikatan rangkap α,β -tak jenuh terhidrogenasi (tereduksi) juga menyebabkan ikatan rangkap gugus keton (C=O) PGV-0 **4** tereduksi menjadi alkohol (-OH).

Hasil kromatogram KLT menunjukkan bahwa bercak senyawa isolat kromatografi kolom berupa bercak tunggal yang berarti pemisahan telah berhasil mendapatkan senyawa murni. Serbuk THPGV-0 **5** hasil isolasi (*pure compound*) kemudian direkristalisasi menggunakan etanol: air (2:1) untuk mendapatkan bentuk kristal yang lebih baik.

Berdasarkan kromatogram GC dan spektra MS, senyawa hasil rekristalisasi mempunyai tingkat kemurniannya 93,26 %. Selanjutnya, kristal yang dihasilkan diukur jarak leburnya. Secara teoritis, senyawa hasil sintesis masih dapat dianggap murni jika mempunyai jarak lebur kurang dari 2. Jarak lebur senyawa hasil sintesis adalah 122,2-123,4 °C yang berarti senyawa THPGV-0 **5** hasil sintesis adalah murni.

Elusidasi struktur senyawa THPGV-0 **5** dilakukan dengan menggunakan metode spektrometri IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR dan Massa. Hasil analisis menggunakan

spektrometer massa dengan pola *electrospray ionization* (ESI-MS) menunjukkan adanya puncak 356. Hasil ini sesuai dengan BM THPGV-0 5 yaitu 356.

Analisis selanjutnya berdasarkan pola spektra IR, yaitu untuk mengetahui keberadaan gugus-gugus fungsional khas dari senyawa THPGV-0 5. Secara umum, pola absorpsi IR antara PGV-0 4 dan THPGV-0 5 adalah hampir mirip. Perbedaan utama spektra IR kedua senyawa tersebut adalah terletak pada pola vibrasi rentangan (*stretching*) gugus C=O. Senyawa THPGV-0 5 muncul pada daerah bilangan gelombang 1732,7 cm⁻¹ adalah lebih besar dibandingkan dengan PGV-0 4 yang muncul pada bilangan gelombang 1618,2 cm⁻¹. Vibrasi rentangan gugus C=O normalnya muncul pada 1820-1660 cm⁻¹. Vibrasi gugus C=O PGV-0 4 muncul pada bilangan gelombang yang lebih rendah dibandingkan dengan THPGV-0 5 karena adanya pengaruh resonansi. Adanya ikatan rangkap pada struktur α,β -karbonil, gugus C=O PGV-0 4 lebih mungkin beresonansi dibandingkan dengan gugus C=O THPGV-0 5, sehingga gugus C=O PGV-0 4 lebih berkarakter sebagai ikatan tunggal C-O. Efek resonansi tersebut menurunkan tetapan gaya ikatan dan frekuensi vibrasi bergeser ke arah bilangan gelombang yang lebih rendah (Sastrohamidjojo, 2001). Pola vibrasi THPGV-0 5 selanjutnya adalah vibrasi rentangan gugus -OH muncul pada 3401,1 cm⁻¹ dengan intensitas medium yang normalnya muncul pada daerah 3600-3300 cm⁻¹. Ini diperkuat dengan munculnya vibrasi pada daerah 1153,7 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya C-O (daerah 1300-1000 cm⁻¹). Adanya cincin aromatis ditunjukkan adanya pola vibrasi C=C pada daerah 1610,7 dan 1517,4 cm⁻¹. Normalnya vibrasi C=C aromatis muncul pada daerah 1650-1450 cm⁻¹ dengan intensitas medium (Pavia *et al.*, 2001).

Analisis spektrometri selanjutnya adalah analisis berdasarkan spektra ¹H-NMR dan ¹³C-NMR. Kedua spektra tersebut dapat menunjukkan pola ikatan antara karbon dengan hidrogen dalam suatu struktur kimia.

Pola *chemical shift* (δ) antara THPGV-0 5 dan PGV-0 4 terdapat perbedaan mendasar yaitu terletak pada struktur α,β -karbonilnya, yaitu: pada spektra ¹H-NMR THPGV-0 5 terdapat puncak daerah 2,26 ppm (gugus metin, -CH- α -karbonil), sedangkan pada PGV-0 4 tidak muncul puncak pada daerah ini. Demikian juga pada struktur C- β -karbonilnya, pada THPGV-0 5 (gugus metilen, CH₂- β -karbonil) muncul pada δ_H (2,97 dan 2,85 dan 2,46 dan 2,35 ppm) yang berbeda dengan PGV-0 4 (-CH- β -karbonil) pada δ_H (7,37 ppm). Pola pergeseran kimia untuk atom H pada C- β -karbonil PGV-0 4 lebih *down field* dibandingkan dengan THPGV-0 5 karena pada struktur PGV-0 4 (rangkap terkonjugasi), memungkinkan terjadi resonansi sehingga lingkungan elektron C- β -karbonil PGV-0 4 lebih kecil kerapatan elektronnya sehingga akan muncul pada daerah yang lebih *down field*. Demikian pula, pergeseran kimia atom H pada THPGV-0 5 gugus hidroksi muncul pada 7,52 ppm (*singlet*) sedangkan pada PGV-0 4 muncul pada daerah 9,70 ppm (*singlet*). Pergeseran hidroksi pada PGV-0 4 lebih *down field* dibandingkan dengan THPGV-0 5 karena pengaruh resonansi adanya ikatan rangkap α,β -karbonil. Efek yang sama juga terlihat pada pola spektra ¹³C-NMR, yaitu bahwa pergeseran kimia pada C- α,β -karbonil THPGV-0 5 (52,20 dan 35,99) lebih *up field* dibandingkan dengan PGV-0 4 (132,82 dan 148,50). Sedangkan untuk struktur yang lain yaitu pada benzil, *meta*-metoksi, dan *para*-hidroksi pada prinsipnya tidak jauh berbeda.

Kesimpulan

Tetrahidro Pentagamavunon-0 dapat disintesis dengan menggunakan reaksi hidrogenasi dengan rendemen 25 %.

Ucapan terimakasih

Terimakasih kami ucapkan kepada Penelitian Hibah Utama, Fakultas Farmasi UGM tahun 2007 yang telah mendanai penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Da'i, M., 1998, Pengaruh Gugus β -diketon terhadap Daya Reduksi Kurkumin dan Turunannya pada Ion Ferri, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Hakim, L., Hakim, A. R., dan Nugroho, A. E., 2004, Profil Farmakokinetika PGV-0 Setelah Pemberian Kalium PGV-0 Peroral dan Intravena Pada Tikus, Laporan Penelitian QUE Project, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta
- Majeed, M., Badmaev, V., Shivakumar, U., and Rajendran, R., 1995, *Curcuminoids Antioxidant Photonnutrients*, Nutriscience Publisher, Piscataway, New Jersey, 1-78.
- Pan, M., Huang, T., and Lin, J., 1999, Biotransformation of Curcumin Through Reduction and Glucuronidation in Mice, *Drug Metab. Dispos.*, 27 (1), 486-494
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. Jr., 2001, *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry*, Third Edition, Thomson Learning, Inc., 374-380.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxydative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative – Structure Activity Relationships, *Dissertation*, Gadjah Mada University, Yogyakarta
- Sastrohamidjodjo, H., 2001, *Spektroskopi*, Ed. 2, Liberty, Yogyakarta.
- Solomons, TWG., 1990, *Fundamentals of Organic Chemistry*, third edition, John Wiley and Sons, Inc, New York, 243- 246
- Sugiyama Y, Kawakishi S and Osawa T, 1996, Involvement of the β -diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. *Biochem Pharmacol.*, 52, 519–525
- Ritmaleni and Aggarwal, V. K. 2009 New Method for the synthesis of hexahydropyridazine, proceeding of International Chemistry Seminar, Kimia-FMIPA, UGM, Jogjakarta

*) Koresponden : Ritmaleni
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip
Utara, Jogjakarta
Email : ritmaleni@gmail.com