

## Sintesis kalium pentagamavunon-0 menggunakan kalium hidroksida dengan pelarut tetrahidrofuran-etanol

### Synthesis of potassium pentagamavunon-0 using potassium hydroxyde and solvent tetrahydrofuran-ethanol

Supardjan Amir Margono dan Ester Yani Verawati

Laboratorium Molekul Nasional Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Jogjakarta

#### Abstrak

Senyawa pentagamavunon-0 (PGV-0) (2,5-*bis*(4'-hidroksi-3'-metoksi benzilidin) siklopentanon) merupakan senyawa analog kurkumin. Untuk memperbaiki bioavailabilitasnya, pada penelitian terdahulu telah berhasil disintesis garam natriumnya, yaitu natrium pentagamavunon-0, namun garam-garam natrium dikhawatirkan dapat mempengaruhi cairan elektrolit tubuh dan dapat menyebabkan hipertensi. Maka, pada penelitian ini disintesis garam kalium dari pentagamavunon-0.

Sintesis dilakukan dengan kalium hidroksida (KOH) sebagai sumber K, dalam pelarut campuran tetrahidrofuran-etanol, dengan variasi jumlah mol. Dari hasil sintesis diperoleh senyawa dikalium pentagamavunon-0 (hasil elusidasi struktur menggunakan spektra IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, dan MS) dengan kelarutan dalam air yang jauh lebih baik dibanding PGV-0 dan stabilitas yang makin baik pada pH yang semakin tinggi. Variasi jumlah mol tidak memberikan korelasi yang jelas dengan jumlah rendemen yang dihasilkan. Rendemen yang dihasilkan lebih dari 100 %, diduga karena adanya air yang ikut mengkristal.

**Kata kunci** : pentagamavunon-0, dikalium pentagamavunon-0, sintesis

#### Abstract

Pentagamavunon-0 (PGV-0) (2,5-*bis*(4'-hydroxy-3'-methoxy benzylidene) cyclopentanone) is a curcumin analogue. To improve its bioavailability it has been successfully synthesized the Na-salt of this compound. However, sodium may disturb the electrolyte liquid-balance in the body which in turn hypertension. Therefore, the synthesis of potassium pentagamavunon-0 is attempted.

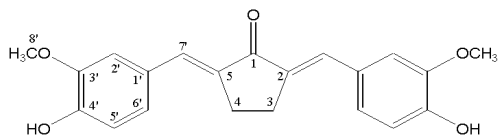
Synthesis has been done using potassium hydroxide as a potassium source, in tetrahydrofuran-ethanol solvent, with molar variations. The result is dipotassium pentagamavunonate-0 (elucidated with IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and MS spectra), which is more soluble in water and has better stability at high pHs. Molar variations did not show correlation with its yield. The yields are more than 100 %, may be caused by water crystals that contaminate the compound.

**Key words** : pentagamavunon-0, dikalium pentagamavunon-0, synthesis

#### Pendahuluan

Kurkumin merupakan senyawa alam yang berasal dari *Curcuma longa* L., *Curcuma domestica* Val., maupun *Curcuma xanthorrhiza*

Roxb. Pentagamavunon-0 (PGV-0) merupakan salah satu hasil modifikasi dari kurkumin yang banyak diteliti karena memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yang lebih baik dibanding



Gambar 1. Struktur PGV-0.

kurkumin (Nurrochmad, 1997). PGV-0 sukar larut dalam air tetapi larut dalam metanol, etanol, DMSO, dan etil asetat (Kurniawati, 1999). Senyawa PGV-0 hasil sintesis Sardjiman menunjukkan jarak lebur 212,0-214,0°C (Sardjiman, 1993).

Pada penelitian terdahulu ditunjukkan bahwa garam dari kurkumin, yakni kalium kurkuminat dan natrium kurkuminat memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih baik daripada kurkumin (Ghatak dan Basu, 1972), bahkan aktivitas natrium kurkuminat diketahui kurang lebih dua kali lebih besar dibanding aktivitas kurkumin (Mukhopadyay *et al.*, 1982). Dengan demikian, telah disintesis garam natrium dari PGV-0 (Tim Molnas UGM, 2003). Namun, garam-garam natrium dikhawatirkan dapat mempengaruhi cairan elektrolit tubuh, dan dapat menyebabkan hipertensi (Ganong, 1995). Oleh karenanya diupayakan pembuatan garam kalium dari PGV-0 sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitasnya, serta tidak menyebabkan hipertensi.

Fenol lebih bersifat asam daripada alkohol karena ion fenoksida distabilkan oleh resonansi dan delokalisasi muatan melalui orbital  $\pi$  yang didelokalisasi dari intinya (Sykes, 1989). Suatu fenoksida dapat dibuat dengan mengolah suatu fenol dengan suatu hidroksida (Fessenden dan Fessenden, 1994).

## Metodologi

### Bahan

Pentagamavunon-0 (lab. Molnas), kalium hidroksida, natrium hidroksida, asam klorida, natrium sulfat anhidrat, etanol absolut, tetra hidrofuran, lempeng Kromatografi Lapis Tipis semua dari E.Merck. Pereaksi kalium (lab. Analisis farmasi)

### Alat

Seperangkat alat sintesis, Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan fase diam silika gel GF<sub>254</sub>, termopan (Reichart Austria NR340-579), spektrofotometer infra merah (Shimadzu FTIR-8201 PC) spektrometer nuklir magnetig resonan

(NMR) (varian XL-400) spektrometer massa (Mariner Mass Spectrometer)

### Sintesis garam k-pentagamavunonat-0

PGV-0 direaksikan dengan K-etanolat (dibuat dengan mereaksikan KOH dan etanol), dalam pelarut campuran THF dan etanol kering (dibebaskan menggunakan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidrat dan didestilasi). Direfluks 4-5 jam dan untuk pengamatan kinetika reaksi dilakukan penotolan 2  $\mu$ l sampel pada pelat KLT setiap jamnya. Hasil yang terjadi dipisahkan dengan penyaringan.

### Analisis Hasil

- Uji kemurnian hasil : Analisis kemurnian hasil dilakukan dengan pemeriksaan titik lebur dan KLT.
- Uji kelarutan : Ditimbang masing-masing 2,0 mg bahan, kemudian ditambah pelarut, dihitung volume yang dibutuhkan hingga tepat larut.
- Pengamatan kinetika reaksi : Pelat KLT yang telah ditotoli sampel dielusi kemudian diperiksa dengan densitometer dan diamati jumlah PGV-0 yang tersisa (secara semikuantitatif). Dicari waktu optimal reaksi.
- Uji stabilitas dalam berbagai pH : Senyawa hasil sintesis (2,0 mg) dilarutkan dengan 25,0 ml aquades pH 6 ; 7 ; 7,5 ; dan 8 (yang dibuat dengan penambahan HCl atau NaOH) dalam labu takar 25 ml. Diperiksa spektrum UV-Vis-nya pada waktu-waktu tertentu.
- Uji kestabilan visual dalam akuades : Senyawa hasil sintesis (2,0 mg) dilarutkan dalam aquades hingga volume 5 ml, dalam tabung reaksi. Kemudian amati perubahan yang terjadi.
- Uji kualitatif kalium : Pereaksi kalium : 2 gram Cu asetat dan 5 gram NaNO<sub>2</sub> dilarutkan dalam 25 ml larutan Pb asetat 1%, hingga terjadi warna hijau tua.  
Sejumlah 200 mg senyawa hasil sintesis diabukan pada suhu 600°C, kemudian dimasukkan dalam tabung reaksi, dilarutkan dengan 1 ml aquades dan ditambah 1 tetes HCl pekat. Satu tetes larutan ditetaskan pada *object glass* dan ditambah 1 tetes pereaksi kalium. Kristal yang terbentuk diamati dibawah mikroskop dan kemudian difoto.
- Elusidasi struktur : Dilakukan pemeriksaan spektrum IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, dan MS. Selanjutnya dari pemeriksaan spektrum tersebut di atas dilakukan interpretasi hasil untuk menentukan strukturnya.

## Hasil Dan Pembahasan

### Sintesis garam kalium pentagamavunonat-0

Suhu : 65-68°C

Tabel I. Hasil sintesis garam kalium pentagamavunonat-0.

No		Sintesis I	Sintesis II	Sintesis III
1	Jumlah PGV-0	10 gram	10 gram	10 gram
2	Perbandingan mol (PGV-0 : KOEt)	1 : 3	1 : 4	1 : 5
3	Hasil	14,90 gram	14,36 gram	16,05 gram
4	Rendemen	122,54%	118,20%	132,00%
5	Warna	Merah kehitaman	Merah kehitaman	Merah kehitaman

Tabel II.  $t_{1/2}$  pada pH tertentu

No.	pH	$t_{1/2}$
1	6	2 hari 7 jam 54 menit
2	7	3 hari 2 jam 25 menit
3	7,5	4 hari 4 jam 42 menit
4	8	22 hari 11 jam

Pelarut : 300 ml THF + 200 ml etanol kering  
Kecepatan aduk : 300 rpm

Rendemen yang diperoleh lebih besar dari 100%. Hal ini diduga disebabkan oleh adanya air yang ikut mengkristal. Pengaruh perbandingan mol pada rendemennya tidak menunjukkan korelasi yang jelas.

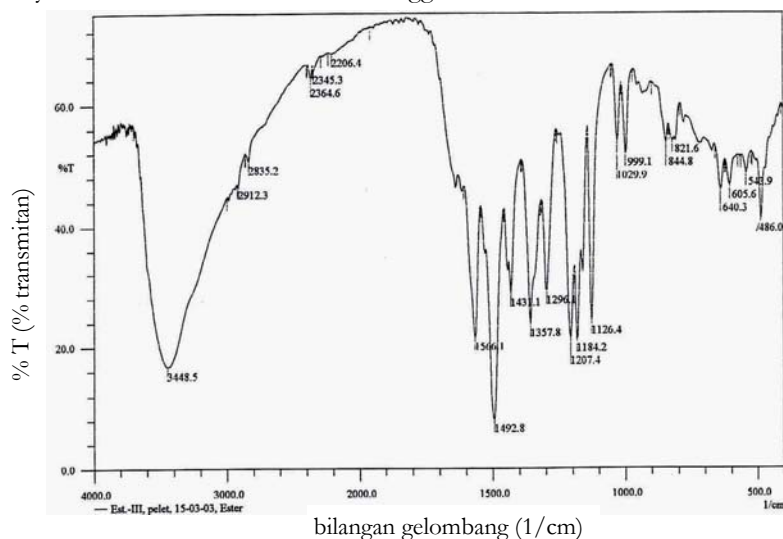
Dari hasil uji pengamatan kinetika reaksi dapat diduga bahwa waktu optimal reaksi adalah 4 jam, dengan tidak tampaknya puncak sisa PGV-0 pada kromatogram hasil densitometri pelat KLT. Uji kemurnian dengan pemeriksaan titik lebur tidak dapat memberikan informasi mengenai titik lebur senyawa, karena senyawa tersebut belum melebur hingga batas

maksimal kemampuan alat. Uji kemurnian dengan KLT juga tidak dapat dilakukan karena bobot molekul yang tinggi (sulit dibawa eluen) dan sifat senyawa yang dapat terurai dengan adanya asam. Meskipun demikian, informasi kemurnian dapat diperoleh dari spektroskopi massanya, dengan tidak munculnya ion molekul lain.

Dari data uji kelarutan dapat disimpulkan bahwa telah berhasil disintesis senyawa yang lebih polar dan lebih larut dalam air daripada PGV-0. Kelarutan garam K-pentagamavunonat-0 berturut-turut dari besar ke kecil : air, metanol, DMSO, etanol, sedangkan dalam THF, etil asetat, kloroform dan karbon tetraklorida, garam ini tidak larut.

Selain uji-uji tersebut, dilakukan juga uji stabilitas pada berbagai pH dan uji stabilitas visual dalam aquades.

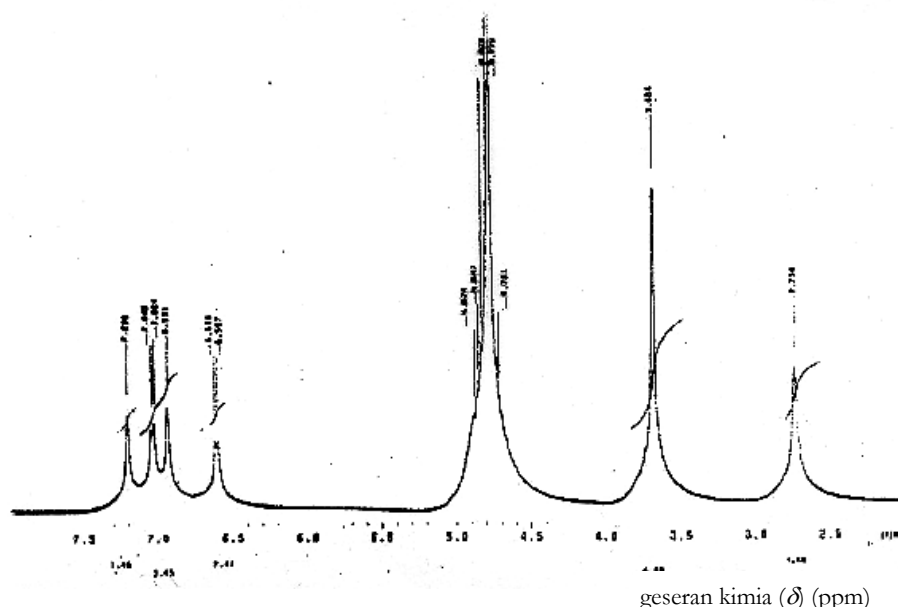
Dari Tabel II tampak bahwa pada pH yang semakin basa, garam K-pentagamavunonat-0 semakin stabil.



Gambar 2. Spektrum IR senyawa hasil sintesis III K-PGV-0 (pellet KBr).

Tabel III. Analisis vibrasi gugus fungsional senyawa kalium pentagamavunonat hasil sintesis III (Silverstein and Webster, 1998).

Bilangan gelombang pustaka (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Intensitas	Gugus fungsional
3550-3200	3448,5	tajam	Vibrasi <i>stretching</i> O-H
3000-2840	2912,3 & 2835,2	sedang	Vibrasi <i>stretching</i> C-H sp <sup>3</sup>
1850-1540	1640	sedang	Vibrasi <i>stretching</i> C=O
1600-1300	1566,1 & 1492,8	tajam	Vibrasi <i>stretching</i> C=C aromatis
1300-1100	1300-1100	tajam	Vibrasi <i>stretching</i> C-O
~1465	1431,1	sedang	Vibrasi <i>bending</i> metilen
900-675	821,6	sedang	Vibrasi <i>bending</i> C-H aromatis

Gambar 3. Spektrum <sup>1</sup>H-NMR senyawa hasil sintesis II.

Pada uji stabilitas visual dilihat waktu yang diperlukan larutan hingga berubah menjadi kuning. Larutan senyawa hasil sintesis I, II dan III (perbandingan mol K makin tinggi) berturut-turut berubah pada hari ke- : 7, 11 dan 15. Tampak bahwa semakin besar perbandingan mol kalium yang digunakan, stabilitas senyawa yang dihasilkan juga semakin besar.

Pada uji kualitatif kalium digunakan larutan KCl 1 M sebagai standar. Dari uji yang dilakukan, baik pada standar maupun pada sampel hasil sintesis yang diuji, tampak adanya kristal kuboid hitam. Hal ini membuktikan adanya kalium dalam senyawa hasil sintesis.

## Elusidasi Struktur

### 1. Pemeriksaan Spektrum IR

Hasil pemeriksaan spektrum IR terhadap senyawa hasil sintesis III pada Gambar 2.

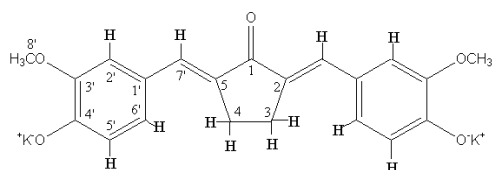
Puncak serapan yang menunjukkan keberadaan gugus -OH masih muncul pada daerah 3448,5 cm<sup>-1</sup>. Padahal gugus -OH seharusnya sudah tidak ada lagi, karena ion H<sup>+</sup> telah tergantikan oleh ion K<sup>+</sup>. Hal ini diduga karena KBr pellet yang digunakan bersifat sangat higroskopis, atau juga karena adanya air yang ikut mengkristal.

### 2. Pemeriksaan Spektrum <sup>1</sup>H-NMR

Hasil pemeriksaan spektrum <sup>1</sup>H-NMR senyawa hasil sintesis II dengan menggunakan pelarut D<sub>2</sub>O (Gambar 3).

Tabel IV. Analisis spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa hasil sintesis II (Silverstein and Webster, 1998).

No.	$\delta_{\text{H}}$ pustaka (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)	Signal	Jenis Proton
1	~2	2,73	<i>singlet</i>	4H dari $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
2	3,3-4,2	3,68	<i>singlet</i>	6H dari $-\text{OCH}_3$
3	6,4-7,8	6,60	<i>doublet</i>	2H aromatis (H-5')
4	6,4-7,8	6,93	<i>singlet</i>	2H aromatis (H-2')
5	6,4-7,8	7,03	<i>doublet</i>	2H aromatis (H-6')
6	4,7-7,5	7,20	<i>singlet</i>	2H dari $-\text{CH}=\text{C}$

Gambar 4. Struktur Kalium Pentagamavunonate-0 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{K}_2$ ).

Pada spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa hasil sintesis ini tidak muncul lagi puncak dari proton  $-\text{OH}$  yang pada spektrum  $^1\text{H-NMR}$  PGV-0 hasil sintesis Sardjiman muncul pada daerah sekitar 9,3 ppm. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa proton tersebut telah lepas dan digantikan oleh ion  $\text{K}^+$ . Puncak pada daerah 4,71-4,87 ppm diduga merupakan pengotor  $\text{D}_2\text{O}$ , atau dari air yang ikut mengkristal dalam senyawa. Puncak dari proton karbon nomor 3 dan 4 tidak tersplitting menjadi *triplet* sebagaimana mestinya, karena kedua sisi struktur senyawa ini merupakan bayangan cermin satu sama lain sehingga berkelakuan seperti satu bagian senyawa saja.

### 3. Pemeriksaan Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$

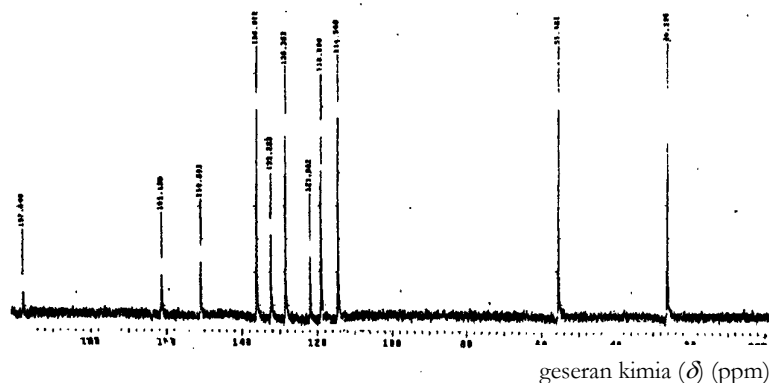
Hasil pemeriksaan spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  senyawa hasil sintesis II dalam pelarut  $\text{D}_2\text{O}$  dengan sistem *decouple* (Gambar 5).

Pada spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  ini hanya geseran kimia saja yang bermakna diagnostik. Puncak dari karbon-karbon yang terhibridisasi  $sp^3$  berada paling kanan (*down-field*), kemudian disusul puncak dari karbon-karbon  $sp^2$ , dan terakhir puncak dari karbon karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ).

### 4. Pemeriksaan dengan Spektroskopi Massa (MS)

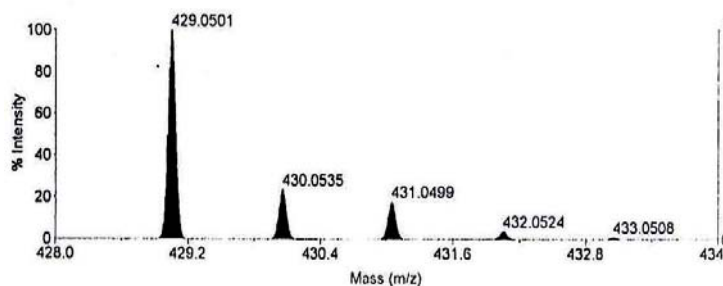
Spektroskopi massa dilakukan Menggunakan sistem CI-MS (*Chemical Ionization Mass Spectroscopy*), (Gambar 6)

Dalam hal ini digunakan gas metana ( $\text{CH}_5^+$ ) sebagai pereaksi, sehingga bobot molekul akan muncul sebagai  $\text{M}+\text{H}^+$ , sehingga bobot molekul (BM) dapat dihitung dengan  $m/z$  yang muncul dikurangkan dengan satu. Dari data tersebut dapat diketahui BM senyawa, yaitu sebesar 428, dihitung dari puncak dengan intensitas tertinggi (100 %)  $m/z$  429. Dengan

Gambar 5. Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$  senyawa hasil sintesis II.

Tabel V. Analisis spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa hasil sintesis (Silverstein and Webster, 1998)

No. Karbon	$\delta_c$ (pustaka) (ppm)	$\delta_c$ (spektrum) (ppm)	Jenis Karbon
3,4	20-30	26,19	2C dari $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
8'	54-85	55,48	2C dari $-\text{OCH}_3$
6'	92-158	114,50	2C aromatic
2'	92-158	118,90	2C aromatic
5'	92-158	121,88	2C aromatic
1'	92-158	128,36	2C aromatic
7'	108-150	132,23	2C alkena
2,5	108-150	136,01	2C alkena
3'	92-158	150,83	2C aromatic
4'	92-158	161,13	2C aromatic
1	180-210	197,64	1C dari $\text{C}=\text{O}$



Gambar 6. Spektrum massa senyawa hasil sintesis II (CI-MS).

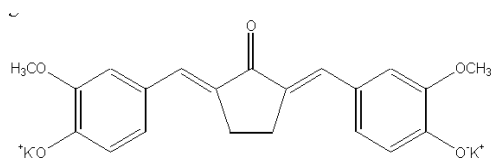
demikian dapat disimpulkan bahwa senyawa yang dihasilkan adalah senyawa dikalium pentagamavunonat-0.

Selain puncak pada  $m/z$  429, muncul pula puncak-puncak dengan  $m/z$  430, 431, 432 dan 433 dalam intensitas yang semakin kecil. Hal ini terjadi karena  $\text{H}^+$  yang melekat pada molekul tidak selalu satu, namun bisa dua, tiga dan seterusnya. Untuk  $m/z$  429 =  $\text{M} + \text{H}^+$ , 430 =  $\text{M} + 2\text{H}^+$ , 431 =  $\text{M} + 3\text{H}^+$ , 432 =  $\text{M} + 4\text{H}^+$  dan 433 =  $\text{M} + 5\text{H}^+$ . Ion  $\text{H}^+$  pertama diduga akan melekat pada atom O dari gugus karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ), ion  $\text{H}^+$  kedua akan melekat pada atom O dari gugus ( $\text{OCH}_3$ ) pada satu sisi dan ion  $\text{H}^+$  ketiga akan melekat pada atom O dari gugus metoksi ( $\text{OCH}_3$ ) pada sisi yang lain. Ion  $\text{H}^+$  keempat akan melekat pada benzena pada salah satu sisi dan ion  $\text{H}^+$  yang kelima akan melekat pada benzena pada sisi yang lain. Perlekatan ion  $\text{H}^+$  pada atom O dari gugus karbonil maupun gugus metoksi dikarenakan adanya elektron bebas yang cukup reaktif, namun tidak demikian untuk atom O dari  $\text{O}-\text{K}^+$ . Perlekatan ion  $\text{H}^+$  pada atom O dari gugus karbonil lebih

mudah karena reaktivitasnya juga didukung oleh keberadaan elektron  $\pi$  pada ikatan rangkapnya. Selanjutnya perlekatan ion  $\text{H}^+$  pada benzena disebabkan oleh adanya elektron  $\pi$  saja. Reaktivitas elektron  $\pi$  ini lebih rendah dibandingkan elektron bebas pada atom O, sehingga perlekatan ion  $\text{H}^+$  pada gugus karbonil dan metoksi lebih mudah terjadi dibandingkan perlekatan ion  $\text{H}^+$  pada benzena.

### Kesimpulan

1. Dalam penelitian ini berhasil disintesis senyawa kalium pentagamavunonat-0 yang merupakan garam dikalium dari PGV-0, (Gambar 7).
2. Senyawa kalium pentagamavunonat-0 hasil sintesis mempunyai rendemen 118-132% dan memiliki kelarutan dalam air yang jauh lebih baik dibandingkan dengan PGV-0.
3. Senyawa kalium pentagamavunonat-0 ini memiliki stabilitas yang semakin meningkat pada pH yang semakin tinggi.



Gambar 7. Struktur kalium pentagamavunonate-0.

### Ucapan Terima Kasih

1. Laboratorium Molnas Fakultas Farmasi UGM, PT. Indofarma, Tbk., PT. Kalbe Farma yang telah membiayai penelitian ini
2. Prof. DR. H. Umar Anggara Jenie, MSc., Apt. yang telah membantu membuat spektra  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  dan CI-MS

### Daftar Pustaka

- Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S., 1994, *Kimia Organik*, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A.H., jilid 1, Ed. III, 209-210, 278-280, 311-357, Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Ganong, W.F., 1995, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, 10, 163, 603, 605, 692, penerbit buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Ghatak, N. and Basu, N., 1972, Sodium Curcumin as an Effective Antiinflammatory Agent, *Chemical Abstract*, **77**, 122263y.
- Kurniawati, I., 1999, *Metode Analisis Kuantitatif Pentagamavunon-0 pada Tikus Putih*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Mukhopadhyay, A., Basu, N., Ghatak, N., and Gujral, P.K., 1982, Antiinflammatory and Irritant Activities at Curcumin Analogues In Rats, *Agent and Action*, **12**, 508-515.
- Nurrochmad, A., 1997, *Penghambatan Biosintesis Prostaglandin Melalui Jalur Silooksigenase Oleh Sikloalolon Dan Tiga Senyawa Analognya*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Sardjiman, 1993, *Sintesa 2,6-Bis-(3,5-dimetil-4-hidroksibenzilidin) Sikloheksanon, 2,5-Bis-(4'-hidroksi-3'-metoksi benzilidin) Siklopentanon dan Pentadien-3-on dan Daya Antioksidasinya*, Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Silverstein, R.M., Webster, F.X., 1998, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, pp: 9-11, 79-90, 144-249, 3<sup>rd</sup> ed, John Wiley & Sons, New York.
- Sykes, P., 1989, *Penuntun Mekanisme Reaksi Kimia Organik*, pp : 69-74, diterjemahkan oleh Anton, J.H., Sugiharjo, C.J., Broto, L. dan Sukartini, Ed. IV, Gramedia, Jakarta.
- Tim Molnas UGM, 2003, *Rekayasa Struktur Pentagamavunon-0*, Laporan Penelitian, proyek Molnas, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.