

SINTESIS SENYAWA 6-HIDROKSIMETIL-2,9,9-TRIMETILSIKLOUNDEKA-2,10-DIEN-1-ON DARI 6-ASETOKSIMETIL-2,9,9-TRIMETILSIKLOUNDEKA-2,6,10-TRIEN-1-ONE

Broto Santoso^{*}, Dhania Fitriatiara, Dedi Hanwar, Muhammad Da'i, Andi Suhendi
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl A. Yani Tromol Pos I Pabelan Kartasura,
^{*}Email: Broto.Santoso@ums.ac.id

Abstrak

Zerumbon adalah senyawa alam kelompok seskuiterpen monosiklik yang diperoleh dari isolasi rimpang *Zingiber zerumbet* Smith. Kelarutan senyawa ini pada suhu 25°C adalah 1,296 mg/L dalam air yang praktis tidak larut. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan senyawa turunan yang dapat meningkatkan sifat fisik dan kimia dari senyawa induknya, zerumbon. Senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on merupakan salah satu senyawa turunan dari zerumbon yang disintesis dari hasil reaksi hidrolisis 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on menggunakan natrium hidroksida. Senyawa ini memperlihatkan nilai kelarutan yang masih rendah di dalam air (4,687 g/L) namun telah terjadi sedikit peningkatan dibandingkan dengan zerumbon. Produk akhir didapatkan rendemen sebesar 11,3% dan telah dikarakterisasi menggunakan spektrometri NMR.

Kata Kunci: *Zingiber zerumbet* Smith, zerumbon, 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on, 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on, NaOH

I. PENDAHULUAN

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah mempunyai kemampuan absorpsi dan transpor yang terbatas setelah pemberian oral karena rendahnya gradien konsentrasi antara usus dan pembuluh darah. Demikian juga ketika diberikan secara parenteral seperti mikrosuspensi. Kadar obat terapi tidak dapat dicapai dalam cairan tubuh karena konsentrasi zat terlarut yang terbatas. Metode baru perlu dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam cairan tubuh (Rahman *et al.*, 2013).

Zerumbone is a natural product of sesquiterpen monocyclic group that was isolated from rhizomes of *Zingiber zerumbet* Smith. Zerumbone is the main compounds of *Zingiber zerumbet* Smith found in 1956 and determined its chemical structure in 1960 (Rahman *et al.*, 2014). LogP value of zerumbone is 4.75 (Kitayama *et al.*, 2013). Its

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

solubility at room temperature is 1.296 mg/L in water, which categorized as insoluble compound. Its extract had been determined as antidiabetic. Its solubility became a problem during the activity testing (Sakika *et al.*, 2014). Zerumbone and derivatives have been presented *in silico* method as active antidiabetic activity using DOCK6 (Santoso *et al.*, 2014).

II. METODE PENELITIAN

A. Bahan

Bahan yang digunakan untuk sintesis 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on adalah 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on, zerumbon yang diisolasi dari rimpang tanaman lempuyang gajah (*Z. zerumbet* Smith) dengan metode kromatografi kolom tekanan (Hanwar *et al.*, 2013), N-bromosuccinamide (NBS), asetonitril, natrium asetat, dimetilformamida (DMF), diklorometana (DCM), natrium sulfat (Na_2SO_4), natrium hidroksida (NaOH), dan dietileter.

B. Pembuatan *zerumbone-pendant*

Zerumbon *pendant* (a) disintesis dari N-bromosuccinamide (0,90 g; 5,0 mmol) dan zerumbon (1,0 g; 4,6 mmol) dalam asetonitril-air (1:1, 15 mL), diaduk selama 1 menit pada suhu kamar. Akuabides (30 mL) ditambahkan ke dalam campuran larutan, endapan dari zerumbon *pendant* dicuci dengan segera menggunakan air beberapa kali untuk mendapatkan senyawa 7-bromo-2,9,9-trimetil-6-metilenesiklo-undeka-2,10-dienon. Zerumbon dilarutkan dalam campuran asetonitril dan akuabides dengan perbandingan (1:1). N-bromosuccinamide dimasukkan dan diaduk selama 1 menit. Kemudian ditambahkan 30 mL akuabides, campuran disentrifugasi menjadi 9 bagian (masing-masing @ 5 mL) selama 3 menit pada 1600 rpm. Endapan tersebut diambil dan dicuci menggunakan akuabides sebanyak 3 kali dengan volume masing-masing 5 mL.

C. Sintesis 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on

Sintesis senyawa 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on (b) dilakukan dengan menambahkan natrium asetat (82,8 mg; 1,0 mmol) dengan zerumbon *pendant* (0,2 g; 0,67 mmol) dalam 20 mL dimetilformamida pada suhu kamar dan diaduk selama 16 jam (semalam). Kemudian larutan tersebut diekstraksi menggunakan

diklorometana (3x30 mL) dan sisa air dihilangkan dengan penambahan Na₂SO₄. Sisa pelarut dihilangkan dengan menggunakan *rotary evaporator*.

D. Sintesis 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on

Sintesis senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on (c) dilakukan dengan penambahan natrium hidroksida (1,5 N; 60 mL) ke dalam larutan 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on (1,0 g; 3,6 mmol) dan diaduk selama 1 jam pada suhu kamar. Fase organik diekstraksi dengan dietileter (3x30 mL) dan sisa air dihilangkan dengan penambahan 100 mg natrium sulfat. Pelarut dihilangkan dengan menggunakan *rotary evaporator*.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

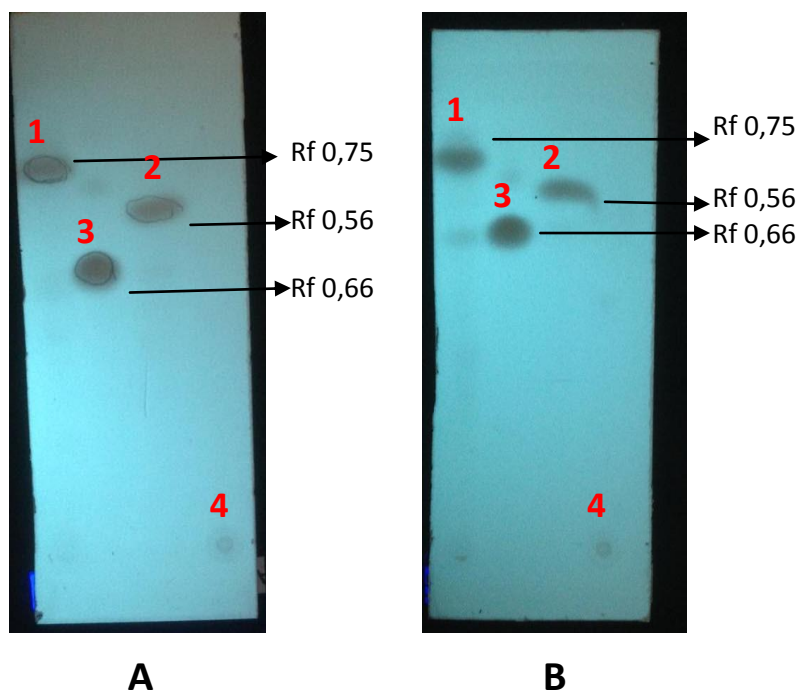
Senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on memiliki logP sebesar 3,68 sedangkan logP zerumbon yaitu 4,57 sehingga secara teoritis senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on memiliki kepolaran yang lebih besar daripada zerumbon. Hasil organoleptis senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on yang diperoleh berbentuk padatan, berwarna putih dan berbau lemah. Pada penelitian ini diperoleh rendemen sebesar 11,3%.

Analisis produk hasil sintesis untuk mengetahui profiling secara kualitatif dilakukan dengan KLT sistem terbalik. Fase diam yang digunakan adalah C18 dengan fase gerak metanol:air (9:1) dan metanol:etilasetat (9:1). Hasil kromatogram KLT ditunjukkan pada Gambar 1.

Kromatogram hasil menunjukkan elusi hasil yang berbeda dengan *starting material*. Hal tersebut ditampakan dari nilai *R_f* yang berbeda. Senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on memiliki polaritas yang lebih besar dibandingkan dengan senyawa induknya. Kemurnian dari hasil sintesis secara kualitatif terlihat bahwa senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on hanya terdapat satu bercak elusi, akan tetapi kemurniannya belum dapat dikonfirmasi.

Hasil uji kelarutan senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on menunjukkan bahwa 4.687,5 mg produk larut dalam 1 L air. Dari hasil tersebut, senyawa ini masih dikategorikan sukar larut dalam air. Akan tetapi, telah terjadi peningkatan kelarutan sebanyak 3617 kali lebih baik dari zerumbon. Data NMR dapat ditampilkan sebagai ¹H NMR (400 MHz, ppm, CDCl₃): δ 9,4204; 6,7031; 5,9684; *Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

5,0959; 4,7407; 4,5058; 3,9697; 3,7249; 3,4286; 2,5534; 2,5352; 2,3331; 2,0274; 1,682; 1,215; 1,012; 0,8405 dan ^{13}C NMR (101 MHz, ppm, CDCl_3): 201,555; 155,219; 136,112; 126,421; 119,599; 93,548; 65,038; 39,692; 39,381; 37,302; 33,265; 32,908; 31,102; 29,638; 26.192; 26,101; 8,109.



Gambar 1. Kromatogram KLT hasil sintesis dengan fase gerak untuk bagian **A**: metanol-air (9:1) dan **B**: metanol-etil asetat (9:1). Senyawa **1** adalah 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on, **2**: 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,6,10-trien-1-on, **3**: zerumbon dan **4**: masih tidak diketahui.

Spektra ^{13}C -NMR memberikan hasil yang sangat mirip dengan kajian prediksi spektra ^1H NMR dari senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloundeka-2,10-dien-1-on dengan tidak adanya ikatan rangkap pada C_6 - C_7 . Pelarut CDCl_3 ditunjukkan pada puncak sangat kuat pada geseran 76,68-77,32 ppm. Namun spektra masih memberikan beberapa puncak yang tidak diketahui (*ghost peak*) dan terjadi pergeseran dari prediksi puncak yang ada. Adanya permasalahan ini menjadikan perlu dilakukan optimasi metode agar di dapatkan hasil sintesis yang diharapkan.

IV. KESIMPULAN

Sintesis senyawa 6-hidroksimetil-2,9,9-trimetilsikloun-deka-2,6,10-trienon didapatkan dengan mereaksikan senyawa 6-asetoksimetil-2,9,9-trimetilsikloun-deka-2,6,10-trienon dengan NaOH melalui reaksi hidrolisis. Hasil sintesis diperoleh rendemen sebesar 11,3% dengan kelarutan 4687,5 mg dalam 1 L air yang termasuk dalam kategori sukar larut. Hal ini telah dapat menaikkan nilai kelarutan senyawa turunan zerumbon menjadi 3617 kali lebih baik dari zerumbon. Uji karakterisasi dengan menggunakan NMR diperoleh hasil bahwa senyawa produk tidak mempunyai ikatan rangkap pada C₆-C₇ berbeda dengan zerumbon. Perlu dilakukan optimasi metode dan ketelitian dalam proses sintesis agar didapatkan hasil yang diharapkan.

DAFTAR PUSTAKA

- H. S., Rahman, A., Rasedee, C. W., How, Abdul, A. B., Allaudin, N. A., Othman, H. H., Saeed, M. I., & Yeap, S. K., 2013. Zerumbone-Loaded Nanostructured Lipid Carriers: Preparation, Characterization, and Antileukemic Effect, *International J. Nanomedicine*, 8: 2769–2781
- Hanwar, D., Suhendi, A., Santoso, B., Kusumowati, I. T. D., & Melannisa, R., 2013. Isolation and Purification of Chemical Marker from *Zingiber zerumbet* Rhizome from Indonesia, *The Open Conference Proceedings Journal*, 4: 95
- Kitayama, T., Nakahira, M., Yamasaki, K., Inoue, H., Imada, C., Yonekura, Y., *et al.*, 2013, Novel Synthesis of Zerumbone-Pendant Derivatives and Their Biological Activity, *Tetrahedron*, 69: 10152-10160
- Sakika, K.A., Hanwar, D., Suhendi, A., Kusumowati, I.T.D., & Santoso, B., 2014, Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Rimpang Lempuyang Emprit (*Zingiber Amaranicus* Bl) pada Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan. Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terbaru Pemanfaatan Herbal sebagai Agen Preventif pada Terapi Kanker, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, September 2014, 5-9
- Santoso, B., Hanwar, D., Suhendi, A., Kusumowati, I.T.D., & Melannisa, R., 2014, Docking Molekular Terbalik dari Senyawa Zerumbon. Prosiding Simposium Penelitian Bahan Obat Alami [SPBOA] XVI & Muktamar XII PERHIPBA, 23-24 April 2014, 464-474