

**PENGARUH PELARUT POLAR APROTIK PADA SINTESIS  
TETRAHIDROPENTAGAMAVUNON-0 (THPGV-0)****Ritmaleni, Yekti Agustina\***

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Jogjakarta 55281

Email: [ritmaleni@gmail.com](mailto:ritmaleni@gmail.com)**Abstrak**

Tetrahidropentagamavunon-0 (THPGV-0) dengan nama kimia 2,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin)-siklopentanon merupakan senyawa turunan PGV-0. THPGV-0 diduga memiliki berbagai efek terapi seperti *starting material*-nya PGV-0. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pelarut polar aprotik pada sintesis THPGV-0. Sintesis THPGV-0 dilakukan dengan menggunakan metode hidrogenasi yang terpublikasi, terhadap PGV-0 dengan variasi pada jenis pelarutnya. Pelarut yang digunakan pada penelitian ini adalah polar aprotik yaitu DMSO, asetonitril, dan THF. Hidrogenasi menggunakan katalis Pd/C dan dialiri gas H<sub>2</sub> dan dilakukan pada suhu kamar. THPGV-0 diisolasi dengan kolom kromatografi. Uji kemurnian dengan pengukuran jarak lebur, KLT, dan elusidasi struktur berdasarkan spektra IR. Hasil sintesis diperoleh kristal berbentuk serbuk, warna putih dengan rendemen reaksi masing-masing pelarut berturut-turut DMSO, asetonitril, dan THF adalah 0 % ; 20 %; 8 %. Jarak lebur pada suhu 117–119 °C. KLT dengan fase gerak kloroform:etil asetat (5:1), fase diam *silica gel* 60 GF<sub>254</sub> dan deteksi UV<sub>254</sub> menghasilkan satu bercak gelap hasil pemadaman dengan R<sub>f</sub> 0,64. Deteksi UV<sub>366</sub> tidak tampak bercak dan deteksi pereaksi KMnO<sub>4</sub> tampak satu bercak dengan R<sub>f</sub> 0,64. Spektrum IR menunjukkan bahwa senyawa produk hasil sintesis adalah struktur THPGV-0.

**Kata kunci** : tetrahidropentagamavunon-0, hidrogenasi, polar aprotik**Pendahuluan**

Kurkumin dapat dimodifikasi menghasilkan turunannya yaitu tetrahidrokurkumin (THC). Sabinsa Corporation (2000) menyatakan bahwa tetrahidrokurkumin (THC) adalah senyawa tidak berwarna yang merupakan produk hidrogenasi sekaligus turunan dari kurkumin. Pentagamavunon-0 (PGV-0) merupakan salah satu hasil modifikasi dari senyawa kurkumin yaitu berupa analog kurkumin. Dengan analogi bahwa kurkumin dapat diturunkan menjadi tetrahidrokurkumin, hal yang sama pada PGV-0 sebagai senyawa analog kurkumin juga dapat diturunkan menjadi senyawa baru yaitu tetrahidropentagamavunon-0. Diharapkan THPGV-0 sebagai senyawa turunan PGV-0 ini dapat memiliki aktivitas yang lebih baik dari PGV-0 itu sendiri sehingga menjadi potensi yang baik untuk pengobatan di masa yang akan datang serta untuk diteliti dan dikembangkan. Dari hasil penelitian Simbara (2009) telah berhasil melakukan sintesis THPGV-0 (Gambar 1), diketahui sintesis THPGV-0 dari *starting material* PGV-0 melalui reaksi reduksi dengan gas hidrogen (H<sub>2</sub>) dan katalis paladium/karbon (Pd/C) serta menggunakan pelarut metanol menghasilkan rendemen sebesar 25 %.

Hasil rendemen di atas masih sedikit, sehingga untuk memperoleh hasil yang lebih optimal perlu dicari metode sintesis yang terbaik, salah satunya dengan melakukan optimasi reaksi dengan melakukan variasi pelarut untuk memperoleh rendemen yang lebih banyak. Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pelarut polar aprotik seperti

dimetil sulfoksida (DMSO), asetonitril (CH<sub>3</sub>CN), dan tetrahidrofuran (THF). Masalah yang timbul adalah apakah dengan optimasi reaksi menggunakan tiga macam pelarut tersebut dapat disintesis THPGV-0 dengan rendemen yang lebih tinggi dan optimal dan bagaimana pengaruh pelarut polar aprotik yang digunakan dalam mempengaruhi reaksi sintesis THPGV-0 melalui hidrogenasi PGV-0.

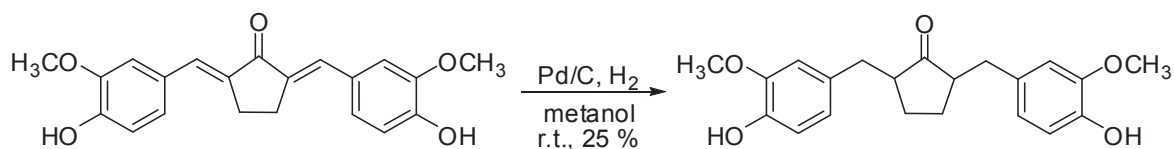
Hasil rendemen di atas masih sedikit, sehingga untuk memperoleh hasil yang lebih optimal perlu dicari metode sintesis yang terbaik, salah satunya dengan melakukan optimasi reaksi dengan melakukan variasi pelarut untuk memperoleh rendemen yang lebih banyak. Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pelarut polar aprotik seperti dimetil sulfoksida (DMSO), asetonitril (CH<sub>3</sub>CN), dan tetrahidrofuran (THF). Masalah yang timbul adalah apakah dengan optimasi reaksi menggunakan tiga macam pelarut tersebut dapat disintesis THPGV-0 dengan rendemen yang lebih tinggi dan optimal dan bagaimana pengaruh pelarut polar aprotik yang digunakan dalam mempengaruhi reaksi sintesis THPGV-0 melalui hidrogenasi PGV-0.

**Metodologi Penelitian****Alat**

Seperangkat alat untuk sintesis : flakon, pengaduk magnetik, pipet tetes, *disposable syringe* 5 ml, balon gas, regulator gas hidrogen, tabung gas hidrogen, *hot plate*, corong (*round-bottom flasks*), gelas pengaduk, cawan porselin, *TLC chamber*. Alat pengukur titik lebur *Buchi melting point B 540*.

Spektrofotometer IR Perkin Elmer FTIR 100  
Seperangkat alat kromatografi kolom,  
Seperangkat alat Vacuum Rotary Evaporator

Heidolph WB 2000, Lampu UV Abnehmbar  
Removable 254/366 nm, Alat-alat gelas, Hair  
dryer, Corong buchner dan vakum.



**Gambar 1. Reaksi hidrogenasi PGV-0**

### Bahan

Bahan untuk sintesis THPGV-0: PGV-0 hasil sintesis Laboratorium Sintesis Organik Fakultas Farmasi UGM [ Serbuk kuning; Rf = 0,49 (fase gerak kloroform:etil asetat 5:1 v/v); titik lebur 212-214 °C ], Gas hidrogen (PT. Samator Yogyakarta), Pelarut : THF, DMSO, asetonitril, Katalis Pd/C 10% (Sigma-Aldrich), Fase gerak KLT dan kolom kromatografi : kloroform p.a., etil asetat p.a., Plat KLT *silica gel 60 F<sub>254</sub>*, *Silica gel 60* (Merck) untuk kolom kromatografi, *See sand reins* (Merck) untuk kolom kromatografi, *KMnO<sub>4</sub> stained*, Aseton teknis, Aseton p.a, Kertas saring *whatman*, Akuades, *Aluminium foil*.

### Jalannya Penelitian

#### a. Persiapan starting material

Sebelum digunakan untuk reaksi hidrogenasi, PGV-0 dimurnikan terlebih dahulu dengan cara rekristalisasi sistem dua pelarut aseton dan akuades. PGV-0 dilarutkan dalam aseton panas sampai tepat larut, kemudian beningan diambil dan ditambah akuades dingin untuk mendesak kristal PGV-0. Kristal yang terbentuk disaring dengan kertas saring empat lapis melalui penyaring buchner dan pompa vakum. Kemudian kristal PGV-0 yang didapat dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50 °C sampai kering.

#### b. Sintesis THPGV-0

Sintesis THPGV-0 dilakukan menurut reaksi hidrogenasi yang dilakukan Ritmaleni (2007). Ke dalam tiga flakon masing-masing dimasukkan *starting material* PGV-0 (250 mg ; 0,710 mmol). Flakon pertama ditambahkan pelarut DMSO, flakon kedua pelarut THF, dan flakon ketiga pelarut asetonitril kemudian ditambah 10 mol Pd/C 10 % (75,6 mg ; 0,071 mmol) untuk masing-masing flakon. Campuran reaksi dalam flakon dialiri dengan gas hidrogen selama dua jam sambil diaduk dengan pengaduk magnetik sampai warna kuning hilang dan dilakukan analisis KLT untuk memastikan bahwa reaksi telah selesai dan senyawa produk THPGV-0 telah terbentuk. Kemudian *crude product* hasil

reaksi disaring dengan corong (*round-bottom flasks*) dilapisi kertas *whatman* sehingga didapat larutan jernih. Pelarut dipisahkan dari *crude product* hasil reaksi dengan dikeringkan menggunakan *hairdryer* dan selanjutnya didapatkan *crude product* yang masih berupa campuran senyawa.

#### c. Isolasi THPGV-0

THPGV-0 dalam *crude product* diisolasi dengan metode kromatografi kolom menggunakan fase diam *silica gel 60* dan fase gerak kloroform : etil asetat (5:1) v/v. Fraksi-fraksi THPGV-0 dikumpulkan dan pelarut dikeringkan dengan seperangkat alat *Vacuum Rotary Evaporator Heidolph WB 2000* dan didapatkan senyawa produk THPGV-0 berupa padatan atau serbuk putih. Isolat THPGV-0 selanjutnya dikeringkan, ditimbang, dan dihitung rendemennya.

#### d. Rekristalisasi THPGV-0

Senyawa THPGV-0 hasil reaksi direkristalisasi untuk mendapatkan kristal yang lebih baik. Metode rekristalisasi THPGV-0 dengan sistem dua pelarut yaitu etanol dan akuades. Senyawa THPGV-0 hasil isolasi kromatografi kolom dilarutkan dalam etanol panas sampai tepat larut, kemudian beningan diambil dan ditambah akuades dingin untuk mendesak kristal THPGV-0. Kristal yang diperoleh disaring kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 40-50 °C. Selanjutnya diukur jarak leburnya dengan alat pengukur titik lebur *Buchi melting point B 540*.

### Analisis Hasil

#### a. KLT Crude Product

Fase gerak kloroform : etil asetat (5:1) v/v, fase diam lempeng *silica gel 60 GF<sub>254</sub>*, Pembanding yang digunakan adalah senyawa PGV-0 murni, Bercak yang muncul diamati pada sinar UV 254 nm dan 366 nm, dan *distained* dengan pereaksi *KMnO<sub>4</sub>*. KLT hasil kromatografi kolom menggunakan fase diam dan fase gerak yang sama dengan KLT *Crude product*.

**b. KLT Hasil Kromatografi Kolom**

Sebanyak 1 mikroliter isolat dalam tabung reaksi ditotolkan pada fase diam lempeng *silica gel* 60 GF<sub>254</sub>, kemudian dielusi dengan fase gerak kloroform : etil asetat (5:1) v/v. Perbandingan yang digunakan adalah *crude product* hasil reaksi yang dilarutkan dalam fase gerak kloroform : etil asetat (5:1) v/v. Bercak yang muncul diamati pada sinar UV 254 nm dan 366 nm, dan *distained* dengan pereaksi KMnO<sub>4</sub>. Kemudian dihitung harga R<sub>f</sub> bercak yang muncul.

**c. Perhitungan Rendemen**

Rendemen THPGV-0 dihitung dengan rumus :

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Bobot THPGV - 0 hasil reaksi}}{\text{Bobot THPGV - 0 teori}} \times 100\%$$

**d. Uji Kemurnian**

- 1) KLT THPGV-0, Sejumlah senyawa THPGV-0 hasil sintesis dilarutkan dalam fase gerak kloroform : etil asetat (5:1) v/v, fase diam lempeng *silica gel* 60 GF<sub>254</sub>, Perbandingan yang digunakan adalah senyawa THPGV-0 murni. Bercak yang muncul diamati pada sinar UV 254 nm dan 366 nm, dan *distained* dengan pereaksi KMnO<sub>4</sub>.
- 2) Pengukuran Jarak Lebur, Pemeriksaan titik lebur dilakukan dengan menggunakan *Buchi Melting Point B-540*.

**e. Elusidasi Struktur**

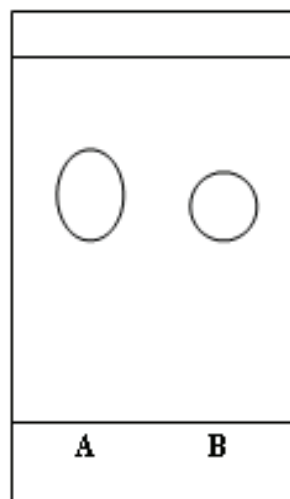
Elusidasi struktur dengan alat spektrofotometer *IR Perkin Elmer FTIR 100*. Analisis senyawa THPGV-0 hasil sintesis menggunakan empat spektra lain yaitu UV, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, dan GC-MS telah dilakukan oleh Simbara (2009) untuk senyawa THPGV-0 hasil sintesis dengan metode sintesis yang sama.

**Hasil dan Pembahasan**

Sintesis THPGV-0 pada penelitian ini melalui reaksi hidrogenasi katalitik menggunakan palladium/karbon (Pd/C) sebagai katalis dan dialiri gas hidrogen (H<sub>2</sub>) pada tekanan 1 atm serta dalam masing-masing pelarut DMSO, THF, dan asetonitril. Katalis yang digunakan pada penelitian ini adalah palladium dalam karbon.

**1. Analisis Hasil Sintesis****Perhitungan rendemen**

Rendemen THPGV-0 hasil sintesis dalam penelitian ini adalah bobot THPGV-0 setelah diisolasi dengan kolom kromatografi. Diketahui rendemen THPGV-0 masing-masing pelarut DMSO, THF, dan asetonitril adalah 0 % ; 8 % dan 20 %.

**2. Uji Kemurnian senyawa hasil sintesis****a. KLT senyawa THPGV-0 murni hasil reaksi**

Keterangan :

Jarak elusi = 3,5 cm

Fase gerak = kloroform : etil asetat (5:1)

Fase diam = *silica GF* 254

A: THPGV-0 murni (pembanding)

B: THPGV-0 murni hasil reaksi setelah direkristalisasi

Senyawa A dan B sebelum ditotolkan dilarutkan dalam fase gerak KLT. KLT kromatogram di atas menghasilkan harga R<sub>f</sub> :

- Senyawa **A** dideteksi dengan UV254 nm dan pereaksi KMnO<sub>4</sub> menunjukkan satu bercak dengan **R<sub>f</sub>=0,6**. Bercak berwarna cokelat gelap. Sedangkan dengan UV366 nm tidak muncul bercak.
- Senyawa **B** (THPGV-0 murni hasil reaksi) dideteksi dengan UV254 nm dan pereaksi KMnO<sub>4</sub> menunjukkan satu bercak dengan **R<sub>f</sub>=0,6**. Bercak berwarna cokelat gelap. Sedangkan dengan UV366 nm tidak muncul bercak.

Senyawa THPGV-0 hasil sintesis setelah diisolasi dengan kolom kromatografi kemudian kristal THPGV-0 dimurnikan dengan rekristalisasi sistem etanol : akuades (2:1) dengan metode pendesakan, setelah dielusi muncul satu bercak dengan **R<sub>f</sub>=0,6** [ Di literatur R<sub>f</sub> = 0,625 (Ritmaleni, 2007) ]. Sehingga dengan indikator bercak dan harga

$R_f$  dapat dikatakan THPGV-0 hasil sintesis tersebut sudah murni karena muncul satu bercak dengan harga  $R_f$  yang mendekati  $R_f$  literatur dimana sistem KLT yang dipakai sama dengan sistem KLT literatur.

### b. Pengukuran Jarak Lebur

Jarak lebur THPGV-0 hasil sintesis berada pada suhu 117–119 °C setelah diuji dengan alat *Buchi Melting Point B 540* (Laboratorium Sintesis Organik Fakultas Farmasi UGM). Sehingga senyawa THPGV-0 hasil sintesis dapat dikatakan murni karena *range* titik lebur 2 °C sesuai dengan teori bahwa jarak lebur untuk senyawa murni adalah 1-2 °C (Sharp dkk., 1989).

## 3. Elusidasi struktur THPGV-0

### 3.1 Analisis spektra IR ( $\chi_{maks}$ , $cm^{-1}$ , KBr)

Analisis yang dilakukan dipusatkan pada penentuan ada atau tidaknya beberapa gugus fungsi yang pokok. Puncak pita yang mencolok dan dapat memberikan informasi struktur seperti C=O, C-H, C-O, C=C.

Adapun puncak-puncak yang muncul adalah sebagai berikut: C=O aromatik (1733), C-H alifatik (2928 dan 2853).

Senyawa-senyawa dalam *crude product* hasil reaksi dipisahkan dengan kolom kromatografi menggunakan fase gerak seperti pada KLT yaitu kloroform:etil asetat (5:1) sehingga didapatkan fraksi-fraksi senyawa tunggal termasuk senyawa THPGV-0 dan selanjutnya dapat dihitung rendemennya.

Dari hasil sintesis ini diperoleh kristal berbentuk serbuk, berwarna putih dengan rendemen THPGV-0 masing-masing pelarut THF, DMSO dan asetonitril adalah 8 %; 0 %; 20 %. Jarak lebur THPGV-0 hasil sintesis berada pada suhu 117-119 °C. Spektrum IR menunjukkan bahwa senyawa produk hasil sintesis adalah struktur THPGV-0. Empat spektra yang lain yaitu UV-Vis, H-NMR, C-NMR, GC-MS telah dilakukan oleh Ritmaleni (2007) dalam penelitian sintesis THPGV-0 yang sama dengan penelitian ini, baik metode sintesis maupun analisis hasilnya.

Sintesis dengan pelarut DMSO tidak menghasilkan produk THPGV-0 setelah 2 jam, di dalam campuran reaksi masih berwarna kuning dan starting material PGV-0 masih ada. Dengan pelarut THF dan asetonitril, reaksi berjalan 2 jam menghasilkan produk THPGV-0 dengan melihat secara autoindikator bahwa di dalam campuran reaksi sudah berwarna jernih yang artinya *starting material* PGV-0 sudah bereaksi

semua menjadi senyawa produk THPGV-0 dan senyawa produk sampingnya.

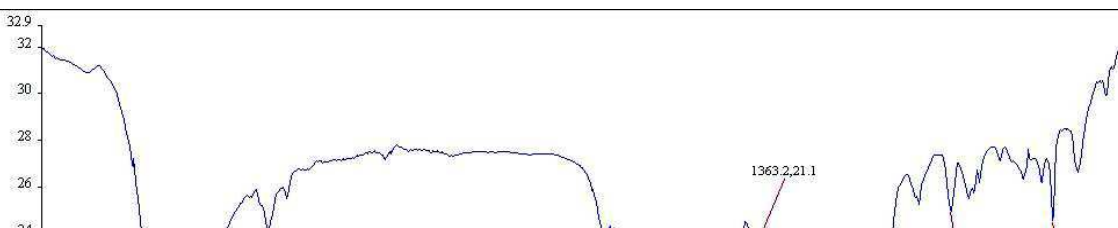
Sintesis dengan pelarut DMSO tidak menghasilkan produk THPGV-0 setelah 2 jam disebabkan banyak faktor. Diasumsikan bahwa hal yang menyebabkan tidak diperoleh rendemen THPGV-0 dengan pelarut DMSO adalah karena di dalam struktur DMSO terdapat atom sulfur (S) yang dapat menghambat kerja katalis, menurut Hudlicky (1984) disebutkan bahwa kebanyakan senyawa mengandung sulfur (S) adalah menghambat hidrogenasi dengan sangat kuat. DMSO strukturnya mengandung sulfur yang mengadakan ikatan rangkap dengan atom oksigen dan ikatan tunggal dengan atom karbon.

Selain DMSO digunakan juga THF dan Asetonitril yang merupakan pelarut polar aprotik. Pengaruh pelarut yang digunakan untuk sintesis THPGV-0 dalam penelitian ini cenderung berpengaruh pada selektivitas katalis Pd/C yang digunakan dan akhirnya berpengaruh pada jumlah rendemen THPGV-0 yang terbentuk. Pengaruh pelarut polar aprotik DMSO, THF, dan asetonitril dalam sintesis THPGV-0 adalah menurunkan selektivitas reaksi hidrogenasi sehingga menyebabkan katalis Pd/C berkurang kemampuannya dalam mereduksi, dan pada akhirnya akan menurunkan rendemen produk THPGV-0. Rendemen antara pelarut protik dan aprotik juga berbeda. Diketahui pelarut protik mempunyai proton yang mudah lepas (bersifat reaktif) sedangkan pelarut polar aprotik sebaliknya. Kereaktifan pelarut belum tentu menghasilkan rendemen THPGV-0 yang tinggi, mengingat faktor tekanan dan faktor reaksi yang lain akan sangat berpengaruh sehingga masih diperlukan optimasi.

Dalam satu golongan, urutan kepolaran berdasarkan indeks polaritas pelarut adalah :

1. DMSO (7,2) ; rendemen THPGV-0, 0 %
2. Asetonitril (5,8) ; rendemen THPGV-0, 20 %
3. THF (4,0) ; rendemen THPGV-0, 8 %

Berdasarkan data di atas, dalam satu golongan pelarut polar aprotik semakin polar pelarut rendemen THPGV-0 semakin tinggi dengan pengecualian pada pelarut DMSO karena tidak terbentuk THPGV-0 disebabkan katalis terdeaktivasi gugus sulfur pada DMSO. Rendemen Asetonitril dan THF tersebut kecil karena di bawah 50 % karena terlalu panjang tahap sintesis untuk mendapatkan kristal THPGV-0 sehingga kemungkinan ada sebagian senyawa yang hilang misal saat isolasi, rekristalisasi, atau penyaringan.



**Gambar 2.** Spektra IR senyawa THPGV-0**Kesimpulan**

1. Sintesis THPGV-0 dalam penelitian ini menghasilkan senyawa produk THPGV-0 berbentuk serbuk dan berwarna putih dengan jarak lebur 117–119 °C.
2. Variasi jenis pelarut polar aprotik DMSO, THF, dan asetonitril dalam sintesis THPGV-0 secara hidrogenasi menggunakan katalis Pd/C 10 % dan dialiri gas H<sub>2</sub> pada tekanan 1 atm adalah menurunkan rendemen THPGV-0 yaitu rendemen THPGV-0 dengan pelarut DMSO < THF < asetonitril (0 % < 8 % < 20 %).

**Ucapan Terima kasih**

Penelitian ini dilaksanakan atas biaya proyek penelitian “Program Hibah Utama Fakultas Farmasi UGM 2009”.

**Daftar Pustaka**

- Hudlicky, M., 1986, *Reduction in Organic Chemistry*, Virginia Polytechnic Institute dan State University, Halsted Press : A Division of Jhon Wiley & Sons, New York
- Ritmaleni, 2007, Sintesis Tetrahidro-Pentagamavunon-0, *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta
- Sabinsa Corporation, 2000, Tetrahydrocurcuminoid, <http://www.sabinsa.com/-2000april.htm>, 2 Februari 2009
- Simbara, A., 2009, Sintesis dan Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Tetrahidropentagamavunon-0, *Tesis*, Fakultas Farmasi UGM, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.