

PENYEDIAAN SENYAWA BERKHASIASAT OBAT SECARA SINTESIS DENGAN ANALISIS RETROSINTESIS

C. Budimarwati

Juridik Kimia FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

ABSTRAK

Senyawa-senyawa berkhasiat obat dapat diperoleh baik dengan cara sintesis maupun secara isolasi. Banyak obat modern yang berasal dari tanaman tertentu, obat tersebut ditemukan berdasarkan kebiasaan nenek moyang kita menggunakan tanaman tersebut. Pengetahuan tentang tanaman yang berkhasiat obat sudah dimiliki oleh nenek moyang kita, khasiatnya pun sudah banyak dibuktikan secara ilmiah. Berbagai penelitian dilakukan untuk menemukan dan mengisolasi senyawa-senyawa berkhasiat obat, serta melakukan uji farmakologis pada produk-produknya.

Penyediaan senyawa-senyawa berkhasiat obat secara isolasi dari tanaman tertentu memerlukan ketelitian dan kecermatan tersendiri. Apalagi kandungan senyawa-senyawa tersebut dalam tanaman sangat kecil. Di samping itu proses isolasi memerlukan biaya yang mahal dan memerlukan waktu yang lama, sehingga penyediaan senyawa secara isolasi dirasa kurang efektif dan efisien. Maka dilakukan upaya untuk penyediaan senyawa berkhasiat obat tersebut secara sintesis dari senyawa-senyawa lain.

Dengan ditemukannya teknik analisis retrosintesis atau pendekatan diskoneksi (*disconnection approach*) semakin memudahkan para kimiawan organik sintesis dalam sintesis senyawa organik. Senyawa-senyawa aktif yang telah berhasil diisolasi dari tanaman berkhasiat obat dapat disintesis dengan pendekatan ini. Sintesis dengan teknik analisis retrosintesis bersifat analitik, dimulai dari molekul yang akan disintesis (*molekul target*) dan memecahnya/memotongnya/membelahnya dengan seri diskoneksi ke bahan-bahan awal yang mungkin, kemudian merencanakan satu seri reaksi, langkah-langkah reaksi dan rute yang dilalui, serta reagen-reagen yang diperlukan. Berbagai modifikasi dapat dilakukan, misalnya dengan memodifikasi gugus-gugus fungsional pada bahan awal untuk mendapatkan senyawa analog dengan berbagai aktivitasnya.

Kata kunci: senyawa berkhasiat obat, analisis retrosintesis, modifikasi gugus fungsional

PENDAHULUAN

Pemerintah selalu berusaha untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat, salah satunya dengan meningkatkan produksi dan distribusi obat-obat modern dan tradisional. Produsen obat-obat tradisional dianjurkan untuk melestarikan tanaman obat, melakukan penelitian untuk menemukan dan mengisolasi senyawa-senyawa berkhasiat obat, serta melakukan uji farmakologis pada produk-produknya.

Senyawa-senyawa berkhasiat obat dapat diperoleh dengan cara sintesis maupun secara isolasi. Banyak obat modern yang berasal dari tanaman tertentu, obat tersebut ditemukan berdasarkan kebiasaan nenek moyang kita menggunakan tanaman tersebut. Sebagai contoh, senyawa glikosida salicin dapat diisolasi dari tanaman *Salix alba*, dimana tanaman tersebut secara tradisional digunakan sebagai obat penurun panas (*antipiretik*). Kurkumin dapat diisolasi dari tanaman *Curcuma longa*. Linn. Atau *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb. (*Zingiberaceae*). Kurkumin mempunyai banyak khasiat, antara lain sebagai penurun kadar kolesterol, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antimutagen, sitotoksik (Majeed et.al. 1985). Contoh lain adalah senyawa bibenzil (*dihidrostilbena*) merupakan produk bahan alam yang penting dan menarik perhatian, hal ini disebabkan oleh aktivitas biologis yang dimiliki. Sejumlah senyawa bibenzil dilaporkan memiliki aktivitas antimitotik, antileukimia, dan

sedang dilakukan penelitian penggunaan senyawa bibenzil sebagai agen sitotoksik pada sel kanker (Wang, dkk., 2004 : 467).

Penyediaan senyawa-senyawa berkhasiat obat secara isolasi dari tanaman tertentu memerlukan ketelitian dan kecermatan tersendiri. Apalagi kandungan senyawa-senyawa tersebut dalam tanaman sangat kecil, seperti keberadaan senyawa bibenzil di alam dalam jumlah terbatas, hanya ditemukan dalam spesies tumbuhan yang relatif sukar diperoleh. Di samping itu proses isolasi memerlukan biaya yang mahal dan memerlukan waktu yang lama, sehingga penyediaan senyawa secara isolasi dirasa kurang efektif dan efisien. Akhir-akhir ini mulai dipikirkan penyediaan senyawa secara sintesis dari senyawa-senyawa lain.

Saat ini juga telah dikembangkan strategi dan upaya efektif dan ekonomis untuk penemuan obat baru, yaitu dengan pemanfaatan metode kimia komputasi (computational chemistry). Kemajuan simulasi dan pemodelan, terutama kimia komputasi, dapat memberikan pengaruh berarti dalam menurunkan biaya dan waktu yang diperlukan untuk mendesain proses kimia dan senyawa baru. Kemampuan dalam pemodelan molekul akan memperpendek waktu dan mereduksi biaya yang diperlukan untuk mensintesis suatu senyawa (Harno D. P. , 2009 : 5).

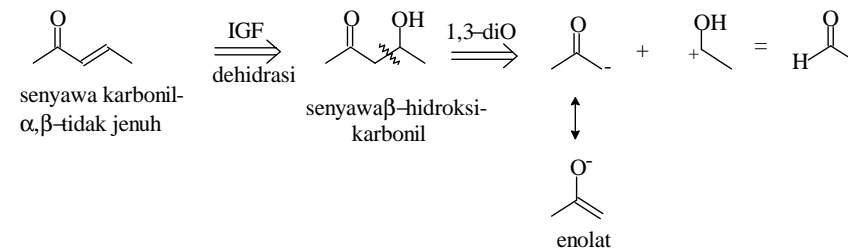
Perkembangan kimia organik khususnya organik sintesis dengan ditemukannya teknik retrosintesis oleh E.J. Corey semakin memudahkan para kimiawan organik sintesis dalam sintesis senyawa organik. Istilah lain untuk retrosintesis adalah pendekatan diskoneksi (disconnection approach) atau pendekatan sinton (synthon approach). Pendekatan diskoneksi ialah suatu metoda pendekatan yang dapat digunakan oleh kimiawan organik dalam merancang (design) dan merekayasa (engineering) satu seri reaksi sintesis suatu senyawa organik. Penggunaan metoda pendekatan diskoneksi sangat membantu kimiawan di bidang sintesis dalam menentukan bahan awal (starting material) yang akan digunakan, langkah-langkah reaksi dan rute yang dilalui, serta reagen-reagen yang diperlukan. Pendekatan ini adalah analitik, dimulai dari molekul yang akan disintesis (molekul target) dan memecahnya/ memotongnya/ membelahnya dengan seri diskoneksi ke bahan-bahan awal yang mungkin. Setelah diperoleh bahan awal maka dapat dilakukan modifikasi pada gugus-gugus fungsionalnya untuk mendapatkan senyawa analog dengan berbagai aktivitasnya.

Makalah ini akan membahas sintesis senyawa berkhasiat obat dengan analisis retrosintesis. Pembahasan difokuskan pada sintesis senyawa karbonil tidak jenuh dengan contoh senyawa kurkumin dan analognya, dan sintesis senyawa alkena dengan contoh senyawa stilbena.

PEMBAHASAN

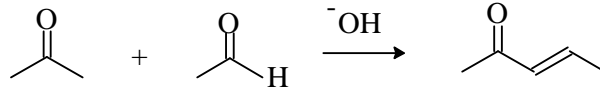
Sintesis Senyawa Karbonil tidak jenuh dengan Analisis Retrosintesis
Senyawa karbonil-tidak jenuh (enona) dapat disintesis dengan analisis retrosintesis sebagai berikut:

Analisis:

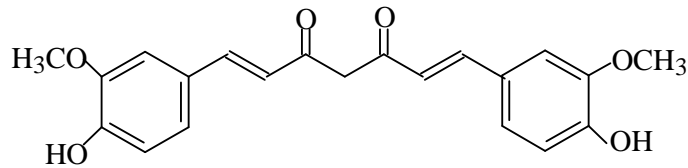


Senyawa karbonil-tidak jenuh dapat diperoleh dari reaksi dehidrasi senyawa hidroksikarbonil. Reaksi dehidrasi ini sangat mudah karena proton yang dihilangkan adalah enolik, dan produk yang dihasilkan merupakan senyawa terkonjugasi, yang secara termodinamik jauh lebih stabil dibandingkan reaktan-reaktannya. Hasil pemotongan 1,3-diO dari senyawa hidroksikarbonil menghasilkan bahan awal senyawa aldehida atau keton. Langkah sintesis merupakan reaksi kondensasi suatu keton dan aldehida dengan katalisator asam ataupun basa.

Sintesis:



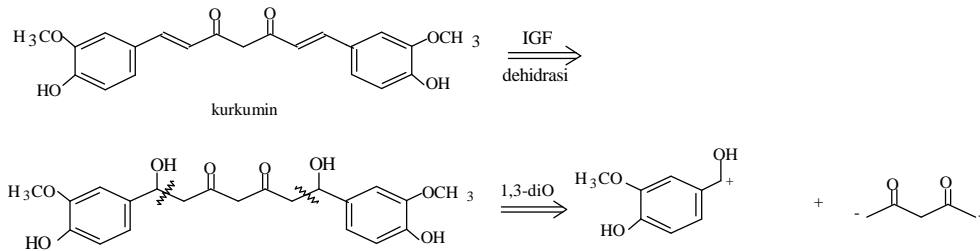
Senyawa kurkumin alami hasil isolasi dari rimpang kunyit memiliki struktur sebagai berikut:



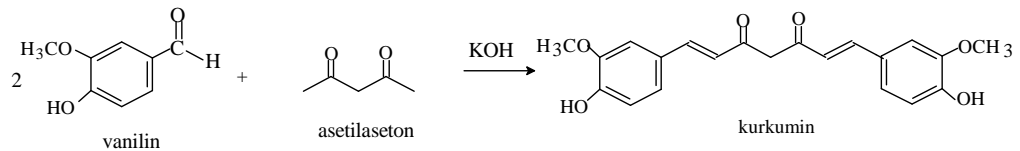
kurkumin

Senyawa kurkumin merupakan senyawa karbonil tidak jenuh, dapat dihasilkan dari reaksi dehidrasi senyawa hidroksikarbonil. Sehingga pada langkah analisis melalui interkonversi gugus fungsional (IGF), dan dikuti diskoneksi 1,3-diO (Warren, 1984:144).

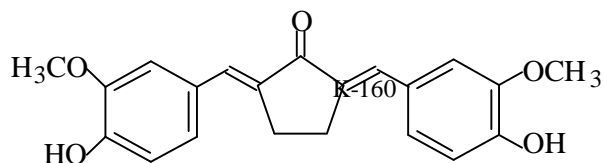
Analisis:



Dari tahap analisis diperoleh bahan awal vanilin dan asetilaseton, sehingga untuk tahap sintesis dapat dituliskan sebagai berikut:

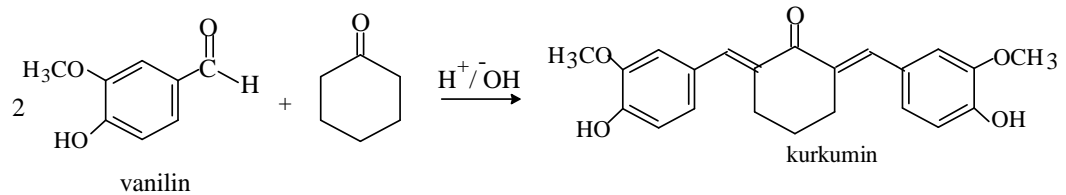


Variasi dapat dilakukan dengan memodifikasi bahan awal sehingga diperoleh senyawa analog kurkumin. Pada tahun 1961 Kodak telah berhasil mensintesis senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon dari reaksi antara vanilin dan siklopentanon dengan katalisator asam. Senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon merupakan senyawa yang memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap sel Mieloma, sel Raji dan sel HeLa, dimana potensi senyawa ini lebih baik dibandingkan kurkumin (Pudjono, dkk, 2006). Struktur senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon digambarkan sebagai berikut:



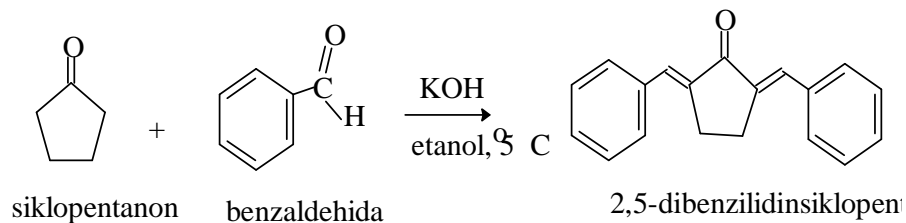
2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon

Siklopentanon merupakan keton yang mempunyai atom hidrogen α . Suatu proton yang berposisi terhadap gugus karbonil akan bersifat asam, apabila atom hidrogen α sudah dilepaskan maka akan terbentuk produk anion, dimana karbon α dari gugus karbonil memiliki kelebihan elektron sehingga bersifat sebagai nukleofil (Fessenden dan Fessenden, 1992). Dalam hal ini siklopentanon bertindak sebagai nukleofil. Sedangkan senyawa vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida) yang tidak memiliki atom hidrogen α bertindak sebagai elektrofil. Dikarenakan gugus karbonil bersifat polar, dengan elektron-elektron dalam ikatan sigma dan terutama elektron-elektron dalam ikatan π tertarik ke atom oksigen gugus karbonil yang lebih elektropositif, dan membuat atom karbon gugus karbonil vanilin bersifat elektrofilik. Senyawa sikloheksanon juga dapat menggantikan peran senyawa siklopentanon. Apabila direaksikan vanilin dengan sikloheksanon dengan katalisator asam atau basa maka akan diperoleh senyawa 2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)sikloheksanon menurut persamaan reaksi sebagai berikut:



2,5-bis-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)sikloheksanon

Modifikasi juga dapat dilakukan pada senyawa karbonil yang tidak memiliki atom hidrogen α , yaitu dengan mengganti vanilin dengan senyawa lain, misalnya benzaldehida. Apabila direaksikan senyawa benzaldehida, siklopentanon dengan katalis basa, misalnya KOH, maka akan diperoleh senyawa 2,5-dibenzilidinsiklopentanon menurut persamaan reaksi sebagai berikut:



Variasi gugus-fungsional yang terikat pada cincin benzena senyawa benzaldehida akan menghasilkan senyawa analog kurkumin yang berbeda. Senyawa lain turunan benzaldehida yang memungkinkan dapat menggantikan senyawa benzaldehida, misalnya senyawa p-hidroksibenzaldehida, veratraldehida (3,4-dimetoksibenzaldehida).

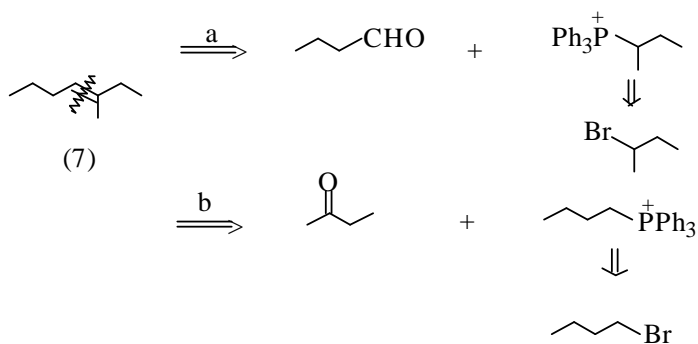
Dari berbagai modifikasi bahan awal yang digunakan akan menghasilkan senyawa analog kurkumin yang berbeda, dan tentunya ini akan berpengaruh pada aktivitasnya. Dari sintesisnya sendiri juga akan memunculkan hal-hal yang perlu dipikirkan, misalnya bagaimana reaktivitas dari reaktan-reaktan yang berbeda tersebut, bagaimana pengaruhnya pada rendemen hasil. Juga misalnya

dari pelarut yang digunakan, jenis katalis asam atau basa yang digunakan, konsentrasi katalis asam dan basa yang digunakan, juga akan berpengaruh pada reaktivitas reaksi.

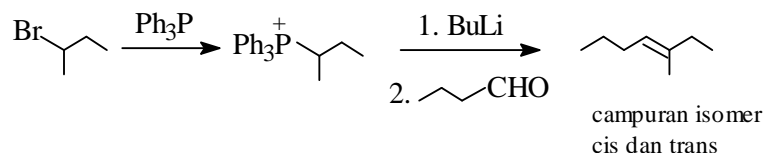
Sintesis Senyawa Alkena dengan Analisis Retrosintesis

Pendekatan diskoneksi terhadap ikatan rangkap dapat menghasilkan dua macam jalan tergantung dari pemilihan sinton positif dan sinton negatif yang diinginkan. Sedangkan untuk menentukan jalan mana yang akan dipilih perlu memperhatikan beberapa hal yang telah disebutkan, yaitu kemudahan memperoleh bahan awal, penanganan bahan awal maupun percobaannya, dan juga stereoselektivitas hasil yang diinginkan. Sebagai contoh untuk sintesis alkena bercabang 3-metil-3-heksena(7) dapat didiskoneksi dengan dua cara, yaitu cara (a) yang akan menghasilkan bahan awal alkil halida sekunder dan aldehida, sedangkan cara (b) akan menghasilkan bahan awal alkil halida primer dan keton. Dengan alasan bahwa halida sekunder lebih reaktif terhadap trifenilfosfina daripada halida primer, dan gugus karbonil aldehida lebih reaktif daripada keton terhadap karbanion, maka jalan yang dipilih adalah (a).

Analisis (diskoneksi):



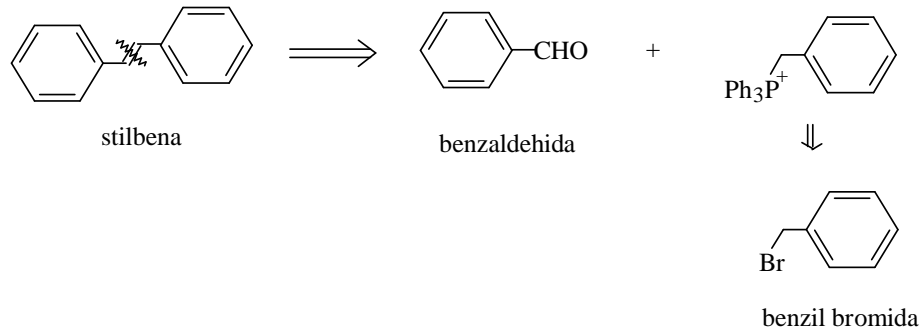
Sintesis:



Apabila untuk sintesis senyawa 3-metil-3-heksena di atas dilakukan dengan reaksi dehidrasi senyawa 3-metil-3-heksanol maka akan dihasilkan 2 macam alkena yang merupakan isomer posisi satu sama lain.

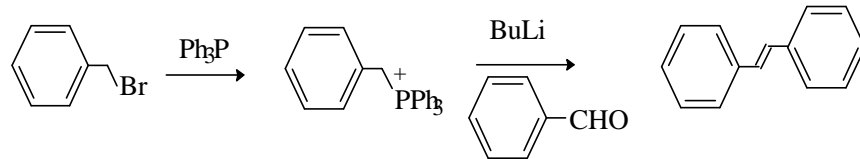
Senyawa stilbena merupakan senyawa alkena, dimana untuk sintesis senyawa dengan analisis retrosintesis dapat dituliskan sebagai berikut:

Analisis:

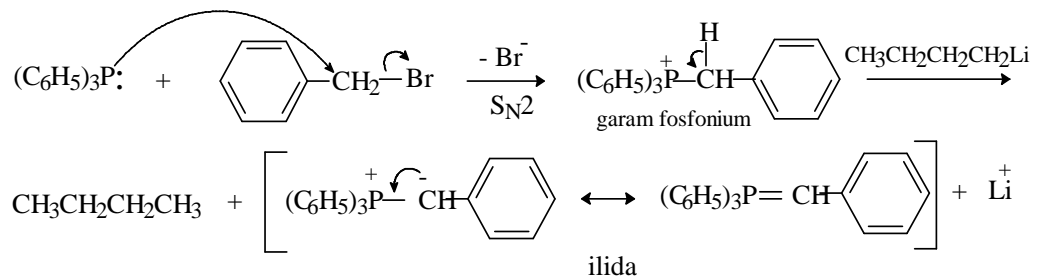


Hasil diskoneksi senyawa stilbena hanya menghasilkan satu jalan reaksi, hal ini disebabkan karena senyawa stilbena merupakan senyawa alkena simetrik, hasil diskoneksi akan menghasilkan bahan awal senyawa benzaldehida dan senyawa benzil bromida. Sehingga untuk langkah sintesis dituliskan sebagai berikut:

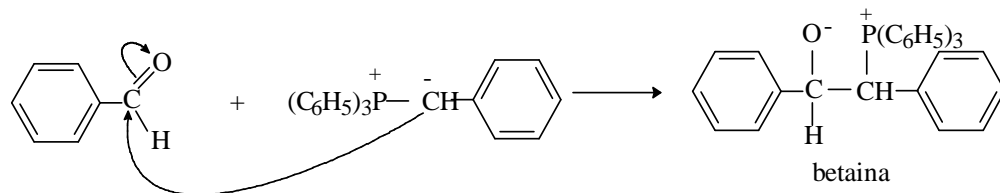
Sintesis:



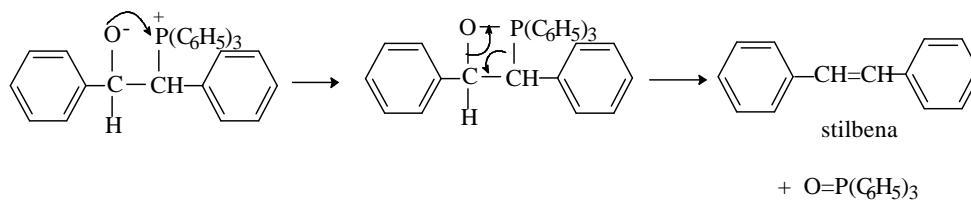
Pada tahap sintesis direaksikan antara benzil bromida dengan trifenilfosfina yang akan menghasilkan garam fosfonium. Garam fosfonium kemudian diubah menjadi ilida menggunakan basa-basa kuat n-butillitium. Kemudian terjadi serangan nukleofilik gugus karbonil benzaldehida oleh karbon negatif dari ilida. Produk adisi antara ilida dengan aldehida atau keton adalah suatu betaina (suatu molekul yang memiliki muatan-muatan berlawanan yang tidak berdekatan). Betaina kemudian mengalami siklinasi dan eliminasi trifenilfosfina untuk membentuk alkena, yaitu senyawa stilbena. Mekanisme reaksi yang terjadi dapat dituliskan sebagai berikut:



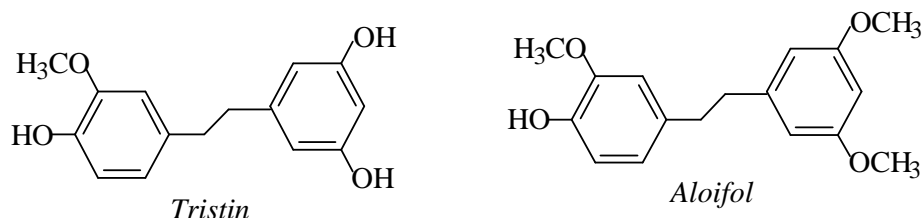
Adisi nukleofilik ilida ke gugus karbonil benzaldehida:



Siklisasi dan eliminasi trifenilfosfina untuk membenruk senyawa stilbena:



Modifikasi dapat dilakukan dengan memvariasi gugus-gugus fungsional yang terikat pada cincin benzena sehingga diperoleh senyawa stilbena tersubstitusi. Senyawa stilbena dan turunannya apabila dikenai reaksi hidrogenasi katalitik akan diperoleh senyawa bibenzil dan turunannya yang dilaporkan memiliki aktivitas antimetabolik, antileukimia, dan sedang dilakukan penelitian penggunaan senyawa bibenzil sebagai agen sitotoksik pada sel kanker (Wang, dkk., 2004 : 467). Contoh senyawa bibenzil alami adalah senyawa *tristin* dan *aloifol* seperti terlihat pada gambar berikut:



Melihat struktur senyawa *tristin* maka sebagai senyawa halida adalah 3,5-dihidroksibenzil bromida, dan sebagai senyawa karbonilnya adalah 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyda (vanilin), dan untuk senyawa *aloifol* sebagai senyawa halida adalah 3,5-dimetoksibenzil bromida, dan sebagai senyawa karbonilnya adalah 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyda. Kemungkinan untuk memodifikasi gugus-gugus fungsional yang terikat pada cincin benzena dapat dilakukan, misalnya dengan mengganti senyawa 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyda dengan p-hidroksibenzaldehyda, veratraldehyda, atau senyawa-senyawa lain. Demikian juga dapat dilakukan modifikasi gugus-gugus fungsional yang terikat pada cincin benzena senyawa benzil bromida. Dari berbagai modifikasi itu akan diperoleh senyawa analog dengan berbagai reaktivitasnya.

PENUTUP

Penyediaan senyawa berkhasiat obat secara isolasi memerlukan ketelitian dan keterampilan khusus, memerlukan biaya yang tinggi dan waktu yang lama. Apalagi kalau kandungan senyawa tersebut dalam tanaman sangat kecil, maka teknik isolasi dirasa kurang efektif dan efisien. Dengan teknik analisis retrosintesis senyawa berkhasiat obat tersebut dapat diperoleh dengan cara sintesis. Pada tahap analisis dilakukan pemotongan pada molekul senyawa yang akan disintesis, dan akan diperoleh bahan awal yang diperlukan pada tahap sintesis. Kemudian pada tahap sintesis dirancang satu seri reaksi, langkah-langkah reaksi dan rute yang dilalui, serta reagen-reagen yang diperlukan. Berbagai modifikasi dapat dilakukan, misalnya dengan variasi bahan awal, yaitu dengan memodifikasi gugus-gugus fungsional, atau mengganti dengan bahan lain yang setipe. Dari modifikasi yang dilakukan akan diperoleh senyawa analognya yang kemudian dapat dibandingkan aktivitasnya dengan senyawa berkhasiat obat hasil isolasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Fessenden, R. J, Joan S. Fessenden. 1992. *Organic Chemistry*. Diterjemahkan oleh Aloysius H. Pudjaatmaka. Edisi ketiga. Jakarta : Erlangga.
- Harno Dwi Pranowo. 2009. *Peran Kimia Komputasi dalam Desain Molekul Obat*. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar pada FMIPA UGM. Yogyakarta : UGM
- Majeed, R. T. Badmev, V., Shivakumar, V., dan Rajendra. 1985. *Curcuminoid Antioxidant Phytonutrient*. New Jersey USA: Nutriscience Publisher, Piscataway.
- Pudjono, Suparjan dan Tri Irawati. 2006. Sintesis 2,5-dibenzilidinsiklopentanon dari benzaldehid dan siklopentanon dengan variasi pelarut. *Majalah Farmasi Indonesia*. 17(1), 45-49.
- Wang, X. L., Liu, D., Xia, Y. M., Cao, X. P. & Pan, X. F. (2004). Ramberg Backlund Rearrangement Approaches to the Synthesis of Natural Bibenzyls. *Chinese Journal of Chemistry* (22). 467-472.
- Warren, S. 1982. *Organic Synthesis; The Disconnection Approach*. New York : John Wiley & Sons.