

KAJIAN KIMIA ZERUMBON DARIPADA *ZINGIBER ZERUMBET*,  
SMITH

MOHAMAD SYAHRIZAL BIN AHMAD

UNIVERSITI TEKNOLOGI MALAYSIA

KAJIAN KIMIA ZERUMBON DARIPADA *ZINGIBER ZERUMBET*, SMITH

MOHAMAD SYAHRIZAL BIN AHMAD

Tesis ini dikemukakan  
sebagai memenuhi syarat penganugerahan  
ijazah Sarjana Sains (Kimia)

Fakulti Sains  
Universiti Teknologi Malaysia

MAC 2006

***DEDIKASI***

***Teristimewa buat keluarga dan isteri tercinta,  
Rozihan bt. Saari.***

***Tidak lupa juga buat Aina Sofea bt. Mohamad Syahrizal.***

***Terima kasih di atas segala pengorbanan dan jasa kalian.***

## PENGHARGAAN

Alhamdulillah, syukur ke hadrat Illahi kerana dengan limpah kurnia dan keizinan-Nya dapat saya menyiapkan tesis ini.

Setinggi-tinggi penghargaan dan terima kasih ditujukan kepada Prof. Dr. Hasnah bt. Mohd Sirat selaku penyelia projek dan P. M. Dr. Farediah bt. Ahmad yang telah banyak memberikan idea membina dan bimbingan sepanjang pengajian ini.

Saya juga ingin mengucapkan ribuan terima kasih kepada semua Pembantu Makmal Jabatan Kimia, Fakulti Sains terutama En. Ayob, En. Abdul Kadir, En. Azmi, Pn. Mariam dan Pn. Mek Zum di atas segala kerjasama yang telah dihulurkan selama ini.

Saya juga menghargai segala bantuan, dorongan dan sokongan yang telah diberikan oleh rakan-rakan di Makmal Penyelidikan Organik 1, Pn. Shajarahtunnur Jamil, Pn. Deny Susanti, Ngai Mun Hong, Wong Choon Ling, Oh Boon Thai, Mohd Murshid Hassan dan rakan-rakan seperjuangan.

Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada semua pihak yang terlibat sama ada secara langsung mahu pun tidak langsung sepanjang penyelidikan ini.

## ABSTRAK

Zerumbon, sebatian seskuiterpenoid daripada minyak pati spesies *Zingiber zerumbet*, Smith telah diasingkan sebanyak 0.33% secara pengabluran semula dengan *n*-heksana. Tindak balas pengepoksidaan zerumbon dengan asid *m*-kloroperbenzoik (MCPBA), diikuti oleh metanolisis dengan *N*-bromosuksinimida (NBS) dan metanol telah menghasilkan sebatian 2-hidroksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on, manakala pengasetilan ke atas 2-hidroksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on telah menghasilkan sebatian 2-asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on. Tindak balas antara zerumbon dengan bromin (Br<sub>2</sub>) dalam karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) pada suhu -5°C hingga -10°C telah menghasilkan sebatian 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on. Tindak balas lanjutan ke atas 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on dengan asid *m*-kloroperbenzoik (MCPBA) pula telah menghasilkan sebatian 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humuladien-8-on. Di bawah aliran nitrogen, sebatian zerumbol telah dihasilkan daripada penurunan zerumbon dengan litium aluminium hidrida (LiAlH<sub>4</sub>) pada suhu -5°C hingga -10°C. Pengasetilan dan pemetilan ke atas sebatian zerumbol telah menghasilkan masing-masing sebatian 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena dan sebatian 8-metoksi-2,6,9-humulatriena. Tindak balas antara zerumbon dan etanol dengan kehadiran mangkin boron trifluorida-eterat pada suhu 10°C hingga 15°C diikuti dengan asid *m*-kloroperbenzoik (MCPBA) telah menghasilkan sebatian 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humuladien-8-on. Sebatian 6,10-disiano-2-humuladien-8-on diperolehi, hasil daripada tindak balas antara zerumbon dan kalium sianida dengan kehadiran mangkin  $\alpha$ -siklodekstrin pada suhu 15°C hingga 20°C. Penurunan Clemmensen ke atas zerumbon diikuti pendihidroksilan asimetri Sharpless memberikan sebatian (6*S*,7*S*)-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena sebagai hasil utama dan (9*S*,10*S*)-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena sebagai hasil sampingan. Pengasetilan (6*S*,7*S*)-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena telah menghasilkan sebatian (6*S*,7*S*)-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena, manakala tindak balas pengasetilan selanjutnya dengan kehadiran mangkin 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) telah menghasilkan sebatian (6*S*,7*S*)-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena. Sebatian (9*S*,10*S*)-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena diperolehi hasil tindak balas pengasetilan ke atas sebatian (9*S*,10*S*)-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena dengan kehadiran mangkin 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Ujian antibakteria mendapati sebatian zerumbol mempunyai aktiviti antibakteria yang sederhana ke atas bakteria *Bacillus subtilis* dengan kepekatan minimum 0.025  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  dan *Pseudomonas aeruginosa* dengan kepekatan minimum 0.05  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ . Ujian antioksidan menunjukkan bahawa sebatian 6,10-disiano-2-humuladien-8-on, (6*S*,7*S*)-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena dan (9*S*,10*S*)-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena bertindak sebagai agen antioksidan dengan nilai IC<sub>50</sub>, masing-masing pada 0.0171, 0.0227 dan 0.0259.

## ABSTRACT

Zerumbone, a sesquiterpenoid from the essential oil of *Zingiber zerumbet*, Smith has been isolated in 0.33% by recrystallization from *n*-hexane. Treatment of zerumbone with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA), followed by methanolysis with *N*-bromosuccinimide (NBS) and methanol gave 2-hydroxy-3-methoxy-6,9-humuladien-8-one, while acetylation of 2-hydroxy-3-methoxy-6,9-humuladien-8-one afforded 2-acetoxy-3-methoxy-6,9-humuladien-8-one. Reaction of zerumbone with bromine (Br<sub>2</sub>) at -5°C to -10°C in carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) gave 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-one. Further treatment of 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-one with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA) gave 6,7-dibromo-2,3-epoxy-9-humuladien-8-one. Under nitrogen, zerumbone was reduced with lithium aluminium hydride (LiAlH<sub>4</sub>) at -5°C to -10°C to afford zerumbol. Acetylation and methylation of zerumbol gave 8-acetoxy-2,6,9-humulatriene and 8-methoxy-2,6,9-humulatriene, respectively. 2,3-Epoxy-6-ethoxy-9-humuladien-8-one has been obtained by treating zerumbone with ethanol at 10°C to 15°C in the presence of boron trifluoride-etherate as catalyst, followed by epoxidation with *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA). 6,10-Dicyano-2-humuladien-8-one was prepared by treatment of zerumbone with potassium cyanide at 15°C to 20°C in the presence of  $\alpha$ -cyclodextrin. The deoxygenation of the zerumbone under the Clemmensen reduction, followed by Sharpless asymmetric dihydroxylation yielded (6*S*,7*S*)-6,7-dihydroxy-2,9-humuladien-8-one and (9*S*,10*S*)-9,10-dihydroxy-2,6-humuladien-8-one as the major and minor compounds respectively. Acetylation of (6*S*,7*S*)-6,7-dihydroxy-2,9-humuladien-8-one afforded (6*S*,7*S*)-6-acetoxy-7-hydroxy-2,9-humuladien-8-one, while further treatment of the acetoxy compound in the presence of 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) as catalyst gave (6*S*,7*S*)-6,7-diacetoxy-2,9-humuladien-8-one. (9*S*,10*S*)-9,10-Diacetoxy-2,6-humuladien-8-one has been obtained by acetylation of (9*S*,10*S*)-9,10-dihydroxy-2,6-humuladien-8-one in the presence of 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) as catalyst. Antibacterial screening showed that zerumbol gave a moderate inhibition to *Bacillus subtilis* with minimum concentration of 0.025  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  and *Pseudomonas aeruginosa* with minimum concentration of 0.05  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ . The results showed that 6,10-dicyano-2-humuladien-8-one, (6*S*,7*S*)-6,7-dihydroxy-2,9-humuladien-8-one and (9*S*,10*S*)-9,10-dihydroxy-2,6-humuladien-8-one gave the highest antioxidant activity with the IC<sub>50</sub> were 0.0171, 0.0227 and 0.0259 respectively.

## KANDUNGAN

<b>BAB</b>	<b>PERKARA</b>	<b>MUKA SURAT</b>
	<b>PENGESAHAN STATUS TESIS</b>	
	<b>PENGESAHAN PENYELIA</b>	
	<b>PENGESAHAN SPS/FAKULTI/AGENSI</b>	
	<b>JUDUL</b>	i
	<b>PENGAKUAN</b>	ii
	<b>DEDIKASI</b>	iii
	<b>PENGHARGAAN</b>	iv
	<b>ABSTRAK</b>	v
	<b>ABSTRACT</b>	vi
	<b>KANDUNGAN</b>	vii
	<b>SENARAI JADUAL</b>	xi
	<b>SENARAI RAJAH</b>	xiii
	<b>SENARAI SINGKATAN/SIMBOL/ISTILAH</b>	xv
	<b>SENARAI LAMPIRAN</b>	xvii
<b>1</b>	<b>PENDAHULUAN</b>	
	1.1 Pengenalan Umum	1
	1.2 Pengenalan dan Kajian Kimia Spesies <i>Zingiber zerumbet</i> , Smith	3
	1.3 Kajian Ke Atas Zerumbon	8
	1.4 Objektif Kajian	20
	1.5 Garis Kasar Kajian	21

<b>2</b>	<b>HASIL DAN PERBINCANGAN</b>	
2.1	Pengekstrakan dan Penulenan Minyak Pati Rizom <i>Zingiber zerumbet</i> , Smith	22
2.2	2-Asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>65</b> )	25
2.3	8-Asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> ) dan 8- metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	30
2.4	6,7-Dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	36
2.5	2,3-Epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	38
2.6	6,10-Disiano-2-humulen-8-on ( <b>45</b> )	42
2.7	(6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-Diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> ) dan (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	43
2.8	Ujian Antibakteria	52
2.8.1	Keputusan Kepekatan Perencatan Minimum (MIC)	53
2.9	Ujian Antioksidan	54
<b>3</b>	<b>EKSPERIMEN</b>	
3.1	Keterangan Am Eksperimen	57
3.2	Pengekstrakan dan Penulenan Minyak Pati Rizom <i>Zingiber zerumbet</i> , Smith	58
3.3	Tindak balas antara zerumbon ( <b>1</b> ) dengan asid <i>m</i> - kloroperbenzoik menghasilkan zerumbon epoksida ( <b>2</b> )	59
3.4	Metanolisis zerumbon epoksida ( <b>2</b> ) menghasilkan 2-hidroksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>64</b> )	60
3.5	Pengasetilan 2-hidroksi-3-metoksi-6,9- humuladien-8-on ( <b>64</b> ) menghasilkan 2-asetoksi-3- metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>65</b> )	61
3.6	Penurunan zerumbon ( <b>1</b> ) kepada zerumbol ( <b>47</b> )	62
3.7	Pengasetilan zerumbol ( <b>47</b> ) bagi menghasilkan 8- asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	62
3.8	Pemetilan zerumbol ( <b>47</b> ) bagi menghasilkan 8- metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	63



3.9	Pembrominan zerumbon ( <b>1</b> ) kepada 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on ( <b>42</b> )	64
3.10	Pengepoksidaan 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on ( <b>42</b> ) kepada 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	65
3.11	Etanolisis zerumbon ( <b>1</b> ) bagi menghasilkan 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	65
3.12	Pengepoksidaan 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> ) bagi menghasilkan 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	66
3.13	Tindak balas zerumbon ( <b>1</b> ) dan kalium sianida dengan kehadiran mangkin $\alpha$ -siklodekstrin menghasilkan 6,10-disiano-2-humulen-8-on ( <b>45</b> )	67
3.14	Penurunan Clemmensen zerumbon ( <b>1</b> ) kepada humulena ( <b>3</b> )	68
3.15	Pendihidroksilan humulena ( <b>3</b> ) menghasilkan (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> ) dan (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	68
3.16	Pengasetilan (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> ) menghasilkan (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	70
3.17	Pengasetilan (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> ) menghasilkan (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> )	71
3.18	Pengasetilan (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> ) menghasilkan (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	71
3.19	Ujian Antibakteria	
3.19.1	Penyediaan Sampel	72
3.19.2	Penyediaan Nutrien Agar dan Nutrien Broth	73
3.19.3	Penyediaan Plat Agar	73
3.19.4	Penyediaan Larutan Rujukan McFarland	73

3.19.5	Penyediaan Stok Bakteria	74
3.19.6	Kaedah Pembauran Cakera	74
3.19.7	Kaedah Kepekatan Perencatan Minimum (MIC)	76
3.20	Ujian Antioksidan	
3.20.1	Penyediaan Larutan Sampel	78
3.20.2	Penyediaan Larutan Piawai (BHT)	78
3.20.3	Penyediaan Campuran Tindak Balas	78
3.20.4	Pengukuran Kadar Serapan Pengoksidaan Asid Linoleik	78
<b>4</b>	<b>KESIMPULAN DAN CADANGAN</b>	
4.1	Kesimpulan	82
	<b>RUJUKAN</b>	84
	<b>LAMPIRAN</b>	92

## SENARAI JADUAL

NO. JADUAL	TAJUK	MUKA SURAT
2.1	Parameter RMN bagi zerumbon ( <b>1</b> )	24
2.2	Parameter RMN bagi 2-hidroksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>64</b> )	28
2.3	Parameter RMN bagi 2-asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>65</b> )	30
2.4	Parameter RMN bagi 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	36
2.5	Parameter RMN bagi 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	40
2.6	Parameter RMN bagi 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	41
2.7	Parameter RMN bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> )	46
2.8	Parameter RMN bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	47
2.9	Parameter RMN bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	48
2.10	Parameter RMN bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> )	50
2.11	Parameter RMN bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	51
2.12	Tahap perencatan bakteria bagi sampel kajian	52
2.13	Nilai kepekatan perencatan minimum	54

3.1	Diameter perencatan bakteria bagi sampel kajian	75
3.2	Pemerhatian bagi perencatan bakteria pada kepekatan minimum	77

**SENARAI RAJAH**

<b>NO. RAJAH</b>	<b>TAJUK</b>	<b>MUKA SURAT</b>
1.1	Spesies <i>Zingiber zerumbet</i> , Smith (a) ketika berbunga muda; (b) ketika matang	3
1.2	Sintesis zerumbon (1) daripada geranil bromida (26)	12
1.3	Pengubahsuaian humulena 6,7-epoksida (38) kepada zerumbon (1)	13
1.4	Tindak balas penambahan, pensiklikan dan pembukaan gelang zerumbon (1)	14
1.5	Tindak balas penambahan zerumbon (1)	15
1.6	Tindak balas pengepoksidaan asimetri Sharpless-Katsuki	16
1.7	Pengubahsuaian zerumbon (1) kepada terbitan amina	17
1.8	Pengubahsuaian zerumbon epoksida (2) kepada terbitan amina	18
1.9	Tindak balas penambahan benzenaselenol dan pensiklikan zerumbon (1) serta terbitannya	19
2.1	Tindak balas pengubahsuaian zerumbon (1) kepada 2-asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on (65)	25
2.2	Mekanisme tindak balas pengepoksidaan zerumbon (1) kepada zerumbon epoksida (2)	26

2.3	Mekanisme tindak balas pengasetilan 2-hidroksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>64</b> ) kepada 2-asetoksi-3-metoksi-6,9- humuladien-8-on ( <b>65</b> )	29
2.4	Pengubahsuaian biokimia zerumbol ( <b>47</b> ) kepada 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	31
2.5	Tindak balas pengubahsuaian zerumbon ( <b>1</b> ) kepada 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> ) dan 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	31
2.6	Mekanisme tindak balas penurunan zerumbon ( <b>1</b> )	32
2.7	Mekanisme tindak balas pengasetilan zerumbol ( <b>47</b> )	34
2.8	Tindak balas pengubahsuaian zerumbon ( <b>1</b> ) kepada 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	36
2.9	Mekanisme tindak balas pembrominan zerumbon ( <b>1</b> )	37
2.10	Tindak balas pengubahsuaian zerumbon ( <b>1</b> ) kepada 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	39
2.11	Tindak balas pengubahsuaian zerumbon ( <b>1</b> ) kepada 6,10-disiano-2-humulen-8-on ( <b>45</b> )	42
2.12	Hidrolisis humulena epoksida II ( <b>71</b> ) kepada 6,7-dihidroksi-2,9- humuladiena ( <b>72</b> )	43
2.13	Tindak balas pengubahsuaian zerumbon ( <b>1</b> ) kepada (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> ) dan (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	44
2.14	Nilai IC <sub>50</sub> bagi ujian antioksidan	56
3.1	Susunan sampel pada plat ‘Micro-Titer-Well’	77
3.2	Nilai serapan ujian antioksidan bagi sampel kajian	80
3.3	Nilai serapan ujian antioksidan bagi sampel yang aktif	81

### SENARAI SINGKATAN/SIMBOL/ISTILAH

BHT	hidroksitoluena Terbutil
CHCl <sub>3</sub>	kloroform
CDCl <sub>3</sub>	kloroform terdeuterat
cm <sup>-1</sup>	per sentimeter
d	dublet
dd	dublet berganda
DEPT	'Distortionless Enhancement of Polarization Transfer'
DET	dietil tartrat
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc	etil asetat
Et <sub>2</sub> O	dietil eter
g	gram
HCl	asid hidroklorik
Hz	Hertz
IM	inframerah
IC <sub>50</sub>	Kepekatan perencatan separa
<i>J</i>	pemalar gandingan
<i>j/c</i>	jisim/cas
k	kuartet
KBr	Kalium bromida
k.l.n	Kromatografi lapisan nipis
KG-SJ	Kromatografi gas-Spektrometri Jisim
kg	kilogram
LHMDS	litium heksametildisilazanida
m	multiplet

MCPBA	asid <i>m</i> -kloroperbenzoik
MeOH	metanol
mg	miligram
mL	mililiter
mm	milimeter
MIC	Kepekatan Perencatan Minimum
nm	nanometer
ppm	bahagian per juta
RMN <sup>1</sup> H	Resonans Magnet Nukleus Proton
RMN <sup>13</sup> C	Resonans Magnet Nukleus Karbon
R <sub>f</sub>	faktor penahanan
s	singlet
SJ	Spektrometri Jisim
SJRT	Spektrometri Jisim Resolusi Tinggi
t	triplet
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilammonium fluorida
TBHP	<i>t</i> -butilhidroperoksida
Ti(OPr') <sub>4</sub>	Titanium isopropoksida
TMSCN	trimetilsilil sianida
UL	Ultra lembayung
δ	anjakan kimia



## SENARAI LAMPIRAN

LAMPIRAN	TAJUK	MUKA SURAT
1	Kromatogram Minyak pati <i>Zingiber zerumbet</i> , Smith	92
2	Spektrum IM bagi zerumbon (1)	93
3	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi zerumbon (1)	94
4	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi zerumbon (1)	95
5	Spektrum DEPT bagi zerumbon (1)	96
6	Spektrum jisim bagi zerumbon (1)	97
7	Spektrum IM bagi zerumbon epoksida (2)	98
8	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi zerumbon epoksida (2)	99
9	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi zerumbon epoksida (2)	100
10	Spektrum DEPT bagi zerumbon epoksida (2)	101
11	Spektrum IM bagi 2-hidroksi-3-metoksi-6,9- humuladien-8-on (64)	102
12	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi 2-hidroksi-3-metoksi- 6,9-humuladien-8-on (64)	103
13	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi 2-hidroksi-3-metoksi- 6,9-humuladien-8-on (64)	104
14	Spektrum DEPT bagi 2-hidroksi-3-metoksi-6,9- humuladien-8-on (64)	105
15	Spektrum jisim bagi 2-hidroksi-3-metoksi-6,9- humuladien-8-on (64)	106
16	Spektrum IM bagi 2-asetoksi-3-metoksi-6,9- humuladien-8-on (65)	107
17	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi 2-asetoksi-3-metoksi- 6,9-humuladien-8-on (65)	108

18	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi 2-asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>65</b> )	109
19	Spektrum DEPT bagi 2-asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>65</b> )	110
20	Spektrum jisim bagi 2-asetoksi-3-metoksi-6,9-humuladien-8-on ( <b>65</b> )	111
21	Spektrum IM bagi zerumbol ( <b>47</b> )	112
22	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi zerumbol ( <b>47</b> )	113
23	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi zerumbol ( <b>47</b> )	114
24	Spektrum DEPT bagi zerumbol ( <b>47</b> )	115
25	Spektrum jisim bagi zerumbol ( <b>47</b> )	116
26	Spektrum IM bagi 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	117
27	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	118
28	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	119
29	Spektrum DEPT bagi 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	120
30	Spektrum jisim bagi 8-asetoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>66</b> )	121
31	Spektrum IM bagi 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	122
32	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	123
33	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	124
34	Spektrum DEPT bagi 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	125
35	Spektrum Jisim bagi 8-metoksi-2,6,9-humulatriena ( <b>67</b> )	126
36	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on ( <b>42</b> )	127

37	Spektrum RMN $^{13}\text{C}$ bagi 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on ( <b>42</b> )	128
38	Spektrum DEPT bagi 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on ( <b>42</b> )	129
39	Spektrum IM bagi 6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on ( <b>42</b> )	130
40	Spektrum IM bagi 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	131
41	Spektrum RMN $^1\text{H}$ bagi 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	132
42	Spektrum RMN $^{13}\text{C}$ bagi 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	133
43	Spektrum DEPT bagi 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	134
44	Spektrum jisim bagi 6,7-dibromo-2,3-epoksi-9-humulen-8-on ( <b>68</b> )	135
45	Spektrum IM bagi 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	136
46	Spektrum RMN $^1\text{H}$ bagi 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	137
47	Spektrum RMN $^{13}\text{C}$ bagi 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	138
48	Spektrum jisim bagi 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	139
49	Spektrum DEPT bagi 6-etoksi-2,9-humuladien-8-on ( <b>69</b> )	140
50	Spektrum jisim bagi 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	141
51	Spektrum RMN $^1\text{H}$ bagi 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	142
52	Spektrum RMN $^{13}\text{C}$ bagi 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	143

53	Spektrum DEPT bagi 2,3-epoksi-6-etoksi-9-humulen-8-on ( <b>70</b> )	144
54	Spektrum IM bagi 6,10-disiano-2-humulen-8-on ( <b>45</b> )	145
55	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi 6,10-disiano-2-humulen-8-on ( <b>45</b> )	146
56	Spektrum RMN <sup>13</sup> C dan DEPT bagi 6,10-disiano-2-humulen-8-on ( <b>45</b> )	147
57	Spektrum IM bagi humulena ( <b>3</b> )	148
58	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi humulena ( <b>3</b> )	149
59	Spektrum DEPT bagi humulena ( <b>3</b> )	150
60	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi humulena ( <b>3</b> )	151
61	Spektrum IM bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> )	152
62	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> )	153
63	Spektrum jisim bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> )	154
64	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> )	155
65	Spektrum DEPT bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-dihidroksi-2,9-humuladiena ( <b>72</b> )	156
66	Spektrum IM bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	157
67	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	158
68	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	159
69	Spektrum DEPT bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	160
70	Spektrum jisim bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-dihidroksi-2,6-humuladiena ( <b>73</b> )	161

71	Spektrum IM bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	162
72	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	163
73	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	164
74	Spektrum DEPT bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	165
75	Spektrum jisim bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6-asetoksi-7-hidroksi-2,9-humuladiena ( <b>74</b> )	166
76	Spektrum IM bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> )	167
77	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> )	168
78	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> )	169
79	Spektrum DEPT bagi (6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-6,7-diasetoksi-2,9-humuladiena ( <b>75</b> )	170
80	Spektrum IM bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	171
81	Spektrum RMN <sup>1</sup> H bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	172
82	Spektrum RMN <sup>13</sup> C bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	173
83	Spektrum DEPT bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	174
84	Spektrum jisim bagi (9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> )-9,10-diasetoksi-2,6-humuladiena ( <b>76</b> )	175

## BAB 1

### PENGENALAN

#### 1.1 Pengenalan Umum

Zingiberaceae atau famili halia terdiri daripada tumbuhan monokotiledon semula jadi yang lazimnya tumbuh dengan subur di kawasan lembah dan lereng bukit hutan tanah pamah, hutan tropika dan subtropika di Asia, India dan Australia. Di dalam hutan hujan tropika, tumbuhan ini biasanya hidup secara berasingan atau dalam rumpun yang kecil dan jarang ditemui dalam hutan sekunder atau belukar disebabkan tidak terdedah kepada sinaran matahari secara terus. Zingiberaceae yang terdiri daripada 53 genus dan lebih daripada 1200 spesies adalah merupakan keluarga terbesar dalam Zingiberales. Genus utama daripada tumbuhan Zingiberaceae yang biasa ditemui adalah *Kaempferia* (cekur), *Zingiber* (halia), *Curcuma* (kunyit), *Alpinia* (lengkuas), *Costus* (setawar), *Hedychium* dan *Amomum* (tepus) [1, 2].

Di Semenanjung Malaysia, terdapat lebih kurang 150 spesies Zingiberaceae daripada 23 genus tetapi kebanyakannya masih belum diketahui kandungan kimianya. Walau bagaimanapun, untuk tujuan taksonami, Smith telah menggabungkan genus *Achasma*, *Nicolaia* dan *Geanthus* (genus yang tidak dijumpai di Semenanjung Malaysia) ke dalam satu genus komposit iaitu *Etlingera Gisike*. Oleh kerana itu, bilangan genus Zingiberaceae di Semenanjung Malaysia telah berkurangan daripada 23 kepada 22 genus sahaja [3].

Spesies Zingiberaceae kebiasaannya mengeluarkan bau beraroma pada setiap bahagian tumbuhan atau sekurang-kurangnya pada satu bahagian tumbuhan tersebut. Kajian kimia menunjukkan bahawa spesies ini mengandungi sebatian semulajadi seperti terpena, flavonoid dan diarilheptanoid, di samping kaya dengan minyak pati yang berbau tajam dan bersifat aromatik, walaupun peratusannya agak rendah. Ciri-ciri ini menyebabkan tumbuhan Zingiberaceae sesuai digunakan sebagai bahan perisa makanan [4, 5]. Sebagai contoh, halia (*Zingiber officinale*) dan kunyit (*Curcuma domestica*) merupakan bahan perisa utama dalam masakan rendang bagi memberikan warna dan bau beraroma, manakala bahan perisa untuk masakan laksa ialah kantan (*Etinglora speciosa*) [6, 7]. Walau bagaimanapun, peratus kandungan minyak pati serta komposisi sebatian kimia dalam spesies-spesies tersebut adalah berbeza-beza antara satu dengan yang lain kerana dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti persekitaran, lokasi geografi, habitat, struktur dan jenis tanah, kematangan dan musim [8, 9, 10].

Famili Zingiberaceae telah digunakan sejak dahulu lagi sebagai ubat-ubatan alternatif untuk merawat pelbagai penyakit lazim yang tidak kronik. Di Thailand dan Indonesia, rizom bonglai (*Zingiber cassamunar*) digunakan untuk merawat sakit perut, cirit-birit dan sengal-sengal badan, manakala lempoyang hitam (*Zingiber ottensii*) berkesan dalam mengatasi masalah wanita selepas bersalin [4].

Rizom *Kaempferia galanga*, *Curcuma domestica*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Zingiber officinale* dan *Zingiber amaricans* banyak diusahakan dan digunakan dalam penghasilan “Jamu Gendong”, iaitu ubatan tradisional yang terkenal di Jawa [11].

Penyaringan ke atas 18 spesies Zingiberaceae bagi mengkaji kandungan rizom yang bersifat antiserangga mendapati bahawa ekstrak rizom *Kaempferia rotunda* dan *Zingiber cassamunar* adalah aktif [12].

Bunga yang unik, menarik dan tahan lama menjadikan tumbuhan Zingiberaceae sesuai ditanam sebagai tumbuhan hiasan. *Alpinia purpurata* yang juga dikenali sebagai halia merah (“red ginger”) mempunyai bunga berwarna merah yang menarik. *Zingiber zerumbet*, *Hedychium coronarium*, *Costus speciosus* dan

*Kaempferia pulchra* adalah antara spesies Zingiberaceae yang biasa dilihat di halaman rumah sebagai tanaman hiasan.

## 1.2 Pengenalan dan Kajian Kimia Spesies *Zingiber zerumbet*, Smith

*Zingiber zerumbet*, Smith merupakan salah satu tumbuhan dalam genus *Zingiber* daripada famili Zingiberaceae yang dipercayai berasal dari negara India tetapi pada masa ini telah ditanam secara meluas di kawasan tropika terutamanya di sekitar Asia Tenggara. Kebanyakan spesies ini boleh ditemui dengan mudah di kawasan yang lembap dan teduh di hutan tanah rendah dan tanah tinggi [13, 14].

Spesies *Z. Zerumbet* dapat hidup sehingga bertahun-tahun lamanya dan biasanya tumbuh dengan ketinggian kira-kira 0.6–2.0 meter dari permukaan tanah. Rizom tumbuhan ini agak besar dan berwarna kuning pudar. Infloresensnya berbentuk bujur dan tajam seperti kun, manakala pelepahnya berwarna hijau ketika muda dan bertukar kepada merah apabila matang (**Rajah 1.1**) [14, 15].



(a)



(b)

**Rajah 1.1:** Spesies *Zingiber zerumbet*, Smith (a) ketika berbunga muda; (b) ketika matang

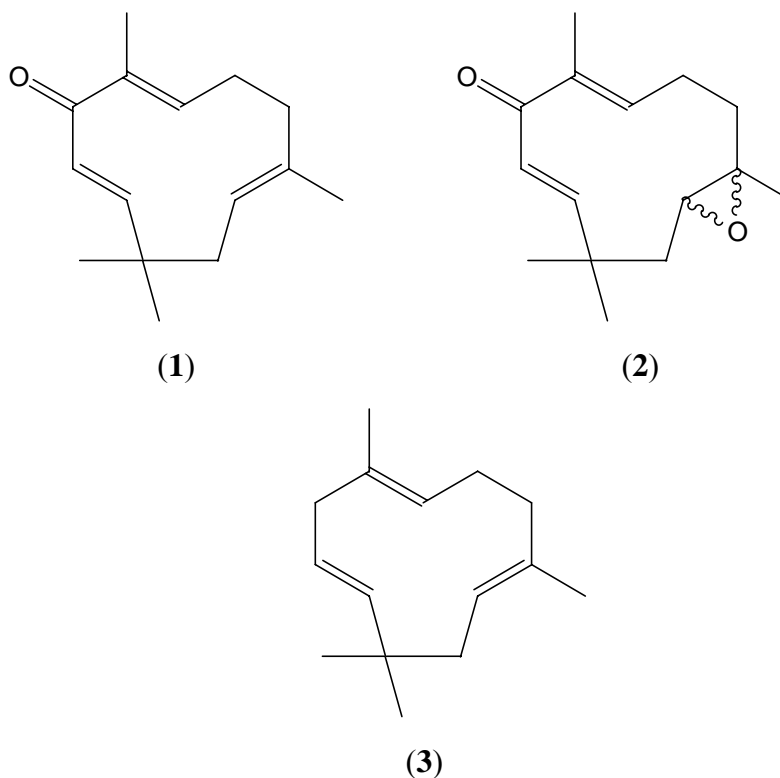
*Zingiber zerumbet* dikenali juga sebagai *Zingiber spurium* oleh Koenig. *Z. zerumbet* mempunyai nama tempatan yang berbeza-beza mengikut kawasan. Nama tempatan *Z. zerumbet* di Malaysia adalah lempoyang. Di Jawa, ia lebih dikenali sebagai lampuyang atau lampuyang gajah. Di negara Thailand pula, *Z. zerumbet*

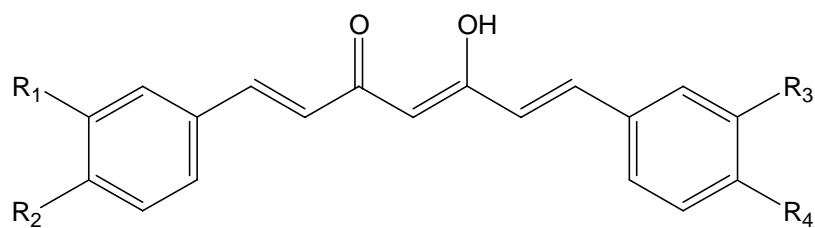


dikenali sebagai Katu [16]. Di kalangan penduduk tempatan di Wilayah Tagalog dan Ilocos, *Z. zerumbet* dikenali sebagai langkawas [15].

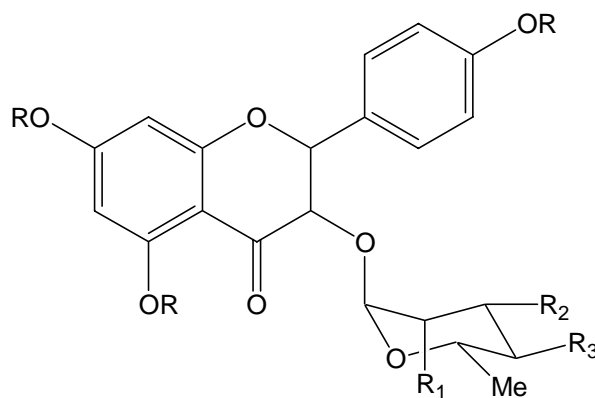
Penabiran fitokimia yang telah dijalankan ke atas daun, batang dan rizom *Z. zerumbet* menunjukkan kehadiran sebatian terpenoid dalam kesemua bahagian tersebut [17].

Pengekstrakan pentana ke atas rizom segar *Z. zerumbet* telah berjaya mengasingkan tiga komponen, iaitu zerumbon (1), zerumbon epoksida (2) dan humulena (3). Pengekstrakan rizom *Z. zerumbet* dengan pelarut eter pula telah berjaya memperoleh empat sebatian, iaitu diferuloilmetana atau kurkumin (4), feruloil-*p*-koumaroilmetana (5), di-*p*-koumaroilmetana (6) dan kaempferol 3-*O*-(3,4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (7). Selanjutnya, hidrolisis ke atas kaempferol 3-*O*-(3,4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (7) berjaya memperoleh kaempferol 3-*O*- $\alpha$ -L-ramnopiranosida (8) [18].





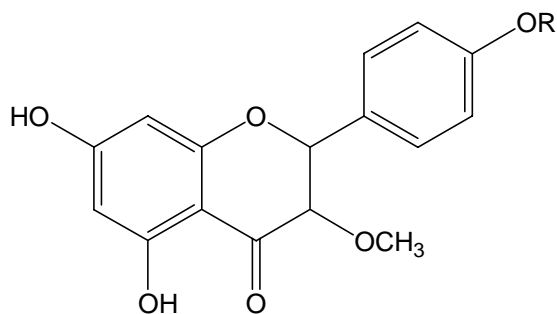
	(4)	(5)	(6)
R <sub>1</sub>	OMe	OMe	H
R <sub>2</sub>	OH	OH	OH
R <sub>3</sub>	OMe	H	H
R <sub>4</sub>	OH	OH	OH



	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
R	H	H	H	H	H	H
R <sub>1</sub>	H	H	H	Ac	H	Ac
R <sub>2</sub>	Ac	H	H	H	Ac	H
R <sub>3</sub>	Ac	H	Ac	H	H	Ac

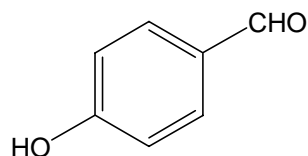
Pengekstrakan rizom segar *Z. zerumbet* yang diperoleh dari Kepulauan Iriomote di Jepun dengan menggunakan pelarut aseton telah berjaya memisahkan empat sebatian, iaitu kaempferol 3-*O*- $\alpha$ -L-ramnopiranosida (**8**), kaempferol 3-*O*-(4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (**9**), kaempferol 3-*O*-(2-*O*-asetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (**10**) dan kaempferol 3-*O*-(3-*O*-asetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (**11**) [19].

Pengekstrakan rizom segar *Z. zerumbet* dengan pelarut metanol dan diikuti dengan pelarut diklorometana pula telah berjaya memisahkan tujuh sebatian, iaitu zerumbon (1), zerumbon epoksida (2), kaempferol 3-*O*-(3,4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (7), kaempferol 3-*O*-(2,4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (12), kaempferol 3,4'-*O*-dimetileter (13), kaempferol 3-*O*-metileter (14) dan kurkumin (4) [13].

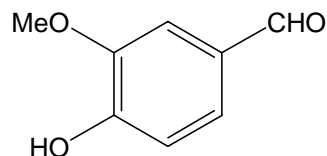


	(13)	(14)
R	CH <sub>3</sub>	H

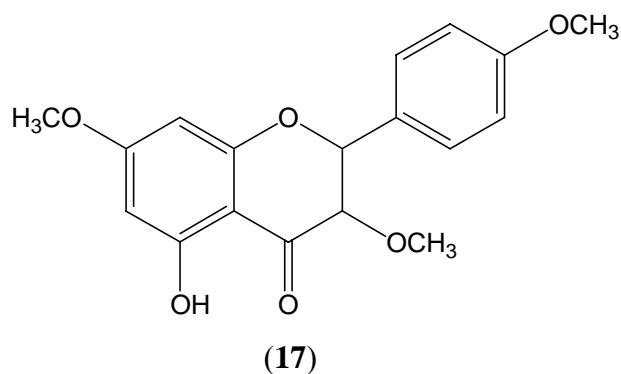
Dalam kajian terbaru, pengekstrakan ke atas rizom spesies *Z. zerumbet* dengan pelarut kloroform telah berjaya memisahkan dan mengenal pasti lapan sebatian, iaitu *p*-hidroksibenzaldehid (15), vanilin (16), kaempferol 3,4'',7-*O*-trimetileter (17), kaempferol 3-*O*-(3,4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (7), kaempferol 3-*O*-(3-*O*-asetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (11), kaempferol 3-*O*-(2,4-*O*-diasetil- $\alpha$ -L-ramnopiranosida) (12), kaempferol 3,4'-*O*-dimetileter (13) dan kaempferol 3-*O*-metileter (14). Ini merupakan kali pertama *p*-hidroksibenzaldehid (15), vanilin (16) dan kaempferol 3,4'',7-*O*-trimetileter (17) berjaya dipisahkan daripada spesies *Z. zerumbet* [20].



(15)



(16)



Spesies ini mempunyai pelbagai kegunaan dalam bidang perubatan. Di sesetengah kawasan di Okinawa, Jepun, rizom tumbuhan ini sering digunakan sebagai perisa dalam makanan kerana dikatakan mempunyai kesan perubatan ke atas buah pinggang. Selain itu, ia juga boleh digunakan dalam mengubati terseliuh dan sakit perut kerana ketidakhadaman makanan. Untuk mengubati sakit perut, rizom yang telah dikisar dan ditapis, dicampur dengan air dan diminum. Untuk mengubati sakit gigi pula, rizom ini direbus bagi melembutkannya dan kemudian diletakkan di dalam gigi berlubang yang sakit [13].

Rizom tumbuhan ini juga adalah merupakan bahagian terpenting dalam penghasilan ubat tradisional Indonesia yang terkenal iaitu “Jamu” yang boleh melegakan kesakitan, pencucian darah, menambah selera makan dan rawatan anti-kekejangan [21].

Pengamal perubatan tradisional di Tahiti menggunakan rizom *Z. zerumbet* yang juga dikenali sebagai “Rea moeruru” dalam bahasa tempatan sebagai ramuan persediaan untuk merawat pelbagai jenis penyakit seperti cirit-birit, pekung dan penyakit kelamin [14].

Di negara India dan Indonesia, rebusan rizom *Z. zerumbet* digunakan sebagai penambah perisa dalam makanan dan melegakan sakit perut, manakala di Hawaii pula ia digunakan untuk melegakan batuk, merawat cacing pada kanak-kanak, kusta dan penyakit kulit lain [22].

Kajian secara saintifik ke atas tujuh spesies Zingiberaceae yang biasa digunakan dalam rawatan tradisional menunjukkan bahawa rizom *Z. zerumbet* bertindak sebagai agen anti tumor yang baik [23].

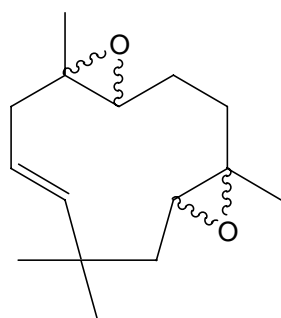
Selain daripada digunakan sebagai perisa makanan dan bahan ubatan, tumbuhan spesies ini juga biasanya disapukan pada hujung buluh sebagai panah beracun untuk membunuh binatang buruan dan juga digunakan sebagai senjata [16].

### 1.3 Kajian Ke Atas Zerumbon

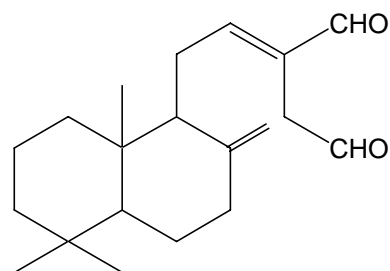
Zerumbon (**1**) atau 2,6,9-humulatrien-8-on atau 2,6,9,9-tetrametil-[2*E*,6*E*,10*E*]-sikloundeka-2,6,10-trien-1-on merupakan komponen utama dalam minyak pati spesies *Z. zerumbet* [14, 24]. Zerumbon (**1**) telah berjaya dipisahkan buat kali pertama daripada spesies *Z. zerumbet* pada tahun 1960 [25]. Namun, penentuan stereokimia strukturnya hanya berjaya dilakukan di sekitar tahun 1965 [26].

Dalam kajian komposisi minyak pati spesies *Z. zerumbet* yang diperoleh dari Kepulauan Tahiti menunjukkan bahawa sebatian zerumbon (**1**) adalah kira-kira 65.3 %. Walau bagaimanapun, kajian ke atas komposisi minyak pati spesies *Z. zerumbet* yang diperoleh dari Filipina pula hanya menunjukkan zerumbon (**1**) di sekitar 35.48 %, diikuti oleh humulena (**3**) sebanyak 17.29 % [14, 15].

Zerumbon (**1**) juga telah berjaya diasingkan sebagai komponen utama daripada rizom spesies *Z. ottensii* bersama-sama sebatian sampingan, humulena diepoksida (**18**) dan labda 8(17),12-diena-15,16-dial (**19**) [27, 28, 29].

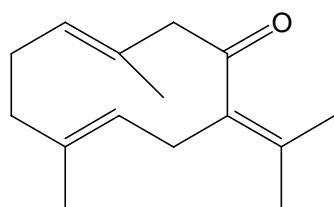


(18)

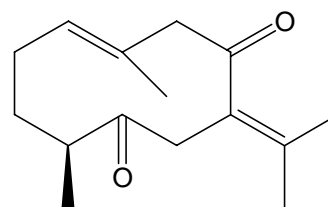


(19)

Zerumbon (**1**), di samping beberapa sebatian lain termasuk labda 8(17),12-diena-15,16-dial (**19**), germakron (**20**) dan dehidrokurdion (**21**) telah berjaya dipisahkan daripada pengekstrakan minyak pati rizom spesies *C. heyneana* [30].



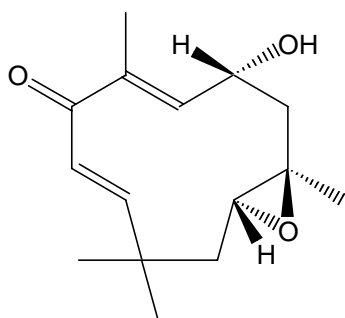
(20)



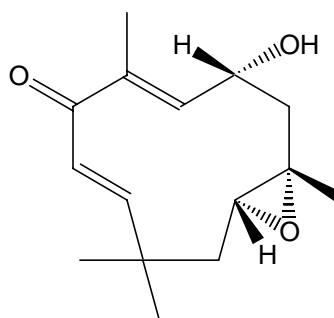
(21)

Zerumbon (**1**) juga telah diperoleh daripada minyak pati spesies *Z. cassumunar*. Dari segi keaktifan biologi, zerumbon (**1**) didapati aktif sebagai agen fungitoksik [31, 32].

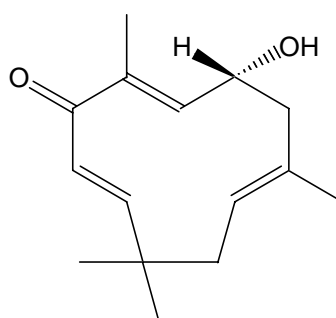
Pengekstrakan ke atas rizom spesies *Z. aromaticum* juga berjaya menghasilkan zerumbon (**1**), di samping (2*R*,3*R*,5*R*)-2,3-epoksi-6,9-humuladien-5-ol-8-on (**22**), (2*R*,3*S*,5*R*)-2,3-epoksi-6,9-humuladien-5-ol-8-on (**23**) dan (5*R*)-2,6,9-humulatrien-5-ol-8-on (**24**). Zerumbon (**1**) ini didapati bersifat sitotoksik dan menunjukkan potensi untuk bertindak sebagai agen perencat HIV [33, 34].



(22)

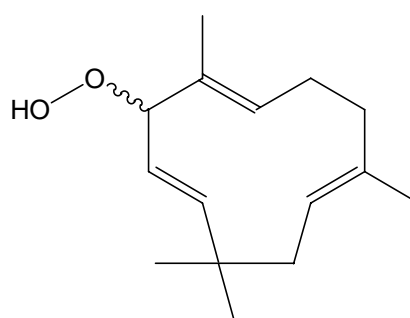


(23)



(24)

Zerumbon (1) dan tiga sebatian lain, iaitu zerumbon epoksida (2), humulena (3) dan sebatian baru, humulena-8-hidroperoksida (25), telah diperolehi daripada pengekstrakan ke atas rizom spesies *C. zedoaria* (Berg.) Roscoe dari Vietnam [35].



(25)

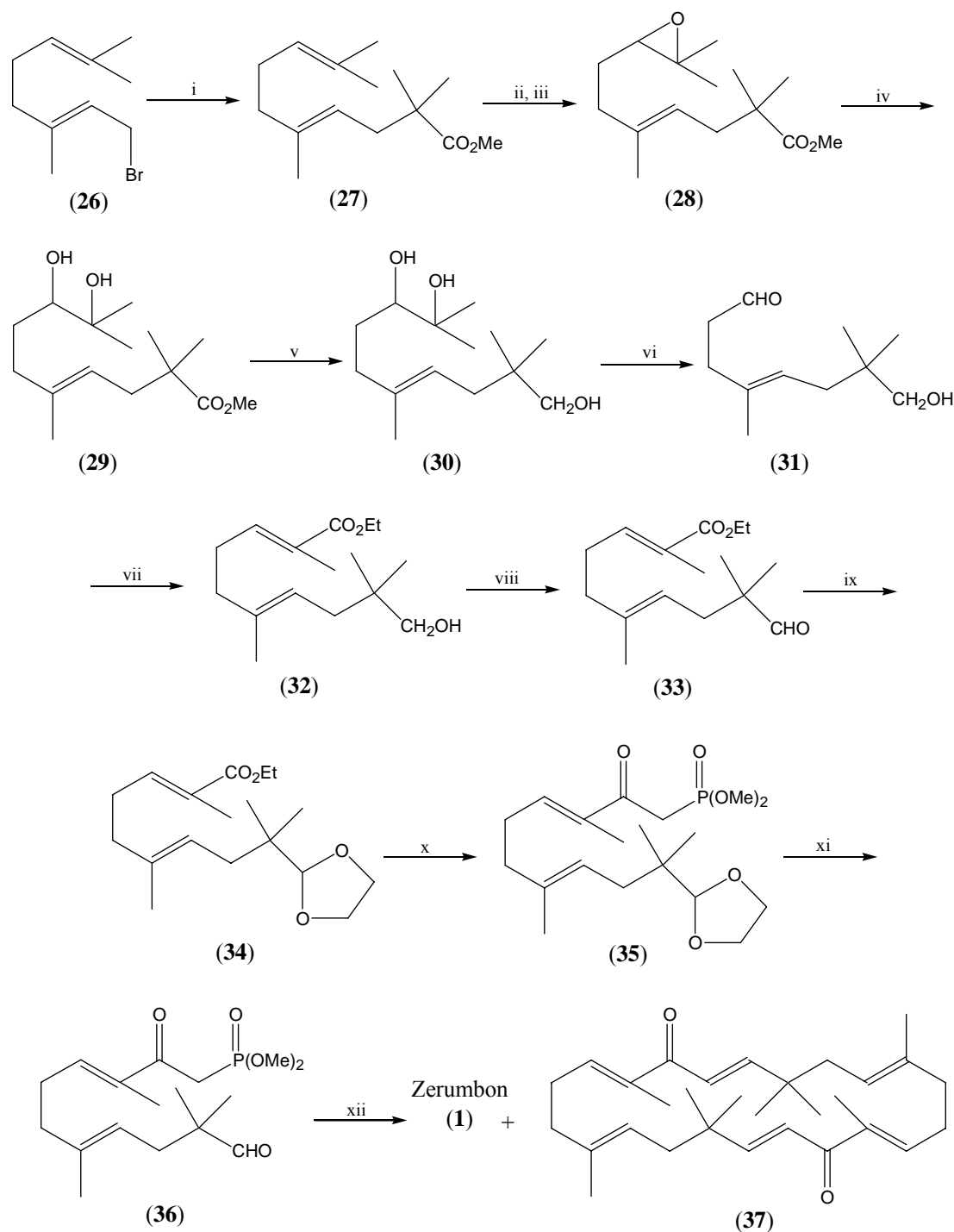
Kehadiran zerumbon (1) dapat dikesan dalam peratus yang kecil (0.2%) daripada ekstrak *n*-heksana ke atas rizom spesies *Aframomum alboviolaceum* yang diperolehi dari Guinea-Bissau [36].

Dalam kajian terbaru, Conserva *et al.* dari Brazil telah menemui zerumbon (**1**) dalam analisis kromatografi gas (KG) hasil ekstrak *n*-heksana ke atas akar spesies *Croton sellowi*. Walau bagaimanapun, hasil pengekstrakan ke atas daun dan pucuk tidak menemui kehadiran sebatian zerumbon (**1**) [37].

Zerumbon (**1**) telah disintesis bermula dengan geranil bromida (**26**) sebagai bahan pemula seperti yang ditunjukkan dalam **Rajah 1.2** [38]. Geranil bromida (**26**) ditindakbalaskan dengan *n*-butil litium, diisopropilamina dan metil isobutirat pada suhu  $-70^{\circ}\text{C}$  di bawah aliran argon menghasilkan sebatian ester (**27**). Sebatian epoksida (**28**) diperoleh hasil daripada tindak balas antara sebatian ester (**27**) dengan *N*-bromosuksinimida (NBS) dalam larutan akueus tetrahidrofuran (THF) dan diikuti dengan kalium karbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) dalam etanol. Pembukaan gelang sebatian epoksida (**28**) melalui tindak balas bermangkinkan asid berjaya menghasilkan sebatian diol (**29**). Seterusnya, penurunan sebatian diol (**29**) dengan menggunakan litium aluminium hidrida ( $\text{LiAlH}_4$ ) pada  $0^{\circ}\text{C}$  menghasilkan sebatian triol (**30**) dan diikuti dengan pemutusan pada pertengahan sebatian diol (**30**) bagi menghasilkan sebatian aldehid (**31**).

Tindak balas Wittig yang dilakukan ke atas sebatian aldehid (**31**) dengan menggunakan (etoksikarbonil etilidena)trifenilfosforana dalam benzena kering telah menghasilkan sebatian (**32**). Pengoksidaan sebatian (**32**) dengan piridinium klorokromat (PCC) memberikan sebatian aldehid (**33**). Kumpulan aldehid sebatian (**33**) tersebut dilindungi sebagai kumpulan asetal (**34**) menggunakan etilena glikol dan asid *p*-toluenasulfonik dan diikuti dengan tindak balas ke atas sebatian *n*-butil litium dan dimetoksimetil fosfonat dalam tetrahidrofuran kering pada  $-78^{\circ}\text{C}$  di bawah aliran argon untuk menghasilkan sebatian keto-fosfonat (**35**). Hidrolisis sebatian (**35**) dengan asid *p*-toluenasulfonik menghasilkan sebatian perantara (**36**). Campuran zerumbon (**1**) dan dimernya (**37**) diperoleh melalui tindak balas intramolekul Wadsworth-Emmons dengan natrium hidrida (NaH) dalam dimetoksietana (DME) ke atas sebatian (**36**) di bawah aliran argon pada  $60^{\circ}\text{C}$ .

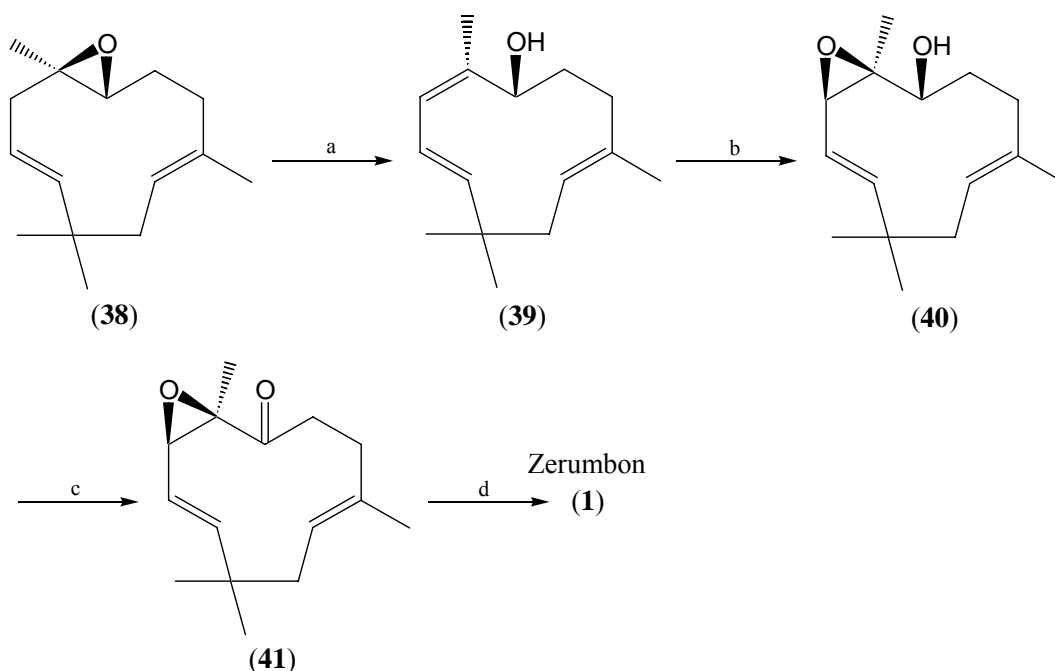




*Reagen & Keadaan:* (i) *n*-BuLi, diisopropilamina, metil isobutirat, -70 °C; (ii) NBS; (iii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (iv) HClO<sub>4</sub>; (v) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C; (vi) NaIO<sub>4</sub>; (vii) (etoksikarbonil etilidena)trifenilfosforana, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; (viii) PCC; (ix) etilena glikol, *p*-TsOH; (x) dimetoksimetil fosfonat, *n*-BuLi, THF, -78 °C; (xi) , *p*-TsOH; (xii) NaH, DME, 60 °C.

**Rajah 1.2:** Sintesis zerumbon (1) daripada geranyl bromida (26)

Zerumbon (**1**) boleh juga diperoleh melalui pengubahsuaian struktur humulena 6,7-epoksida (**38**) seperti yang ditunjukkan dalam **Rajah 1.3** [39]. Tindak balas antara humulena 6,7-epoksida (**38**) dengan litium diisopropilamida,  $\text{LiN}(\text{CHMe}_2)_2$  telah menghasilkan sebatian 6-humulenol (**39**). Pengepoksidaan ke atas 6-humulenol (**39**) dengan  $\text{Me}_3\text{COOH}\cdot\text{VO}(\text{acac})_2$  telah menghasilkan sebatian epoksida (**40**). Seterusnya, pengoksidaan Collins ke atas sebatian epoksida (**40**) memberikan sebatian keton (**41**). Zerumbon (**1**) diperoleh apabila sebatian keton (**41**) ditindakbalaskan dengan hidrazina hidrat dalam butanol (BuOH) pada suhu 140-160°C, direfluks dengan kalium hidroksida (KOH) dan seterusnya dioksidakan dengan mangan dioksida, ( $\text{MnO}_2$ ).

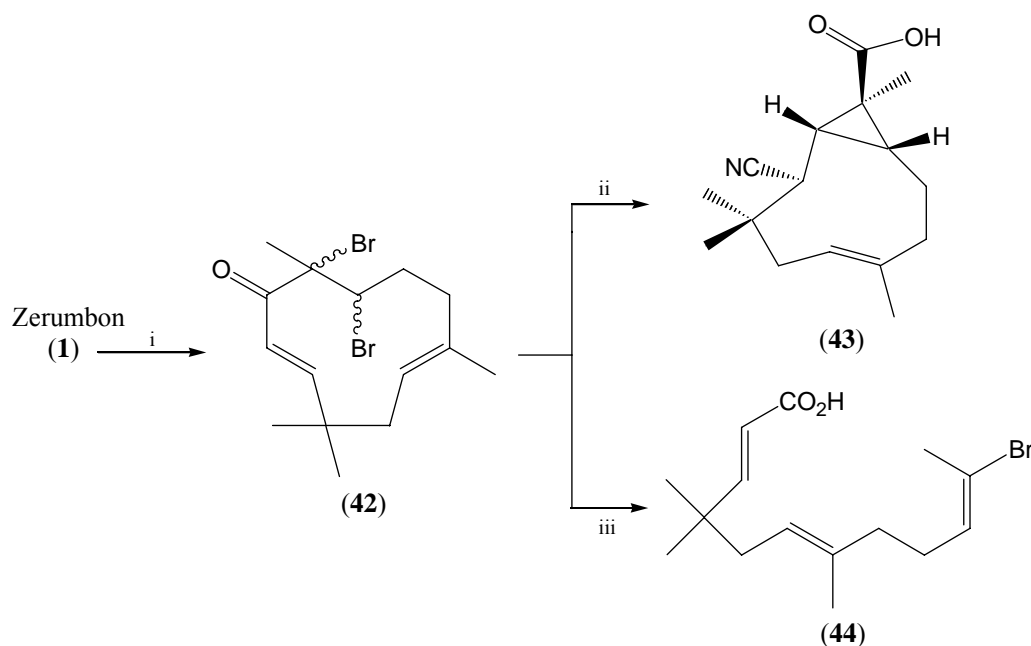


*Reagen & Keadaan:* (a)  $\text{LiN}(\text{CHMe}_2)_2$ ; (b)  $\text{Me}_3\text{COOH}\cdot\text{VO}(\text{acac})_2$ ; (c)  $[\text{O}]$ ; (d) (i).  $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ , BuOH, 140–160°C; (ii) KOH; (iii)  $\text{MnO}_2$

**Rajah 1.3:** Pengubahsuaian humulena 6,7-epoksida (**38**) kepada zerumbon (**1**)

Kini, beberapa kajian kimia telah dilakukan ke atas zerumbon (**1**) bagi menghasilkan terbitan-terbitannya. Kitayama *et al.* telah melakukan tindak balas penambahan, pensiklikan dan pembukaan gelang zerumbon (**1**) seperti yang ditunjukkan dalam **Rajah 1.4** [40, 41]. Pembrominan zerumbon (**1**) telah

menghasilkan  $(2E,9E)$ -6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on (**42**). Asid [1*R*,2*S*,9*R*,10*S*]-bisiklo[7.1.0]-2-siano-3,3,6,10-tetrametil-(5*E*)-deken-1-oik (**43**) diperoleh hasil daripada penyusunan semula Favorskii  $(2E,9E)$ -6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on (**42**) apabila ditindakbalaskan dengan kalium sianida dan kehadiran mangkin  $\alpha$ -siklodekstrin. Selain itu, asid  $(2E,6E,10E)$ -11-bromo-4,4,7-trimetil-2,6,10-dodekatrienoik (**44**) diperoleh apabila  $(2E,9E)$ -6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on (**42**) ditindakbalaskan dengan larutan KOH.

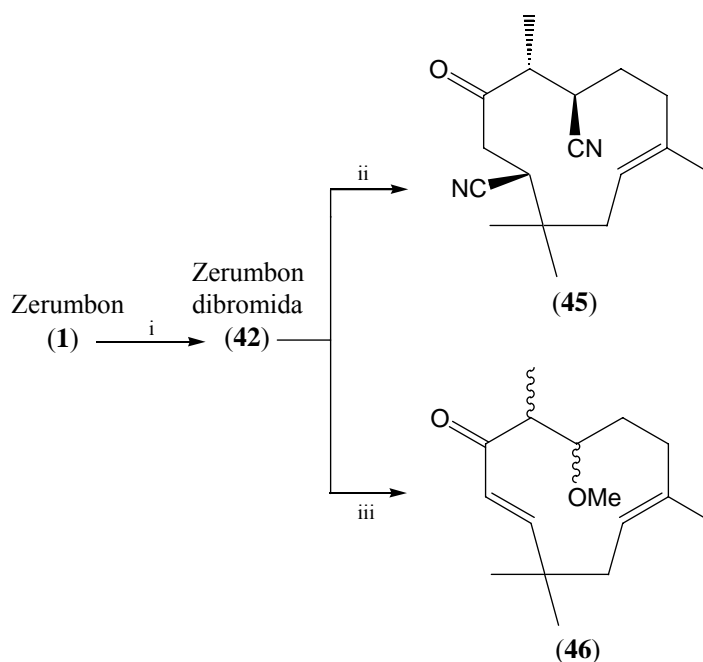


*Reagen & Keadaan:* (i) Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>, -10°C; (ii) KCN,  $\alpha$ -siklodekstrin, 12 jam, suhu bilik; (iii) 1% KOH,  $\alpha$ -siklodekstrin, 12 jam, suhu bilik;

**Rajah 1.4:** Tindak balas penambahan, pensiklikan dan pembukaan gelang zerumbon (**1**)

Ujian antibakteria yang dijalankan ke atas sebatian-sebatian yang diperoleh menunjukkan bahawa asid [1*R*,2*S*,9*R*,10*S*]-bisiklo[7.1.0]-2-siano-3,3,6,10-tetrametil-(5*E*)-deken-1-oik (**43**) dan asid  $(2E,6E,10E)$ -11-bromo-4,4,7-trimetil-2,6,10-dodekatrienoik (**44**) bertindak aktif sebagai perencat kepada pertumbuhan bakteria [42, 43].

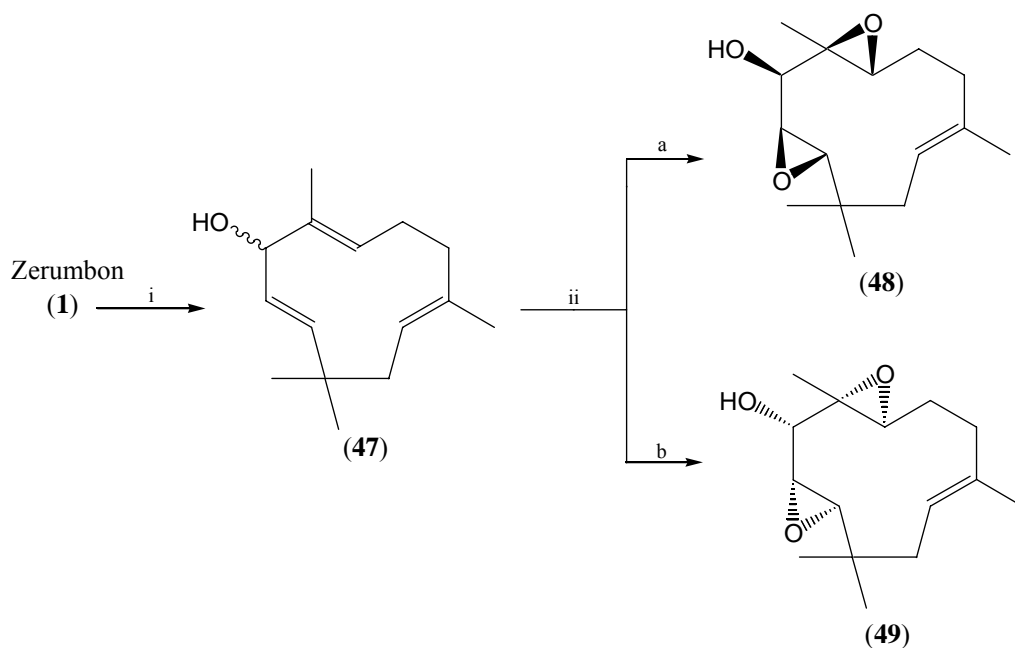
Pada tahun 1999, dua terbitan baru zerumbon (**1**) telah dihasilkan, iaitu  $[6R,7R,10S]$ -(2*E*)-6,10-disianohumula-2-en-8-on (**45**) yang diperoleh melalui tindak balas antara (2*E*,9*E*)-6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on (**42**) dengan kalium sianida dan kehadiran mangkin  $\alpha$ -siklodekstrin, manakala pemetoksilan (2*E*,9*E*)-6,7-dibromo-2,9-humuladien-8-on (**42**) pula berjaya menghasilkan (2*E*,9*E*)-6-metoksi-2,9-humuladien-8-on (**46**) (**Rajah 1.5**) [40].



*Reagen & Keadaan:* (i) Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>, -10°C; (ii) KCN,  $\alpha$ -siklodekstrin, 15–20°C, 15 jam; (iii) MeOH, *t*-BuOK, 15–20°C, 15 jam.

**Rajah 1.5:** Tindak balas penambahan zerumbon (**1**)

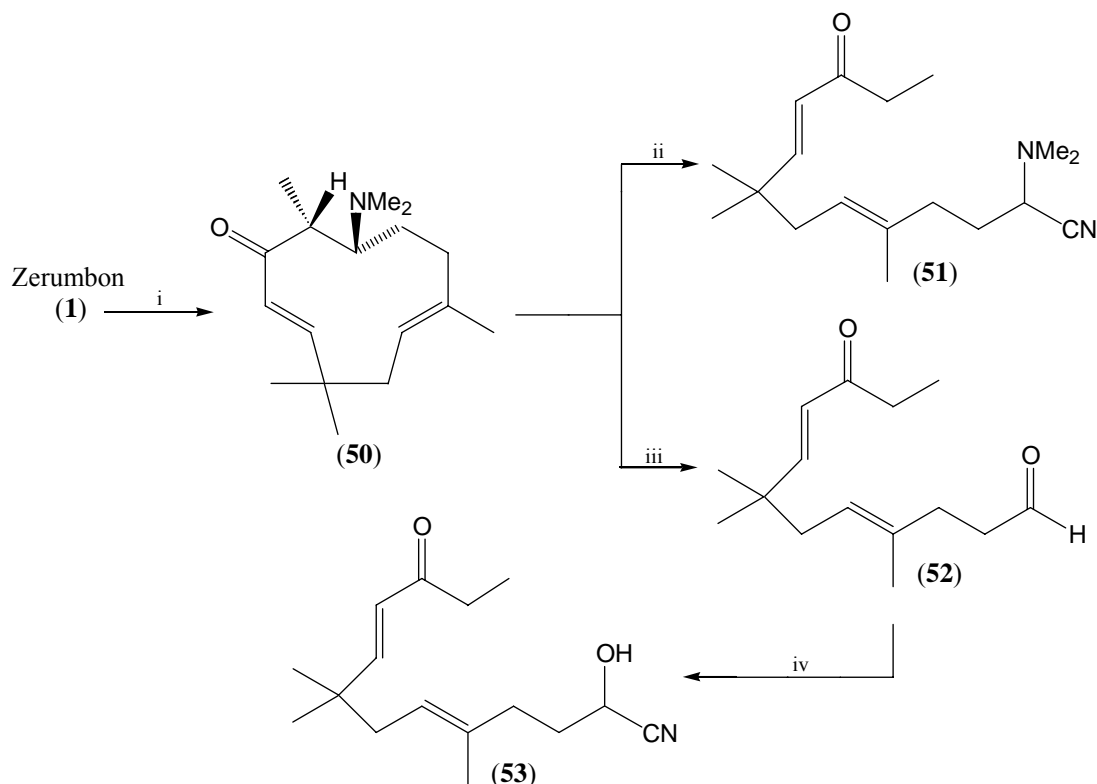
**Rajah 1.6** menunjukkan tindak balas yang mengaplikasikan kaedah pengoksidaan asimetri Sharpless-Katsuki ke atas zerumbol (**47**), iaitu hasil penurunan zerumbon (**1**), berjaya menghasilkan masing-masing (1*R*,2*S*,3*R*,10*S*,11*R*)-2,3-10,11-diepoksi-2,6,9,9-tetrametil-6-sikloundeken-1-ol (**48**) dan (1*S*,2*R*,3*S*,10*R*,11*S*)-2,3-10,11-diepoksi-2,6,9,9-tetrametil-6-sikloundeken-1-ol (**49**) [44].



*Reagen & Keadaan:* (i)  $N_2$ ,  $LiAlH_4$ , THF,  $-10^\circ C$ , 3 jam; (ii)  $Ti(OPr')_4$ , TBHP,  $-35^\circ C$ , 14 jam; (a) L-(+)-DET; (b) D-(-)-DET

**Rajah 1.6:** Tindak balas pengepoksidaan asimetri Sharpless-Katsuki

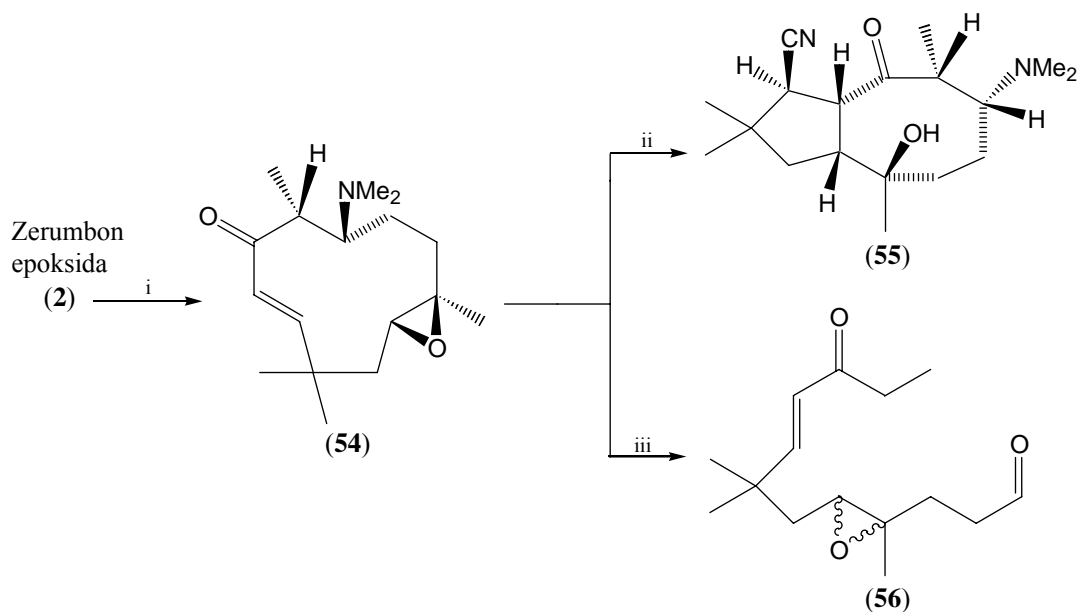
Dalam kajian terbaru yang melibatkan pengubahsuaian struktur zerumbon (**1**) kepada terbitan amina melalui beberapa tindak balas seperti tindak balas penambahan dan tindak balas Retro-Mannich, Tadashi Okamoto *et al.* telah berjaya menghasilkan beberapa terbitan, iaitu  $(2R,3R)$ - $[6E,10E]$ -3-(*N,N*-dimetilamino)-2,6,9,9-tetrametilsikloundeka-6,10-dien-1-on (**50**),  $[5E,9E]$ -2-(*N,N*-dimetilamino)-5,8,8-trimetil-11-okso-5,9-dien-1-nitril (**51**),  $[4E,8E]$ -4,7,7-trimetil-10-oksododeka-4,8-dienal (**52**) dan  $[5E,9E]$ -2-hidroksi-5,8,8-trimetil-11-oksotrideka-5,9-dienanitril (**53**) seperti yang ditunjukkan dalam **Rajah 1.7** [45].



*Reagen & Keadaan:* (i)  $\text{Me}_2\text{NH}$ , MeCN,  $0^\circ\text{C}$ , 4 hari; (ii) KCN, MeCN,  $15^\circ\text{C}$ , 6 hari; (iii) MeCN, refluks, 2 jam; (iv) KCN, MeCN,  $0^\circ\text{C}$ , 24 jam.

### Rajah 1.7: Pengubahsuaian zerumbon (1) kepada terbitan amina

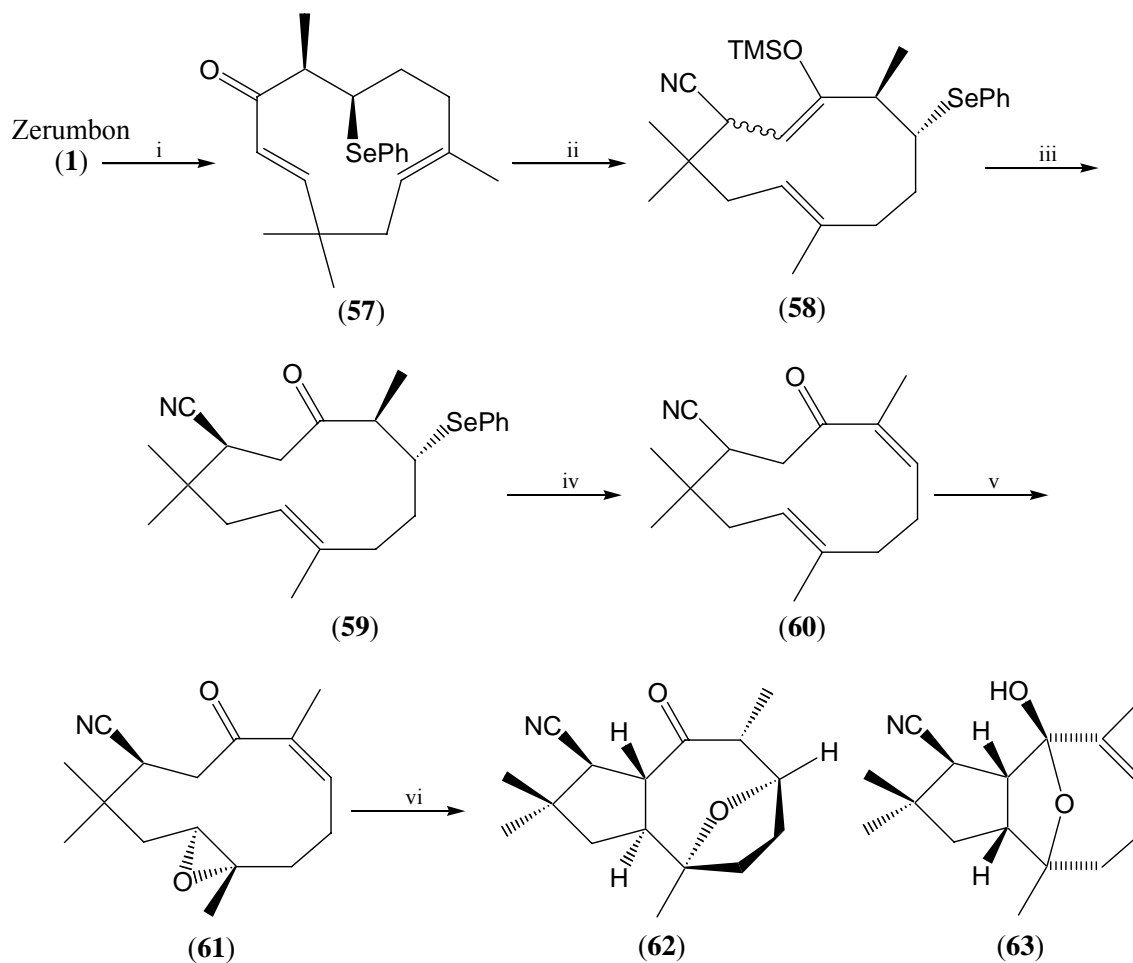
Apabila zerumbon epoksida (2) dilakukan tindak balas yang sama, berjaya menghasilkan beberapa terbitan, iaitu  $(2R,3R,6R,7R)$ -[10*E*]-3-(*N,N*-dimetilamino)-6,7-epoksi-2,6,9,9-tetrametilsikloundek-10-en-1-on (54),  $(1S,3R,4R,7R,8R,11S)$ -bisiklo[6.3.0]-11-siano-4-(*N,N*-dimetilamino)-7-hidroksi-3,7,10,10-tetrametilundeka-2-on (55) dan [8*E*]-4,5-epoksi-4,7,7-trimetil-10-oksododek-8-en-1-al (56) seperti yang ditunjukkan dalam **Rajah 1.8** [45].



*Reagen & Keadaan:* (i)  $\text{Me}_2\text{NH}$ , MeCN,  $0^\circ\text{C}$ , 4 hari; (ii) KCN, MeCN,  $15^\circ\text{C}$ , 6 hari; (iii) MeCN, refluks, 3 jam.

**Rajah 1.8:** Pengubahsuaian zerumbon epoksida (2) kepada terbitan amina

Ohe *et al.* telah melakukan tindak balas penambahan benzenaselenol dan pensiklikan zerumbon (1) dan terbitannya. Penambahan benzenaselenol kepada zerumbon (1) berlaku pada kedudukan  $\text{C}_1\text{-C}_2$  untuk memberikan [4*E*,8*E*]-2,6,6,9-tetrametil-1-fenilselenosikloundeka-4,8-dien-3-on (57). 5-Siano-2,6,6,9-tetrametil-1-fenilseleno-3-(trimetilsililoksi)sikloundeka-3,8-diena (58) diperoleh apabila sebatian (57) direfluks dengan trimetilsilil sianida dan boron trifluorida eterat. Apabila sebatian (58) ditindakbalaskan dengan hidrogen fluorida-piridina menghasilkan [8*E*]-5-siano-2,6,6,9-tetrametil-1-fenilselenosikloundeka-8-en-3-on (59). [1*Z*,8*E*]-5-Siano-2,6,6,9-tetrametilsikloundeka-1,8-dien-3-on (60) dihasilkan apabila sebatian (59) ditindakbalaskan dengan asid *m*-kloroperbenzoik (MCPBA) dalam diklorometana. Pengepoksidaan sebatian (60) menghasilkan [1*Z*]-5-siano-2,6,6,9-tetrametil-8,9-epoksisikloundeka-1-en-3-on (61) dan seterusnya menghasilkan sebatian trisiklik keton (62) dan trisiklik hemiketal (63) apabila sebatian (61) bertindak balas dengan litium heksametildisilazanida seperti ditunjukkan dalam **Rajah 1.9** [46].



*Reagen & Keadaan:* (i) benzenaselenol, TBAF, THF, 2 jam; (ii) TMSCN, BF<sub>3</sub>.OEt, refluks, 30 minit; (iii) HF-piridina, MeCN, 2 jam; (iv) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 minit; (v) MCPBA, EtOAc, 0 °C, 2 jam; (vi) LHMDS, THF, -78 °C, 24 jam.

**Rajah 1.9:** Tindak balas penambahan benzenaselenol dan pensiklikan zerumbon (1) serta terbitannya

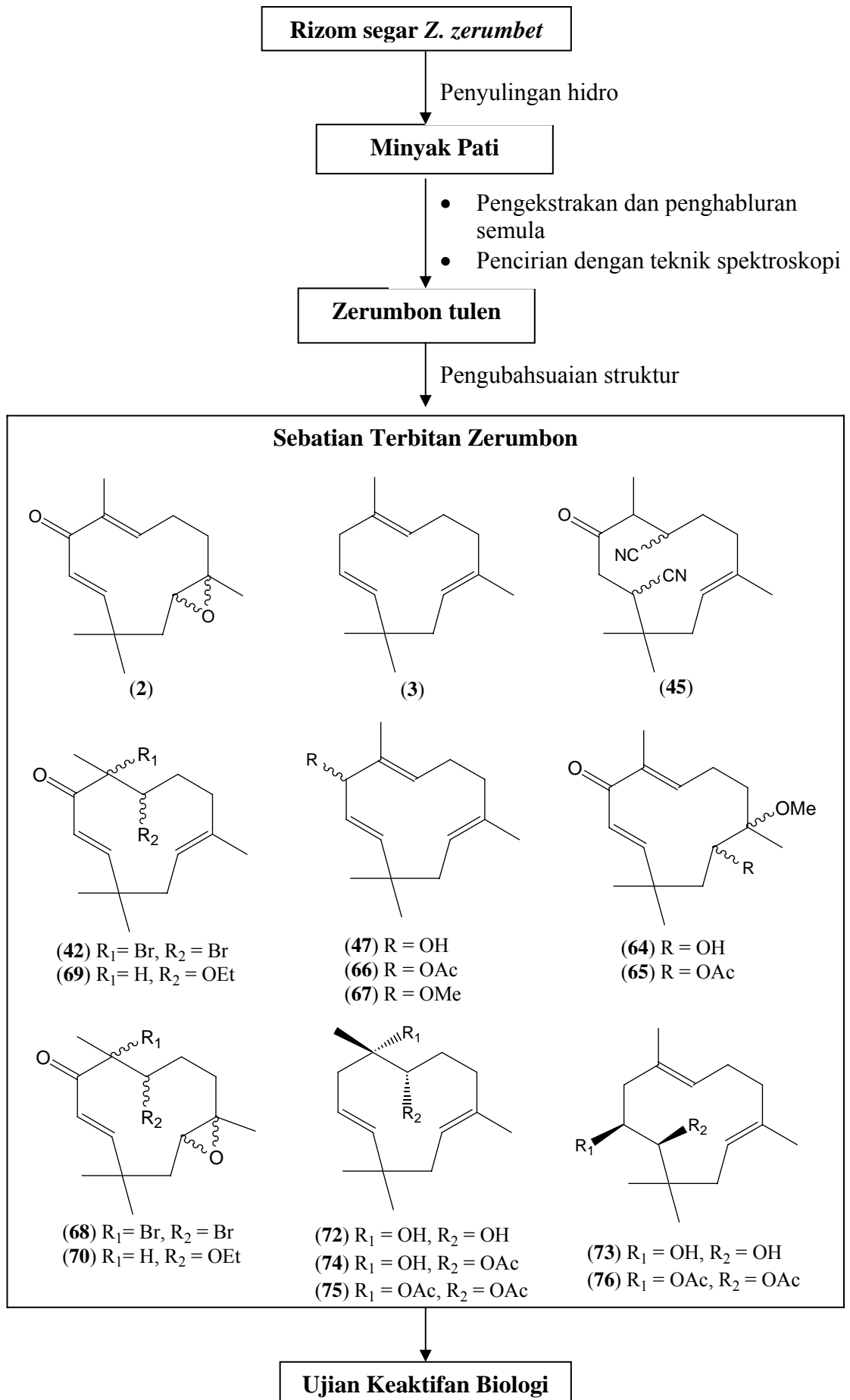
Sehingga kini, pelbagai ujian bioaktiviti telah dilakukan ke atas zerumbon (1). Nakamura *et al.* melaporkan bahawa zerumbon (1) berpotensi bertindak sebagai agen perencat kanser kulit dan usus besar [47]. Kajian yang dijalankan oleh Murakami *et al.* pula menunjukkan zerumbon (1) bertindak sebagai agen antiradang [48, 49]. Keadaan ini telah menjadi perangsang kepada ahli-ahli kimia untuk melakukan penyelidikan yang lebih terperinci dalam usaha untuk mengkomersilkan produk dalam bidang perubatan dan farmaseutikal bagi kesejahteraan kehidupan pada masa akan datang.



#### 1.4 Objektif Kajian

Kajian ini bertujuan untuk mengasingkan zerumbon (**1**) yang merupakan komponen utama dalam minyak pati spesies *Z. zerumbet*, Smith dan mengkaji tindak balas kimianya melalui pengubahsuaian struktur molekul bagi menghasilkan sebatian terbitan-terbitannya. Pengubahsuaian struktur zerumbon (**1**) dijalankan melalui tindak balas ke atas kumpulan berfungsi alkena dan juga keton yang melibatkan tindak balas penambahan dan pengepoksidaan pada ikatan ganda dua atau penurunan ke atas kumpulan karbonil kepada kumpulan hidroksil atau metilena, diikuti dengan beberapa tindak balas lain seperti pengasetilan, pemetilan, pendihidroksilan dan metanolisis. Seterusnya, sebatian-sebatian terbitan yang berjaya disintesis, dikaji keaktifan biologinya, antaranya antimikrob dan antioksidan.

## 1.5 Garis Kasar Kajian



**RUJUKAN**

1. Adam, C. D. (1985). "The Botany of Tropical Species." dalam Chetsanga, C. J. "Tropical Medicinal and Aromatic Plants." Seminar University of Zimbabwe, Harare. Commonwealth Science Council. 382.
2. Holttum, R. E. (1950). "The Zingiberaceae of The Malay Peninsular." *Gard. Bull. Sing.* **13**. 1 – 249.
3. Khaw, H. S. (1995). "Ginger Plants from the Belum Forest, Hulu Perak – A Potential Source of Natural Products." dalam: Ghazally Ismail *et al.* *Chemical Prospecting In The Malay Forest*, Pelanduk Publications (M) Sdn. Bhd. Petaling Jaya. 47 – 53.
4. Ahmad, A. R. dan Halijah, I. (1988). "Several Ginger Plants (Zingiberaceae) of Potential Value." dalam Soepardmo, E. *et al.* *Proceedings of Malaysian Traditional Medicine*. Kuala Lumpur. 159 – 164.
5. Larsen, K., Ibrahim, H., Khaw, H. S. dan Gaw, L. G. (1999). "Gingers of Peninsular Malaysia and Singapore." Kota Kinabalu: Natural History Publications (Borneo). 1 – 114.
6. Nicholson, B. E. (1969). "The Oxford Book of Food Plants." Oxford Glasgow: University Press. 134 – 135.
7. Hasnah, M. S. (1992). "Some Flavour Chemical of Zingiberaceae." *Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Malaysian International Conference on Essential Oil and Flavour Chemicals*. 68 – 72.
8. Ibrahim, H. dan Zakaria, M. (1987). "Essential Oil from Three Malaysian Zingiberaceae Spesies." *Mal. J. Sci.* **9**. 73 – 76.
9. Stone, B. C. (1974). "The Role and Goals of Tropical Botanic Gardens." Kuala Lumpur: Rimba Ilmu, Universiti Malaya. 145 – 150.

10. Lawrence, B. M. (1991). "Progress in Essential Oil: Ginger Oil." *Perf. and Flav.* **16**. 49 – 58.
11. Alisyahbana, M. Zuraina, S. dan Kuswono, E. (1994). "Finger print of Several Rhizomes Used in Jamu Gendong." Buku Abstrak, 8<sup>th</sup> Asian Symposium on Medical Plants, Spices and other Natural Products.
12. Nugroho, B. W., Schwarz, B., Wray, V. dan Proksch, P. (1996). "Insecticidal Constituents of *Zingiber cassamunar* and *Kaempferia rotunda*." *Phytochemistry*. **41**. 129 – 132.
13. Nakatani, N., Jitoe, A., Masuda, T. dan Yonemori, S. (1991). "Flavonoid Constituents of *Zingiber zerumbet* Smith." *Agric. Biol. Chem.* **55**. 455 – 460.
14. Isabelle, L. V., Patrice, F., Chantal, M., Garard, L. dan Bessiere, J. M. (1993). "Aromatic Plants of French Polynesia. 1. Constituents of the Essential Oils of Rhizomes of Three Zingiberaceae: *Zingiber zerumbet* Smith, *Hedychium coronarium* Koenig and *Etingera cevuga* Smith." *J. Essent. Oil Res.* **5**. 55 – 59.
15. Oliveros, M. B. Dan Cantoria, M. C. (1982). "Pharmacognistic Studies on *Zingiber zerumbet* (Linne) Smith and its Proposed Variety (Family Zingiberaceae)." *Int. J. Crude Drug Res.* **20**. 141 – 153.
16. Burkill, I. H. (1966). "A Dictionary of the Economic Products of the Malay Peninsula." Vol II (I – Z). 2<sup>nd</sup> ed. Ministry of Agriculture & Cooperative, Kuala Lumpur. 2345 – 2346.
17. Ibrahim, H. dan Zakaria, M. (1986). "Phytochemical Screening of Some Malaysian Species of Zingiberaceae." *Mal. J. Sci.* 125 – 128.

18. Matthes, H. W. D., Luu, B. dan Ourisson, G. (1980). "Cytotoxic Components Of *Zingiber zerumbet*, *Curcuma zedoaria* and *C. domestica*." *Phytochemistry*. **19**. 2643 – 2650.
19. Masuda, T., Jitoe, A., Kato, S. dan Nakatani, N. (1991). "Acetylated Flavonol Glycosides from *Zingiber zerumbet*." *Phytochemistry*. **30**. 2391 – 2392.
20. Jang, D. S., Han, A. R., Park, G., Jhon, G. J. dan Seo, E. K. (2004). "Flavonoids and Aromatic Compounds from the Rhizomes of *Zingiber zerumbet*." *Arch. of Pharm. Res.* **27**. 386 – 389.
21. Takahashi, S. (1988). "Jamu." Hidakawa Shupponsha, Tokyo. 11 – 15.
22. Oliveros, M. B. Dan Cantoria, M. C. (1982). "Pharmacognostical Studies on *Zingiber zerumbet* (L.) Sm. and its Proposed Variety (Family Zingiberaceae)." *The Phil. J. Sci.* 99 – 123.
23. Vimala, S., Norhanom, A. W. Dan Yadav, M. (1999). "Anti-tumour Promoter Activity in Malaysian Ginger Rhizobia Used in Traditional Medicine." *Bri. J. Cancer*. **80**. 110 – 116.
24. Damodaran, N. P. dan Dev, S. (1968). "Sesquiterpenoids From The Essential Oil of *Zingiber Zerumbet* Smith." *Tetrahedron*. **24**. 4113 – 4122.
25. Dev, S. (1960). "Studies in Sesquiterpenes – XVI: Zerumbone, a Monocyclic Sesquiterpene Ketone." *Tetrahedron*. **8**. 171 – 180.
26. Damodaran, N. P. dan Dev, S. (1965). "Stereochemistry of Zerumbone." *Tetrahedron Lett.* 1977 – 1981.
27. Hasnah, M. S., Azura, I., Dian, M. dan Ahmad, A. R. (1991). "Kandungan Kimia Beberapa Spesies Zingiberaceae." Seminar Kebangsaan IRPA: Sektor Strategik." 1 – 8.

28. Hasnah, M. S. (1994). "Study on the Terpenoids of *Zingiber Ottensii*." *Planta Med.* **60**. 497.
29. Hasnah, M. S. dan Aziz, B. N. (1994). "Essential Oil of *Zingiber Ottensii* Valetton." *J. Essent. Oil Res.* **6**. 635 – 636.
30. Kurnia, F., Takeshi, K., Akiko, I. Dan Ushio, S. (1988). "Terpenoids From *Curcuma Heyneana*." *Phytochemistry.* **27**. 3887 – 3891.
31. Kishore, N. dan Dwivedi, S. (1992). "Zerumbone: A Potential Fungitoxic agent isolated from *Zingiber cassumunar* Roxb." *Mycopathologia.* **120**. 155 – 159.
32. Ibrahim, J., Mohd Salleh, M. Y., Chin, C. B., Chen, L. L. dan Sim, N. L. (2003). "Antifungal Activity of the Essential Oils of Nine Zingiberaceae Spesies." *Pharm. Biol.* **41**. 392 – 397.
33. Usia, T., Iwata, H., Hiratsuka, A., Watabe, T., Kadota. S. dan Tezuka, Y. (2004). "Sesquiterpenes and Flavonol Glycosides from *Zingiber aromaticum* and Their CYP3A4 and CYP2D6 Inhibitory Activities." *J. Nat. Prod.* **67**. 1079 – 1083.
34. Dai, J.R., Cardellina, J. H., Mc Mahon, J. B. dan Boyd, M. R. (1997). "Zerumbone, an HIV-Inhibitory and Cytotoxic Sesquiterpene of *Zingiber aromaticum* and *Zingiber zerumbet*." *Nat. Prod. Lett.* **10**. 115 – 118.
35. Phan, M.G., Van, N.H. dan Phan, T.S. (1998). "Sesquiterpenoids from the Rhizomes of *Curcuma zedoaria* (Berg.) Roscoe of Vietnam." *Tap Chi Hoa Hoc.* **36**. 70 – 73.
36. Pedro, M. A. dan Rita, G. N. (1997). "Volatile Constituents of the Rhizomes of *Aframomum alboviolaceum* (Ridley) K. Schum. From Guinea-Bissau." *Flav. Frag. J.* **12**. 79 – 83.

37. Conserva, L. M., Palmeira, S. F., Fabyanne, S. M., Vanessa, L. A. dan Fernando, M. O. (2004). "Neutral Components from Hexane Extracts of *Croton Sellowii*." *Flav. Frag. J.* **19**. 69 – 71.
38. Kodama, M., Shiobara, Y., Sumitomo, H., Mitani, K. dan Ueno, K. (1987). "Synthesis of Macrocylic Terpenoids by Intramolecular Cyclization. XI. Total Synthesis of Zerumbone." *Chem. Pharm. Bull.* **35**. 4039 – 4042.
39. Shirahama, H., Chhabra, B. R. dan Matsumoto, T. (1981). "Conversion of Humulene to Zerumbone." *Chem. Lett.* **6**. 717 – 718.
40. Kitayama, T., Okamoto, T., Hill, R. K., Kawai, Y., Takahashi, S., Yonemori, S., Yamamoto, Y., Uemura, S., Ohe, K. dan Sawada, S. (1999). "Chemistry of Zerumbone. 1. Simplified Isolation, Conjugate Addition Reactions and a Unique Ring Contracting Transannular Reaction of Its Dibromide." *J. Org. Chem.* **64**. 2667 – 2672.
41. Kitayama, T., Kaneyoshi, Y., Ryutaro, U., Masahiro, T., Yasushi, K., Seiji, S., Tadashi, O. dan Richard, K. H. (2001). "Chemistry of Zerumbone. 2. Regulation of Ring Bond Cleavage and Unique Antibacterial Activities of Zerumbone Derivatives." *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **65**. 2193 – 2199.
42. Yamamoto, K., Kitayama, T., Minagawa, S., Watanabe, T., Seiji, S., Tadashi, O. dan Ryutaro, U. "Antibacterial Agents that Inhibit Histidine Protein Kinase YycG of *Bacillus subtilis*." *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **65**. 2306 – 2310.
43. Kitayama, T., Iwabuchi, R., Minagawa, S., Shiomi, F., Cappiello, J. dan Utsumi, R. (2004). "Unprecedented Olefin-Dependent Histidine-Kinase Inhibitory of Zerumbone Ring-Opening Material." *Bioorganic & Med. Chem. Letts.* **14**. 5943 – 5946.

44. Takashi, K., Tomomi, M., Yasushi, K., Richard, K. H., Masahiro, T., Seiji, S. dan Tadashi, O. (2001). "The Chemistry of Zerumbone. Part 3: Stereospecific Creation of Five Stereogenic Centers by Double Sharpless Oxidation." *Tetrahedron: Asymmetry*. **12**. 2805 – 2810.
45. Takashi, K., Taketo, Y., Yasushi, K., Richard, K. H., Masanori, M., Sharpless, K. B. dan Fokin, V. V. (2003). "The Chemistry of Zerumbone. Part 5: Structural Transformation of the Dimethylamine Derivatives." *Tetrahedron*. **59**. 4857 – 4866.
46. Kouichi, O., Koji, M., Yanagi, S. I., Tanaka, T., Seiji, S. dan Sakae, U. (2000). "Selective Conjugate Addition to Zerumbone and Transannular Cyclization of Its Derivatives." *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. 3627 – 3634.
47. Yoshimasa, N., Chiho, Y., Akira, M., Hajime, O., Toshihiko, O. dan Koji, U. (2004). "Zerumbone, A Tropical Ginger Sesquiterpene, Activates Phase II Drug Metabolizing Enzymes." *Fed. Euro. Biochem. Soc. Lett.* **572**. 245 – 250.
48. Murakami, A., Yoshimasa, N., Hajime, O., Takashi, K., Junji, T. dan Suratwadee, J. (2002). "Zerumbone, A Southeast Asian Ginger Sesquiterpene, Markedly Suppresses Free Radical Generation, Proinflammatory Protein Production And Cancer Cell Proliferation Accompanied By Apoptosis: The  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Carbonyl Group Is A Prerequisite." *Carcinogenesis*. **23**. 795 – 802.
49. Murakami, A., Masaaki, M. dan Hajime, O. (2004). "Zerumbone, An Anti-inflammatory phytochemical, induces Expression of Proinflammatory Cytokine Genes In Human Colon Adenocarcinoma Cell Lines." *BioFactors*. **21**. 95 – 101.



50. Habib, F., Nasser, I., Maryam, C. dan Abbas, A. .J. (2002). "Reactions of Epoxides and Episulfides with Electrophilic Halogens." *Tetrahedron*. **58**. 7037 – 7042.
51. Urones, J. G., Basabe, P., Marcos, I. S., Gonzalez, J. L., Jimenez, V., Sexmero, M.J. dan Lithgow, A. M. (1992). "Ambergis Compounds from Labdanolic Acid." *Tetrahedron*. **48**. 9991 – 9998.
52. Takashi, K., Tomomi, M., Ryuhei, N., Tadashi, O., Seiji, S. dan Richard, K. H. (2002). "The Chemistry of Zerumbone IV: Asymmetric synthesis of Zerumbol." *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*. **17**. 75 – 79.
53. Steglich, W. Dan Hoefle, G. (1969). "Acetylation of 1-methylcyclohexanol – DMAP as catalyst." *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**. 981 – 986.
54. Brunel, F. M., Taylor, K. G. dan Spatola, A. F. (2003). "Synthesis of Permethylated  $\alpha$ -D-Mannosylacetic Acid, A New Type of Bioconjugate." *Tetrahedron Lett.* **44**. 1287 – 1289.
55. Xiaogen, Y. Dan Max, L. D. (1992). "Hydrolysis and Reversible Isomerization of Humulene Epoxides II and III." *J. Org. Chem.* **57**. 4717 – 4722.
56. Banarjee, A. K., Alvarev, J. G., Magaly, S. dan Maria, C. C. (1986). "The Clemmensen Reduction of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Ketones." *Tetrahedron*. **42**. 6615 – 6620.
57. Ramaswami, S. K. dan Bhattacharyya, S. C. (1962). "Isolation of Humulene Monoxide and Humulene Dioxide." *Tetrahedron*. **18**. 575 – 579.
58. William, G. D., James, P. H. dan Vietmeyer, N. D. (1974). "Acid-Catalyzed Rearrangements of Humulene." *J. Org. Chem.* **40**. 479 – 484.

59. Hartmuth, C. K., Nieuwenhze, M. S. V. dan Sharpless, K. B. (1994). "Catalytic Asymmetric Dihydroxylation." *Chem. Rev.* **94**. 2495.
60. Namikawa, M., Murae, T. dan Takahashi, T. (1978). "Acid-Catalyzed Cyclization of 6,7-Epoxyhumula-2,9-diene. Formation of 5,9-Dihydroxy-4,8,11,11-tetramethyltricyclo[6.3.0.0]undecane." *Chem. Lett.* **4**. 391 – 394.
61. Kikuzaki, H. dan Nakatani, N. (1993). "Antioxidant Effects of Some Ginger Constituents." *J. Food Sci.* **58**. 1407 – 1410.
62. Osawa, T. dan Namiki, M. (1981). "A Novel Type of Antioxidant Isolated from Leaf Wax of *Eucaliptus* Leaves." *Agric. Biol. Chem.* **45**. 735 – 739.