

SINTESIS SENYAWA ANTARA BENTUK ALKOHOL UNTUK TURUNAN ANTIBIOTIK C-9154 DARI MINYAK KULIT LAWANG

¹Healthy Kainama, ²Hardjono Sastrohamidjojo, ²Jumina
¹Departement of Chemistry-FKIP, Pattimura University Ambon
Hp. 081328068132

²Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences,
Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta.

Diterima 7 Nopember 2010/Disetujui 1 Desember 2010

ABSTRACT

It has been done the synthesis of piperonil alcohol and Vanilil alcohol as precursor in derivative of C-9154 antibiotic from cullilawan oil. Safrole and eugenol is aim components was isolated from cullilawan oil with strong base NaOH. The synthesis was started by isomerisation of safrole with KOH in ethanol at reflux for 8 hours, then oxidation of isosafrole with KMnO₄ using Tween 80 as the catalist in acid at 30°C for 15 minutes to give piperonal. The further experimental stages were reduction of piperonal with NaBH₄ afforded piperonil alcohol in 90% yield. Isomerisation of eugenol in KOH-ethanol for 8 hours at 180°C and further with acetylation of isoeugenol for protection of hydroxi group. Oxidation of isoeugenyl acetate use KMnO₄ and polysorbic 80 as catalist in acid then hydrolisis in 69,4% vanilin. Reduction of vanilin by NaBH₄ to give 85% vanilin alcohol. The purity of the products was determined using GC, whereas their structures were elucidated using FTIR, ¹HNMR and MS.

Keywords: *Cullilawan Oil, Piperonil Alcohol, Vanilil Alcohol*

ABSTRAK

Telah dilakukan sintesis senyawa piperonil alkohol dan vanilin alkohol sebagai senyawa antara untuk sintesis turunan antibiotik C-9154 dari minyak kulit lawang. Safrol dan eugenol merupakan komponen utama diisolasi dari minyak kulit lawang menggunakan basa kuat NaOH. Sintesis diawali dengan reaksi isomerisasi safrol menggunakan KOH dalam etanol yang direfluks selama 8 jam, kemudian dilanjutkan dengan oksidasi isosafrol menggunakan KMnO₄ dan polisorbate 80 sebagai katalis dalam suasana asam pada suhu 30°C selama 15 menit menghasilkan piperonal. Tahap reaksi selanjutnya adalah reduksi piperonal dengan NaBH₄ menghasilkan 90 % piperonil alkohol. Isomerisasi eugenol dilakukan dalam sistem KOH-etanol selama 8 jam pada suhu 180°C dilanjutkan dengan asetilasi isoeugenol sebagai langkah proteksi gugus hidroksil. Oksidasi isoeugenil asetat menggunakan KMnO₄ dan katalis polisorbate 80 dalam suasana asam dilanjutkan dengan hidrolisis menghasilkan 69,4% vanilin. Reduksi vanilin dengan NaBH₄ menghasilkan 85% vanilin alkohol. Kemurnian produk ditentukan dengan GC dan elusidasi struktur menggunakan FTIR, ¹H-NMR dan MS.

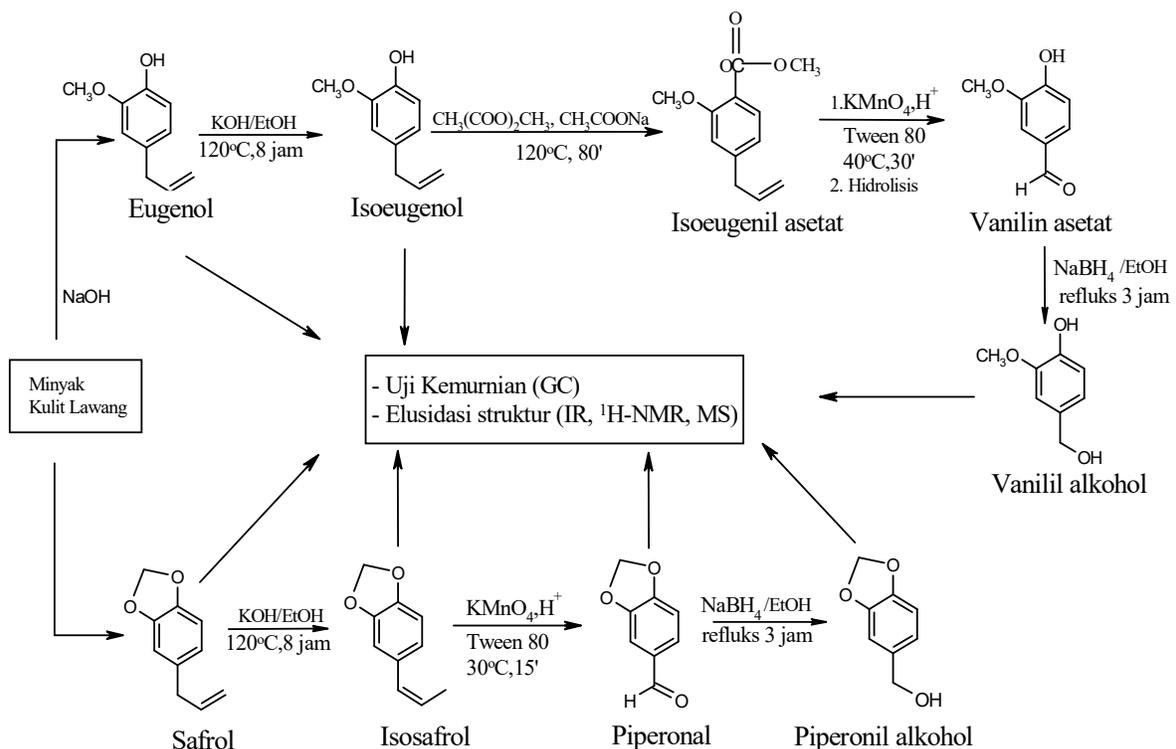
Kata Kunci: *Piperonil Alkohol, Turunan Antibiotik C-9154, Safrol, Eugenol*

PENDAHULUAN

Indonesia terkenal kaya akan jenis tumbuhan penghasil minyak atsiri. Salah satu diantaranya adalah minyak kulit lawang yang dapat diperoleh melalui destilasi uap kulit kayu lawang. Tanaman lawang (*Cinnamomum cullilawan*, Blume) banyak terdapat di Kepulauan Maluku dan Papua (Guenther, 1950; Ketaren, 1985). Penggunaan minyak kulit lawang masih terbatas sebagai minyak gosok untuk menghilangkan rasa nyeri otot. Minyak kulit lawang mengandung komponen safrol (30-40%) (Kainama, 2003; Sastrohamidjojo, 2004; Sohilait, 2005).

Antibiotik C-9154 pertama kali diisolasi dari *streptomyces Ishigakiensis*, memiliki aktivitas antimikroba yang cukup tinggi dengan nilai konsentrasi hambat minimum 10-100 µg/mL, tetapi

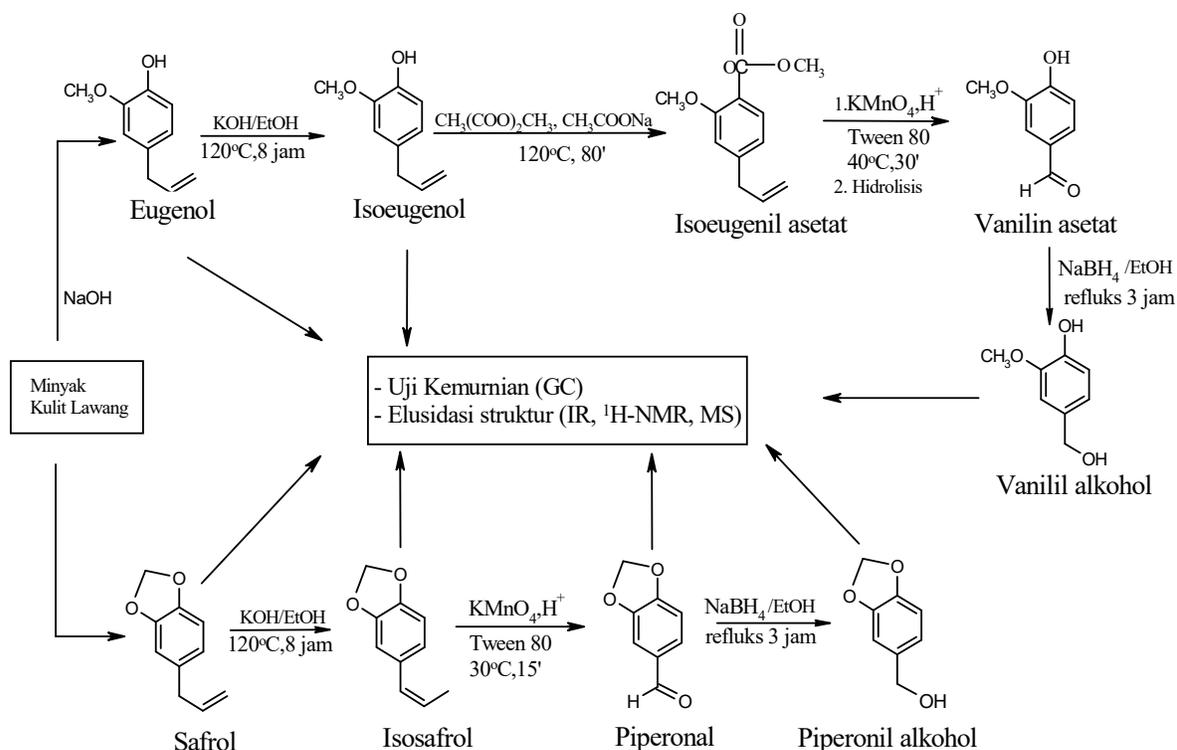
rendemen proses fermentasi yang diperoleh masih sangat rendah yaitu 0,02% (Hasegawa,1975). Oleh karena itu perlu dilakukan sintesis turunan antibiotik C-9154 yang diharapkan memiliki aktivitas dan rendemen hasil yang tinggi. Mikroba yang resistan terhadap antibiotik merupakan masalah bagi dunia kesehatan karena adanya peningkatan resiko resistan bakteri dan resistannya gen manusia dan binatang (Amin & Akova,2004) *Tingkat kekebalan bakteri terhadap antibiotik semakin meningkat dan berbagai jenis bakteri menjadi kebal karena dapat memproduksi enzim Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) yang melumpuhkan kerja berbagai jenis antibiotik.* Selanjut-nya, bakteri yang kebal itu dengan cepat berkembang biak dan menghasilkan koloni baru dan dengan cara demikian bakteri sulit dilumpuhkan (Lukasova & Sustackova, 2003).



Gambar 1. Skema Sintesis Piperonil alkohol dan Vanilil alkohol

Salah satu jalur yang dapat ditempuh untuk sintesis antibiotik adalah pemanfaatan safrol dan eugenol yang diisolasi dari minyak kulit lawang. Berdasarkan strukturnya yang mengandung cincin benzena dan gugus allil maka safrol dan eugenol kemungkinan dapat digunakan untuk sintesis antibiotik C-9154. Antibiotik C-9154 menunjukkan aktivitas biologis berspektrum luas dan dapat menghambat pertumbuhan mikroba dengan konsentrasi hambat minimum (KHM) terendah (10 mcg/mL) untuk *Proteus mirabilis* IFO 3849 dan MIC tertinggi (lebih dari 100 mcg/mL) untuk 13 macam mikroba percobaan termasuk *Escherichia coli* NIHJ, *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3080, *Salmonella enteridis* IFO 3313, *Mycobacterium sp*, ATCC 607 dan *Penicillium crysogenum* IFO 4626. Toksisitas akut intraperitoneal untuk tikus dari antibiotik C-9154 adalah LD_{50} 75mg/kg.

Dari asumsi di atas maka safrol yang mempunyai gugus alil dapat dikonversi menjadi piperonil alkohol dan vanilin alkohol seperti pada Gambar 2.



Gambar 2. Skema Sintesis Piperonil alkohol dan Vanilil alkohol

METODE PENELITIAN

Bahan-bahan:

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah: minyak kulit lawang diperoleh dari destilasi uap kulit kayu lawang, NaOH, p.a.(E. Merck), KOH, p.a.(E. Merck), HCl, p.a.(E. Merck), Na_2SO_4 anhidrous, p.a. (E. Merck), maleat anhidrid, p.a.(E. Merck), p-toluena sulfonat, p.a.(E. Merck), asam asetat, p.a. (E. Merck), dikolorometana, p.a.(E. Merck), dietil eter, p.a.(E. Merck), asam sulfat, p.a.(E. Merck), polisorbitat (Tween 80) (Brataco), p.a.(E. Merck) NaBH_4 , p.a.(E. Merck), Natrium bisulfit, p.a. (E. Merck).

Alat-Alat:

Alat-alat yang digunakan antara lain:

1. Alat-alat untuk melakukan reaksi, pemisahan dan pemurnian yaitu seperangkat alat destilasi fraksinasi pengurangan tekanan, seperangkat alat refluks, corong pisah, pengaduk magnet,

pemanas listrik, seperangkat alat kromatografi lapisan tipis, lampu UV 254, evaporator Buchi dan alat-alat gelas Laboratorium.

2. Alat-alat untuk mengkaraktisasi hasil reaksi yaitu alat penentu titik lebur elektrothermal 9100, kromatografi gas (GC, Hewlett Packard 5890 Series II), Spektrofotometer infra merah (IR Shimadzu FTIR-8201 PC), Spektrofotometer $^1\text{H-NMR}$ (JEOL-JNM MY 60), spektrofotometer massa (GC-MS Shimadzu QP-5000).

Prosedur Kerja

Isolasi safrol

Sebanyak 300 g minyak kulit lawang dimasukkan ke dalam erlenmeyer ukuran 2 L dan ditambah 50 g NaOH dalam 300 mL air. Campuran diaduk kuat hingga terbentuk dua lapisan. Lapisan atas dipisahkan dari lapisan bawah. Lapisan bawah ditambah 40 mL NaOH 10%, diekstrak dua kali dengan 100 mL petroleum eter, kemudian dicuci dengan air hingga netral dan dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous. Petroleum eter dipisahkan dengan evaporator kemudian dilakukan destilasi pengurangan tekanan. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

Isomerisasi safrol menjadi isosafrol

Ke dalam labu leher tiga ukuran 500 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, termometer, pendingin bola dan tabung yang berisi silika gel biru dimasukkan 71,56 g (0,44 mol) safrol, 200 mL etanol dan 50 g (0,89 mol) KOH. Campuran direfluks pada suhu 120°C selama 8 jam, dinginkan dan ditambah 250 mL air. Hasil dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dietil eter dipisahkan dengan evaporator. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$.

Oksidasi isosafrol dengan KMnO_4 dan katalis Tween 80

Ke dalam labu alas bulat 250 mL, dimasukkan 2,97 (0,02 mol) isosafrol, 100 mL aquades, 2 mL asam asetat glasial, 15 mL larutan H_2SO_4 50%, 0,1 g Tween 80 dan 100 mL diklorometana. Selanjutnya 9,79 g (0,062 mol) padatan KMnO_4 ditambahkan dengan kecepatan sekitar 0,5 g setiap menit, suhu dipertahankan di bawah 30°C dengan menempatkan labu dalam penangas es.

Setelah semua KMnO_4 ditambahkan, labu dipanaskan perlahan-lahan pada suhu 40°C sampai semua warna ungu KMnO_4 tidak tampak (15 menit). Kemudian larutan didinginkan dalam penangas es selama beberapa menit. Endapan MnO_2 direduksi sehingga menjadi ion Mn^{2+} yang larut dalam lapisan air dengan menambahkan 3 g natrium bisulfit sedikit demi sedikit sambil di aduk. Kemudian larutan dituangkan ke dalam corong pisah dan kedua lapisan dipisahkan. Lapisan air (lapisan atas) diekstrak dengan diklorometana (2 x 30 mL). Semua lapisan organik digabung, kemudian dicuci dengan 2 x 30 mL air. Lapisan organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous, disaring dan dievaporasi dengan dengan evaporator Buchi. Ke dalam residu hasil evaporasi ditambahkan larutan NaOH 20% dan campuran diaduk selama 30 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan diklorometana, dicuci dengan aquades, dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dievaporasi kembali. Rekristalisasi dilakukan menggunakan pelarut metanol. Hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan FTIR dan $^1\text{H-NMR}$.

Sintesis Piperonil Alkohol

Piperonal sebanyak 1 g (7,34 mmol) dilarutkan dengan 4 mL etanol. Ke dalam larutan tersebut kemudian ditambahkan 0,48 g NaBH_4 (12,4 mmol). Campuran direfluks selama 3 jam atau sampai noda piperonal pada kromatografi lapisan tipis hilang. Etanol dievaporasi kemudian ke dalam residu ditambahkan 20 mL aquades dan diaduk selama 15 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan 3 x 20 mL diklorometana. Lapisan organik (bawah) digabungkan, dicuci dengan 3 x 20 aquades

(sampai netral) dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous, disaring dan dievaporasi. Kemurnian hasil diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

Isomerisasi eugenol menjadi isoeugenol

Ke dalam labu leher tiga ukuran 500 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, termometer, pendingin bola dan tabung yang berisi silika gel biru dimasukkan 72,16 g (0,44 mol) eugenol, 200 mL etanol dan 50 g (0,89 mol) KOH. Campuran direfluks pada suhu 120°C selama 8 jam, dinginkan dan ditambah 250 mL air. Hasil dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dietil eter dipisahkan dengan evaporator. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

Isomerisasi safrol menjadi isosafrol

Ke dalam labu leher tiga ukuran 500 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, termometer, pendingin bola dan tabung yang berisi silika gel biru dimasukkan 71,56 g (0,44 mol) safrol, 200 mL etanol dan 50 g (0,89 mol) KOH. Campuran direfluks pada suhu 120°C selama 8 jam, dinginkan dan ditambah 250 mL air. Hasil dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dietil eter dipisahkan dengan evaporator. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

Esterifikasi Isoeugenol dengan Asetat Anhidrid

Ke dalam labu alas bulat ukuran 250 mL dimasukkan 33,33g (0,33 mol) asetat anhidrid dan natrium asetat anhidrous 13,38g (0,16 mol) isoeugenol. Campuran direfluks pada suhu 130°C selama 90 menit selanjutnya didinginkan dan ditambah 10 mL air sambil diaduk selama 90 menit untuk menguraikan kelebihan asam asetat anhidrid kemudian ditambah 5 mL larutan bikarbonat jenuh. Diadakan ekstraksi 3 x 20 mL dietil eter sampai terjadi 2 lapisan kemudian dipisahkan. Lapisan eter dicuci dengan air hingga netral. Lapisan atas dipisahkan dan dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrous dan disaring. Pelarut diuapkan dan kemurnian diuji dengan GC dan elusidasi struktur dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

Oksidasi Isoeugenol – Hidrolisis Isoeugenil asetat

Ke dalam labu alas bulat 250 mL, dimasukkan 3,28 (0,02 mol) isoeugenol, 100 mL aquades, 2 mL asam asetat glasial, 15 mL larutan H_2SO_4 50%, 100 mg Tween 80 dan 100 mL diklorometana. Selanjutnya 9,79 g (0,062 mol) padatan KMnO_4 ditambahkan sekitar 500 mg setiap menit, suhu dipertahankan di bawah 30°C dengan menempatkan labu dalam penangas es. Setelah semua KMnO_4 ditambahkan, labu dipanaskan perlahan-lahan pada suhu 40°C sampai semua warna ungu KMnO_4 tidak tampak (15 menit). Kemudian larutan didinginkan dalam penangas es selama beberapa menit. Endapan MnO_2 direduksi sehingga menjadi ion Mn^{2+} yang larut dalam lapisan air dengan menambahkan 3 g natrium bisulfit sedikit demi sedikit sambil di aduk. Kemudian larutan dituangkan ke dalam corong pisah dan kedua lapisan dipisahkan. Lapisan air (lapisan atas) diekstrak dengan diklorometana (2 x 30 mL). Semua lapisan organik digabung, kemudian dicuci dengan 2 x 30 mL air. Lapisan organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous, disaring dan dievaporasi dengan dengan evaporator Buchi. Ke dalam residu hasil evaporasi ditambahkan larutan NaOH 20% dan campuran diaduk selama 30 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan diklorometana, dicuci dengan aquades, dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dievaporasi kembali. Rekristalisasi dilakukan menggunakan pelarut metanol. Hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan GC, FTIR dan $^1\text{H-NMR}$.

Hidrolisis dilakukan dengan menambahkan 9g KOH yang telah dicampur 90 mL etanol ke dalam labu leher tiga ukuran 100 mL yang telah dilengkapi pendingin bola, tabung berisi silika gel biru. Campuran kemudian dipanaskan dengan penangas air selama 50 menit. Campuran didinginkan dan diekstraksi 3 x 50 mL dietil eter. Larutan kemudian ditambahkan 50 mL larutan (35%) natrium bisulfit

dan diaduk selama 2 jam. Bahan yang tidak bereaksi dihilangkan dengan cara ekstraksi 3 x 50 mL dietileter). Lapisan air yang mengandung vanilin bisulfit diurai dengan 12 mL asam sulfat pekat dalam lemari asam tetes demi tetes sambil diaduk perlahan lahan hingga suhu 50°C selama 20 menit. Setelah dingin, campuran diekstraksi 3 x 50 mL eter. Lapisan eter dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrous. Eter kemudian dihilangkan, hasil yang diperoleh diekstraksi dengan sikloheksana mendidih dan penghilangan warna dilakukan dengan menambahkan karbon aktif, disaring dan dibiarkan hingga vanilin mengkristal. Vanilin yang telah mengkristal kemudian dipisahkan dari larutan dengan penyaring Buchner melalui vakum air. Titik lebur ditentukan dan hasil yang diperoleh dianalisis kemurniannya dengan GC dan elusidasi struktur dengan FTIR dan ¹H-NMR dan MS.

Reduksi Vanilin dengan NaBH₄

Vanilin sebanyak 0,81 g (6,66 mmol) dilarutkan dengan 4 mL etanol. Ke dalam larutan tersebut kemudian ditambahkan 0,48 g NaBH₄ (12,4 mmol). Campuran direfluks selama 3 jam atau sampai noda vanilin pada kromatografi lapisan tipis hilang. Etanol dievaporasi kemudian ke dalam residu ditambahkan 20 mL aquades dan diaduk selama 15 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan 3 x 20 mL diklorometana. Lapisan organik (bawah) digabungkan, dicuci dengan 3 x 20 aquades (sampai netral) dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous, disaring dan dievaporasi. Kemurnian hasil diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, ¹H-NMR dan MS.

Reduksi piperonal dengan NaBH₄

Piperonal sebanyak 2,37g (19,8 mmol) dilarutkan dengan 4 mL etanol. Ke dalam larutan tersebut kemudian ditambahkan 1,44 g NaBH₄ (37,2 mmol). Campuran direfluks selama 3 jam atau sampai noda piperonal pada kromatografi lapisan tipis hilang. Etanol dievaporasi kemudian ke dalam residu ditambahkan 20 mL aquades dan diaduk selama 15 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan 3 x 20 mL diklorometana. Lapisan organik (bawah) digabungkan, dicuci dengan 3 x 20 aquades (sampai netral) dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous, disaring dan dievaporasi. Kemurnian hasil diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, ¹H-NMR dan MS.

HASIL PENELITIAN

Isolasi safrol dari minyak kulit lawang Perdagangan

Sebelum dilakukan isolasi safrol dari minyak kulit lawang perdagangan terlebih dahulu dilakukan isolasi eugenol dengan cara menambahkan basa ke dalamnya. Eugenol merupakan suatu asam, jika kedalamnya ditambahkan basa akan menghasilkan garam. Pada penelitian ini digunakan NaOH untuk membentuk garam Na-eugenolat yang larut dalam air, sehingga eugenol terpisah dari komponen organik yang lain. Lapisan organik yang tidak bereaksi dengan NaOH kemudian dicuci dengan air hingga pH netral dan dilakukan destilasi pengurangan tekanan pada suhu 120°C/15 mmHg, diperoleh safrol sebagai fraksi III sebanyak 136,61 g (22,7%). Sifat-sifat dari safrol yang dihasilkan adalah: berbentuk cairan bening, berbau harum, tidak larut dalam air tetapi larut dalam etanol, kloroform dan eter serta memiliki berat jenis 1,10.

Hasil karakterisasi:

Spektrum IR (cm⁻¹): 3000 – 2800; 1442,7; 1639,4; 1608,5; 1247,9; 1041,5; 808,1. Spektrum ¹H-NMR (ppm): δ = 3,2 (*d*, -CH₂-), δ = 5,0 (*d*, =CH₂), δ = 5,5 – 6,2 (*m*, =CH-), δ = 5,9 (*s*, -O-CH₂-O), δ = 6,8 (*m*, 3H Ar). Spektrum MS (m/z): 39, 51, 77, 91, 104, 119, 131, 135, dan 162 (puncak dasar) [C₁₀H₁₀O₂]⁺.

Reaksi Isomerisasi Safrol

Isomerisasi safrol dalam sistem KOH-etanol dapat dilakukan pada suhu refluks selama 8 jam dan diperoleh 51,84 g isosafrol (75,9%) sebagai cairan kuning muda kental, bau harum dengan

indeks bias $n_D^{20} = 1,528$ dan kemurnian 100 %. Pada kromatografi gas tampak dua puncak, puncak 1 waktu retensi 8,393 menit adalah *cis* isosafrol dan puncak 2 dengan waktu retensi 8,888 menit adalah *trans* isosafrol. Isomer *trans* lebih stabil sehingga dan lebih dominan dibandingkan *cis* isosafrol. Spektrum IR dan $^1\text{H-NMR}$ telah dibuktikan sesuai dengan literatur (Sastrohamidjojo,2004;; Bacca *et al*,1962).

Hasil karakterisasi:

Spektrum IR (cm^{-1}): 3000–2800; 2854,5; 1608,5; 1490,9; 1247,9–1091,6; 1446,6; 962,4.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ – 60 MHz (ppm): $\delta = 1,8$ (d, $-\text{CH}_2$), $\delta = 5,9$ (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), $\delta = 6,35$ (d, $-\text{CH}=\text{}$), $\delta = 6,67 - 6,85$ (d, H–Ar).

Reaksi Oksidasi Isosafrol dengan KMnO_4 dan Katalis Tween80

Reaksi antara isosafrol dan kalium permanganat dengan adanya asam sulfat pada temperatur 40°C selama 15 menit menghasilkan piperonal 94 % sebagai kristal putih dan berbau harum. Reaksi ini dibantu katalis transfer fasa yaitu polisorbate 80 yang memindahkan ion MnO_4^- dari fasa air ke fasa organik, sehingga isosafrol dan ion permanganat dapat berinteraksi. Temperatur selama penambahan kalium permanganat yang dipertahankan dibawah 30°C diperlukan untuk mencegah terjadinya oksidasi lebih lanjut menjadi asam karboksilat yang tidak diharapkan. Kondisi dimana terjadinya oksidasi lanjut tak dapat dihindari sehingga sebagian piperonal berubah menjadi asam piperonat. Penambahan basa (NaOH atau KOH) perlu dilakukan untuk mengubah asam piperonat menjadi garam natrium/kalium piperonal yang larut dalam air, sehingga piperonal yang diperoleh lebih murni.

Spektrum IR dan $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan kesesuaian dengan spektrum piperonal dari literatur (Sastrohamidjojo,2004) maka disimpulkan bahwa senyawa ini merupakan produk oksidasi isosafrol.

Spektrum IR (cm^{-1}): 3000 – 2800; 1604,7; 1488,9; 1357,8; 2781,2; 2711,7; 1689; 1249; 1099,3; 1037; 962,4. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ - 60 MHz (ppm); $\delta = 5,90$ (d, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), $\delta = 6,91$ (d, 1H Ar), $\delta = 7,25$ (d, 3HAr), $\delta = 9,87$ (s, $\text{CH}=\text{O}$).

Puncak 9,5 – 10 ppm (1H) merupakan petunjuk kuat telah terjadinya reaksi oksidasi pada ikatan rangkap isosafrol menghasilkan piperonal. Puncak ini berasal dari proton aldehida yang tidak terlindungi karena adanya efek induksi dari atom oksigen karbonil yang bersifat elektronegatif. Uji kemurnian dengan Kromatografi Gas menunjukkan kemurnian piperonal 100 % dan selanjutnya dapat digunakan untuk sintesis piperonil alkohol.

Reduksi Piperonal Dengan NaBH_4

Reaksi reduksi piperonal dengan natrium borohidrid dalam pelarut etanol menghasilkan piperonil alkohol 90 % berupa padatan kuning muda (t.l.= 54°C).

Hasil karakterisasi:

Spektrum IR (cm^{-1}): 3301,9; 3100–3000; 2908,5; 1604,7, 1504,4; 802,3.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ (ppm): $\delta = 2,9$ (s, $-\text{OH}$), $\delta = 4,5$ (s, $-\text{CH}_2-$), $\delta = 5,9$ (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), $\delta = 6,75$ (s, 3HAr). Spektrum MS (m/z): 39, 51, 65, 79, 93, 106, 123, 135, 152 [$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3^+$] puncak dasar.

Adanya serapan gugus $-\text{OH}$ pada bilangan gelombang 3301,9 cm^{-1} dan spektrum $^1\text{H-NMR}$ dengan kenampakan singlet pada pergeseran kimia 2,9 ppm serta hilangnya signal singlet pada pergeseran kimia 9,87 ppm memberi keterangan telah terjadi reduksi gugus aldehida pada piperonal menjadi gugus alkohol.

Isomerisasi Eugenol

Isomerisasi eugenol dalam sistem KOH-etanol pada suhu 180°C dalam selama 8 jam. Spektrum IR menunjukkan bahwa isomer yang dominan adalah E-isoeugenol yang ditunjukkan dengan serapan $=\text{CH}$ lengkung keluar bidang pada $962,4 \text{ cm}^{-1}$ yang mempunyai intensitas lebih tinggi daripada serapan $=\text{CH}$ untuk isomer Z pada daerah $792,7 \text{ cm}^{-1}$. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan

bahwa puncak H yang terletak pada $\delta = 6,1$ ppm dan H terletak pada $\delta = 5,95$ ppm yang menandakan bahwa isomer yang dominan adalah E-isoeugenol. Reaksi isomerisasi eugenol menghasilkan (65,3%) isoeugenol. Kromatogram menunjukkan bahwa waktu retensi menunjukkan bahwa waktu retensi 11,98 menit (10,99) dan waktu retensi 12,60 menit (89,01); menunjukkan bahwa adanya Z-isoeugenol dan E-isoeugenol. Spektrum Massa (m/z): 39,55,77,91,103,107,131,137,149 dan 164 $[C_{10}H_{12}O_2]^+$ (puncak dasar).

Asetilasi Isoeugenol

Reaksi asetilasi dilakukan terhadap isoeugenol dengan menggunakan asam asetat anhidrid dan natrium asetat sebagai katalis. Asetilasi dilakukan untuk melindungi gugus hidroksil guna menghindari sejumlah besar resinifikasi dan hasil yang sedikit ketika dilakukan oksidasi pada tahap selanjutnya. Eugenil asetat yang diperoleh adalah 51,67% dengan kemurnian 93,38% dan tR = 10,150 menit. Spektrum IR menunjukkan keberadaan eugenil asetat dibuktikan dengan hilangnya serapan pada daerah $3446,6\text{ cm}^{-1}$ (-OH). Serapan terjadi pada daerah 1767 cm^{-1} (C=O) membuktikan bahwa gugus karbonil ester dapat dideteksi. Keberadaan eugenil asetat juga didukung dengan terdapatnya serapan-serapan pada daerah yang lain seperti serapan rentangan =C-H (C_{sp^2}) aromatis pada daerah 3071 cm^{-1} yang diperkuat dengan serapan pada 1512 cm^{-1} . Pita serapan -C-H (C_{sp^3}) alkil muncul pada daerah $3000-2839\text{ cm}^{-1}$. Pita serapan pada bilangan gelombang 1605 cm^{-1} menunjukkan adanya rentangan -C=CH₂. Vibrasi bengkokan C-H alkil muncul pada serapan bilangan gelombang 1458 cm^{-1} . Adanya gugus metil -CH₃ terdeteksi pada 1373 cm^{-1} . Untuk rentangan asimetri eter pada bilangan gelombang 1034 cm^{-1} dan vibrasi bengkokan keluar bidang =CH pada serapan bilangan gelombang 910 cm^{-1} .

Spektrum ¹H-NMR - 60 MHz (ppm): $\delta = 6,85$ (s, -CH Ar), $\delta = 6,2$ (d, -CH =CH-), $\delta = 3,8$ (s, -OCH₃), $\delta = 2,1$ (s, -OCOCH₃), $\delta = 1,9$ (d, -CH₃).

Spektrum ¹H-NMR menunjukkan signal A mengadakan pemecahan menjadi singlet pada daerah pergeseran kimia 6,85 ppm dan hasil interpretasi setara dengan 3 atom hidrogen diduga berasal dari 3 atom hidrogen yang terikat pada cincin benzena. Signal B doublet pada pergeseran kimia, $\delta = 6,2$ ppm dengan hasil integrasi setara dengan dua atom hidrogen yang diduga berasal dari dua atom hidrogen gugus alkil (-CH=CH). Signal C pada daerah pergeseran kimia = 3,80 ppm dengan hasil integrasi setara dengan 3 atom hidrogen menunjukkan gugus metoksi (-OCH₃). Signal D doublet pada daerah pergeseran kimia $\delta = 2,1$ ppm dengan integrasi setara dengan 3 atom hidrogen diduga berasal dari 3 atom hidrogen yang terikat pada gugus ester (-OCOCH₃) dengan 3 atom H yang setara tidak terpengaruh oleh proton lain yang berdekatan. Signal C dan D mengadakan pemisahan doublet (secara teoritis singlet karena tidak terpengaruh oleh proton yang berdekatan) karena tidak dilakukan pemisahan antara isomer *cis* dan *trans* dari produk yang dihasilkan. Signal E doublet pada daerah pergeseran kimia $\delta = 1,9$ ppm dengan hasil integrasi setara dengan 3 atom H di duga berasal dari gugus metil (-CH₃). Struktur vanilin asetat yang ditunjukkan oleh spektrum ¹H-NMR memperkuat bukti bahwa reaksi asetilasi isoeugenol dengan asam asetat anhidrid dan natrium asetat sebagai katalis adalah isoeugenil asetat.

Kromatogram menunjukkan dua puncak dengan waktu retensi 8,583 menit adalah *cis* isoeugenil asetat (8,01%) dan waktu retensi 8,583 menit adalah *trans* isoeugenil asetat (91,99%). Spektrum massa yang diperoleh dengan fragmen-fragmen adalah 206,164 (*base peak*), 149,150, 131,121,103,91,77,55,43.

Puncak ion molekuler terlihat jelas pada m/z = M⁺ = 206, pemecahan pertama terjadi dengan menghasilkan fragmen dengan m/z = 164 yang merupakan eugenol dan merupakan puncak dasar. Puncak ini merupakan karakteristik dari senyawa-senyawa fenol yang sangat stabil.

Oksidasi Isoeugenil asetat- Hidrolisis Vanilin asetat

Reaksi oksidasi isoeugenil asetat dengan KMnO_4 menggunakan katalis transfer polisorbitat 80 dalam suasana asam pada suhu 38°C selama 15 menit menghasilkan vanilin asetat sebagai cairan kuning kecoklatan berbau agak harum. Temperatur selama penambahan KMnO_4 dipertahankan 38°C guna mencegah terjadi oksidasi lebih lanjut menghasilkan asam karboksilat yang tidak diharapkan. Oleh karena itu penambahan basa (NaOH) diperlukan agar karboksilat yang terjadi dapat dirubah menjadi garam yang dapat larut dalam air sehingga vanilin asetat diperoleh lebih murni. Penggunaan katalis transfer fasa polisorbitat 80 untuk memindahkan ion permanganat dari fasa air ke fasa organik sehingga isoeugenil asetat dan ion permanganat dapat berinteraksi baik di dalam fasa organik maupun daerah antar permukaan.

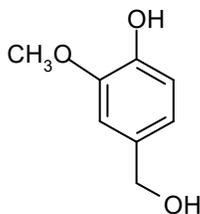
Vanilin (69,4%) yang diperoleh berupa kristal putih berbau harum dengan kemurnian 100%, $t_m = 82^\circ\text{C}$. Spektum infra merah memberikan informasi telah terbentuknya gugus aldehida dengan adanya pita tajam pada daerah $1672,2\text{ cm}^{-1}$ karakteristik dengan gugus aldehida ($\text{C}=\text{O}$) didukung dengan dua pita serapan lemah di daerah $2846,7\text{ cm}^{-1}$ untuk ikatan $\text{C}-\text{H}$ aldehida. Pita serapan lebih kuat dekat $3408,0\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus hidroksi ($-\text{OH}$). Adanya serapan tajam di daerah $860,2\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan bahwa ikatan $\text{C}-\text{sp}^2$ (aromatik) tersebut 1,2,4 trisubstitusi. Pita serapan tajam di daerah $1298,0\text{ cm}^{-1}$ – $1029,9\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus eter ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Adanya gugus metil ($-\text{CH}_3$) ditunjukkan dengan munculnya pita serapan pada daerah $1400,2\text{ cm}^{-1}$.

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ memperkuat bukti tentang aldehida yang diperoleh. Signal A pada daerah pergeseran kimia, $\delta = 9,9$ ppm jauh didaerah *down field* dan hasil integrasi setara dengan 1 atom H merupakan puncak khas 1 proton aldehida yang tidak terlindungi akibat adanya efek induksi dari atom oksigen yang bersifat elektronegatif. Ini merupakan petunjuk kuat telah terjadi reaksi oksidasi terhadap eugenil asetat.

Pola fragmentasi dari spektrum massa sesuai dengan struktur vanilin. Fragmen pada $m/z = 123$ diperkirakan berasal dari hilangnya $-\text{CO}$ dari ion molekuler ($M-15$).

Reduksi Vanilin dengan NaBH_4

Reduksi vanilin menggunakan natrium borohidrid dalam etanol menghasilkan 85 % vanilin alkohol berupa padatan ($t.m = 56^\circ\text{C}$). Jalannya reaksi reduksi dimonitor dengan KLT menggunakan pelarut campuran diklorometana dan etil asetat dengan perbandingan 9:1. Hasil analisis menunjukkan bahwa harga R_f produk yang terbentuk berbeda dengan R_f senyawa asal. Hasil yang diharapkan dari reaksi reduksi terhadap vanilin dengan NaBH_4 adalah vanilin alkohol dengan struktur sebagai berikut:



Gambar 3. Struktur Eugenol

Pembuatan senyawa tersebut berlangsung dalam dalam dua tahap. Tahap pertama adalah pembentukan kompleks boron yang berupa kristal putih. Pada tahap ini diperkirakan terjadi transfer ion hidrida dari natrium borohidrid ke karbon karbonil. Senyawa boron merupakan asam Lewis bertindak sebagai elektrofil pada oksigen karbonil dan mempermudah terjadinya transfer hidrida. Pada tahap berikutnya dilakukan penambahan air dan sedikit asam pada kompleks boron yang telah diperoleh sebelumnya. Kompleks boron akan terdekomposisi sehingga akan berubah menjadi vanilin alkohol.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dikemukakan sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa

1. Piperonil alkohol (90%) dapat disintesis dari minyak kulit lawang melalui reaksi isolasi safrol, isomerisasi safrol, oksidasi isosafrol dan reduksi piperonal.
2. Reaksi isolasi eugenol dari minyak kulit lawang dilanjutkan dengan isomerisasi eugenol, asetilasi isoeugenol, oksidasi isoeugenol asetat dan reduksi vanilin dapat menghasilkan 85% vanilin alkohol
3. Piperonil alkohol dan vanilin alkohol dapat digunakan lebih lanjut untuk sintesis piperonil vanilil maleat dan dipiperonil maleat sebagai turunan antibiotik C-9154 menggunakan bahan dasar minyak kulit lawang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian Hibah Bersaing tahun 2008. Ucapan terima kasih kepada Dirjen DP2M yang telah membiayai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S and Akova M., 2004. Bakteri Semakin Kebal Antibiotik, <http://www.glorianet.org/berita/b3495.html> 2004-05-26, Pusat Inovasi LIPI.
- Bhacca, N.S; Johnson, L.F and Shooley, J.N., 1962. *NMR Spectra Catalog*, Varian Associates, National Press, USA.
- Bruno, F; Chaboche, C; Franck, X; Peyrat, J.Fr, Cave, A, 1994. "Carbonyl Reduction of Functionalized Aldehydes and Ketone by tri-n-butyltinhydride and SiO₂", *J. Org.Chem*, Vol 59, 7139 – 7141.
- Guenther, E., 1950. *The essential oil*, diterjemahkan oleh Ketaren, S., 1990 Minyak Atsiri, Jilid IVB, hal 719 & 725, Penerbit UI, Jakarta.
- Hasegawa, J., 1975. "A New Antibiotik", *J. Antibiotics*, Vol 28(9), 713-717.
- Kainama, H., 2003. "Isolasi dan Elusidasi Komponen Utama Minyak Kulit Lawang", *J. Genesis*, Vol 1 FMIPA Unpatti Ambon, 62-68.
- Ketaren. S., 1985. *Pengantar Teknologi Minyak Atsiri*, PN Balai Pustaka, Jakarta.
- Lukasova, J and Sustackova, A., 2003. Review Artikel Entrococci and Antibiotic Resistance, 72;315-323; <http://www.vfu.cz/acta-vet/actavet.htm>.
- Nitbani, F., 2002. "Sintesis Metil benzil maleat, Etil benzil maleat dan N-propil benzil maleat sebagai Turunan Antibiotik C-9154", *Skripsi FMIPA UGM*, Yogyakarta.
- Rosilawati, I., 2000. "Pemanfaatan Vanilin untuk Sintesis Veratril sianida (3,4-dimetoksifenil asetonitril) sebagai Senyawa Antara dalam Pembuatan Antibiotik C-9154", *Tesis FMIPA-UGM Yogyakarta* 15.
- Smith, M.B., 1994. *Organic Synthesis*, Mc Graw-Hill, Inc., New York.
- Sastrohamidjojo, H., 2004. *Kimia Minyak Atsiri*, Gajah Mada University Press ISBN- 979-420-551.6 Yogyakarta.
- Sohilait, H. J., 2004. "Sintesis 3,4-metilendioksifenil-2-propanon dari safrol dan sintesis analog L-Dopa dari eugenol" *Disertasi FMIPA-UGM Yogyakarta*.

- Sohilait, H. J., Sastrohamidjojo, H., Sabirin, M and Gossert, J.S., 2003. "Synthesis of Secondary Alcohol Compound from Safrole and Methyleugenol", *Ind. J. of Chem*, Vol 3 (3), 176 – 178.
- Sintesis 3,4-dimetoksi fenolasetonitril sebagai bahan dasar pembuatan turunan Antibiotik C-9154", *Skripsi FMIPA-UGM Yogyakarta*.
- Sarjono, R.E., 1999,. Sintesis Kaliksarena dari Minyak Adas dan Penggunaannya sebagai Penjebak Kation Logam Berat, *Tesis FMIPA-UGM*.
- Triwijaya,D.,1999, "Mempelajari Pengaruh Gugus metoksi Turunan benzena Terhadap Reaksi Reduksi dengan natrium Borohidrid", *Skripsi FMIPA-UGM, Yogyakarta*.