

Sintesis 3-(3,4-Dimetoksifenil)-Propanal sebagai Senyawa Antara dalam Pembuatan Turunan Antibiotik C-9154 dari Minyak Daun Cengkeh

Ngadiwiyana ^{a*}, Ismiyanto ^a, Jumina ^b, Chairil Anwar ^b

^a Organic Chemistry Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences and Mathematics, Diponegoro University, Jalan Prof. Soedarto, Tembalang, Semarang 50275

^b Organic Chemistry Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Gadjah Mada University

* Corresponding author: ngadiwiyana@live.undip.ac.id

Article Info

Keywords:

Eugenol, 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanal and antibiotic derivatives C-9154

Abstract

The synthesis of compounds between 3-(3,4-dimethoxyphenyl) propanal in the manufacture of C-9154 antibiotic derivatives as an effort to exploit the use of clove wood oil has been conducted. Eugenol is a major component of clove leaf oil which can be isolated using sodium hydroxide solvent. Utilization of this compound is still very limited, hence it is necessary to make eugenol conversion into a more useful derivative compounds. One of them, eugenol can be converted into 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanal compound, the compound is used as a material to synthesize antibiotic derivatives C-9154. In this research, metilloyugenol methyldeugol from eugenol methylation was used. The reaction of hydroboration of metileugenol using H₃B reagent: diethylether in situ by reacting NaBH₄ and BF₃: diethyletate at 0°C and inert conditions created by draining nitrogen gas into the system. The reaction product was analyzed using infrared spectroscopy method and mass spectroscopy. Oxidation 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-propanol into 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanal using pyridinium chlorochromate oxidator using dichloromethane solvent, and refluxed for 3 hours at a reaction temperature of 30°C. The reaction product was analyzed using infrared spectroscopy method, mass spectroscopy and ¹H-NMR. The result of hydroboration reaction of methyleugenol was yellowish liquid with yield of 81,29%, infrared spectra analysis and mass spectroscopy showed the result compound was 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanol. The result of oxidation reaction 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanol obtained liquid blackish brown with yield of equal to 71,3%. The results of the analysis showed that the resultant compound was 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propanal. Furthermore, this compound can be used as the basic ingredient of C-9154 antibiotic derivatives.

Kata kunci:

Eugenol, 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal dan turunan antibiotik C-9154

Abstrak

Telah dilakukan sintesis senyawa antara 3-(3,4-dimetoksifenil) propanal dalam pembuatan turunan antibiotik C-9154 sebagai upaya perluasan pemanfaatan minyak kayu cengkeh. Eugenol merupakan komponen utama minyak daun cengkeh yang dapat diisolasi menggunakan pelarut natrium hidroksida. Pemanfaatan senyawa ini masih sangat terbatas, sehingga perlu dilakukan upaya pengubahan eugenol menjadi senyawa turunannya yang lebih berdaya guna. Salah satunya, eugenol dapat diubah menjadi senyawa 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal, senyawa tersebut digunakan sebagai bahan untuk mensintesis senyawa turunan antibiotik C-9154. Dalam penelitian ini digunakan bahan dasar metileugenol hasil metilasi eugenol. Reaksi hidroborasi metileugenol

menggunakan reagen H_3B :dietileter secara *in situ* dengan mereaksikan $NaBH_4$ dan BF_3 :dietileterat pada suhu $0^\circ C$ dan kondisi *inert* yang dibuat dengan mengalirkan gas nitrogen ke dalam sistem. Hasil reaksi dianalisis menggunakan metode spektroskopi inframerah dan spektroskopi massa. Oksidasi 3-(3,4-dimetoksifenil)-1-propanol menjadi 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal menggunakan oksidator piridinium klorokromat menggunakan pelarut diklorometan, dan direfluks selama 3 jam pada suhu reaksi $30^\circ C$. Hasil reaksi dianalisis menggunakan metode spektroskopi inframerah, spektroskopi massa dan 1H -NMR. Hasil reaksi hidroborasi metileugenol merupakan cairan berwarna kekuningan dengan rendemen 81,29%, analisis spektra inframerah dan spektroskopi massa menunjukkan senyawa hasil adalah 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanol. Hasil reaksi oksidasi 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanol didapat cairan berwarna coklat kehitaman dengan rendemen sebesar 71,3 %. Hasil analisis menunjukkan bahwa senyawa hasil adalah 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal. Selanjutnya senyawa ini dapat digunakan sebagai bahan dasar sintesis turunan antibiotik C-9154.

1. Pendahuluan

Minyak daun cengkeh mengandung komponen utama yaitu eugenol (80%- 90%) dan kariofilena [1]. Saat ini usaha pemanfaatan eugenol mulai banyak dilakukan. Dua senyawa turunan eugenol yang banyak dimanfaatkan adalah metileugenol dan metiliso Eugenol. Metileugenol dapat dibuat dari reaksi metilasi senyawa eugenol dan dapat digunakan sebagai sex attractant dalam jumlah sedikit [2]. Metileugenol memiliki gugus allil yang dapat diubah menjadi gugus alkohol yang selanjutnya dapat dioksidasi menjadi senyawa aldehid (3-(3,4-dimetoksifenil)- propanal) yang merupakan senyawa antara dalam sintesis turunan antibiotik C-9154 [3].

Isolasi eugenol dari minyak daun cengkeh dapat dilakukan dengan cara ekstraksi menggunakan basa NaOH atau KOH, sehingga terbentuk natrium/kalium eugenolat yang larut dalam air. Pengasaman larutan alkali menghasilkan kembali eugenol yang kemudian dimurnikan dengan cara destilasi bertingkat dengan pengurangan tekanan [4]. Metileugenol dapat dengan mudah disintesis dari eugenol melalui reaksi metilasi. Reaksi ini dikerjakan dengan mengubah fenol menjadi fenoksida melalui penambahan NaOH kemudian direaksikan dengan bahan pengalkil yaitu alkil halida disertai dengan pemanasan (refluks). Mengingat harga alkil halida relatif mahal maka dalam pembuatan metileugenol senyawa dimetil sulfat digunakan sebagai bahan pengalkilasi. Dasar mekanisme sintesis metileugenol adalah sintesis Williamson dalam pembuatan eter [5].

Untuk menghasilkan senyawa 3-(3,4-dimetoksifenil)-1-propanol dari metileugenol dilakukan reaksi adisi terhadap gugus allil melalui reaksi hidroborasi, prinsip utama reaksi ini adalah hidrasi pada ikatan rangkap dua secara anti-Markov-Nikov [6]. Reagen hidroborasi secara umum tidak dalam siap tersedia, borana (BH_3) murni berada pada kesetimbangan dalam bentuk dimer yaitu gas diborana dan dibuat secara *in-situ* dari reaksi antara $NaBH_4$ dan BF_3 [7].

Keberhasilan untuk menghasilkan senyawa aldehid dari alkohol (3-(3,4- dimetoksifenil)-propanol) sangat bergantung pada oksidator yang digunakan, bila oksidator yang digunakan terlalu kuat maka oksidasi akan berjalan terus sampai terbentuk asam karboksilat [8]. Oksidator-oksidator yang dapat digunakan untuk mengoksidasi alkohol menjadi aldehid adalah reagen Jones dan reagen Collins, tetapi penggunaan reagen Jones pada proses oksidasi ini akan sangat rawan karena bersifat asam sehingga dapat mengoksidasi aldehid menjadi asam karboksilat dalam kondisi oksidator berlebih. Sedangkan reagen Collins memiliki sifat yang higroskopis dan membutuhkan jumlah oksidator yang banyak sehingga kurang efisien dari segi proses. Oksidator lain yang juga dapat digunakan dalam reaksi oksidasi senyawa alkohol menjadi aldehid adalah piridinium klorokromat (PCC) karena tidak menyebabkan terjadinya oksidasi lebih lanjut membentuk asam karboksilat [9]. Keunggulan lain oksidator PCC adalah hasil yang memuaskan baik secara kualitas maupun kuantitas, prosedur sintesis yang mudah serta sifat PCC cenderung stabil [10]

Faktor-faktor lain yang mempengaruhi reaksi oksidasi adalah kondisi reaksi, perbandingan mol reaktan dan oksidator, serta waktu dan suhu reaksi. Dijelaskan dalam reaksi oksidasi alkohol dengan PCC sebagai oksidator memerlukan kondisi reaksi bebas air karena dapat menyebabkan terjadinya oksidasi berlanjut menjadi asam karboksilat, sehingga pelarut yang biasa digunakan adalah pelarut organik [11].

Senyawa hasil oksidasi adalah 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal selanjutnya digunakan untuk sintesis turunan antibiotik C-9154 melalui pembentukan turunan benzaldoksim, reduksi benzaldoksim tersubstitusi menjadi benzilamin tersubstitusi. Abiraj dan Gowda [12] berpendapat bahwa perubahan senyawa karbonil menjadi amina melalui pembentukan oksim adalah suatu transformasi gugus fungsi yang bermanfaat dalam sintesis organik. Langkah selanjutnya adalah penggabungan benzilamin hasil dengan maleat anhidrid dan esterifikasi bentuk asam turunan antibiotik C-9154 yang diperoleh.

2. Metodologi

Bahan dasar yang digunakan adalah metileugenol hasil metilasi eugenol dengan kemurnian GC 100%. Alat yang digunakan Spektrofotometer FTIR dan MS.

Hidroborasi Metil Eugenol

Sebanyak 30 mL eter kering, 0,050 mol metil eugenol dan 0,0225 mol natrium borohidrida dimasukkan ke dalam labu leher tiga. Ke dalam campuran dimasukkan tetes demi tetes 0,075 mol BF_3 eterat selama 15 menit dan temperatur dijaga pada 25°C-30°C. Campuran diaduk selama dua jam pada temperatur kamar, dan kelebihan hidrida ditambahkan secara berhati-hati 5 mL air. Campuran reaksi diekstraksi menggunakan eter, kemudian pelarut eter diuapkan dengan evaporator sehingga didapatkan residu. Struktur kimia hasil reaksi ditentukan dengan spektroskopi IR, dan GC-MS

Sintesis 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-Propanol

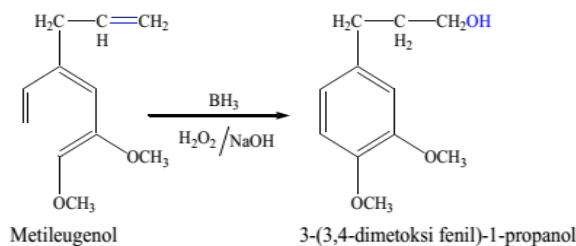
Ke dalam labu leher tiga dimasukkan 4,74 gram PCC (0,022 mol) dalam 29 mL diklorometan dan 2 mL senyawa 3-(3,4- dimetoksifenil)-propanol (0,011 mol) dalam 11 mL diklorometan, direfluks selama 3 jam dengan suhu reaksi 30°C dan akan terbentuk pasta hitam. Selanjutnya larutan hasil didekantasi. Pasta hitam yang terjadi diekstrak dengan dietil eter 3x20 mL. Semua filtrat dicampur dan dimasukkan Na_2SO_4 anhidrat, disaring dan dievaporasi, kemudian indeks bias larutan diukur. Untuk mengetahui hasil oksidasi dilakukan analisis dengan metode Spektroskopi FT-IR, GC-MS dan ^1H - NMR

3. Hasil Dan Pembahasan

Hidroborasi Metileugenol

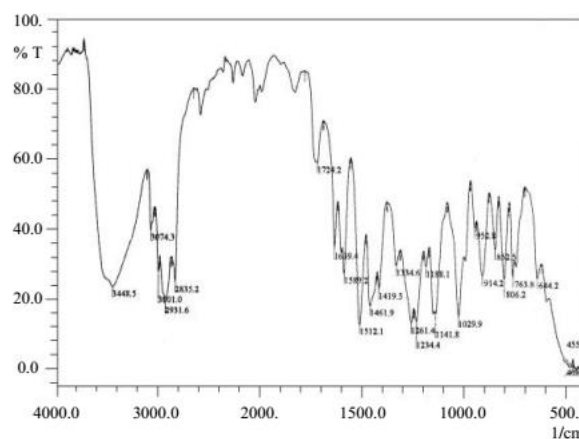
Sintesis 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1- propanol dilakukan melalui reaksi hidroborasi metileugenol. Reagen yang digunakan dalam reaksi hidroborasi adalah borana (BH_3). Pada prinsipnya reaksi hidroborasi merupakan metode untuk mengkonversi gugus alkena menjadi gugus alkohol. Senyawa alkena akan bereaksi dengan BH_3 membentuk trialkilborana kemudian langsung dioksidasi dengan hidrogen peroksida yang diikuti dengan hidrolisis dalam suasana basa untuk menghasilkan senyawa alkohol.

Langkah awal dalam penelitian ini adalah melakukan sintesis reagen H_3B :dietileter secara in situ dengan mereaksikan NaBH_4 dan BF_3 :dietileterat. Borana (BH_3) bereaksi dengan cep at dan kuantitatif dengan metileugenol membentuk organoborana, dengan reaksi sebagai berikut:



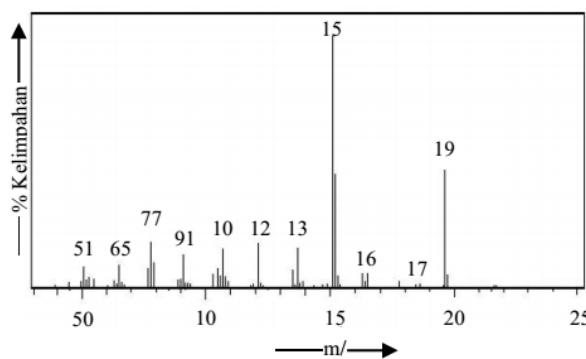
Hasil reaksi hidroborasi-oksidasi metileugenol yang diperoleh kemudian ditentukan rendemennya dan dianalisis dengan spektroskopi FTIR dan GC-MS. Senyawa hasil reaksi hidroborasi-oksidasi metileugenol berupa cairan kental kekuningan sebesar 15,30 g dengan rendemen hasil sebesar 81,29 %.

Hasil analisis produk reaksi hidroborasi-oksidasi metileugenol dengan spektroskopi FTIR disajikan pada gambar 1.



Gambar 1 Spektra FTIR hasil hidroborasi -oksidasi metileugenol

Berdasarkan data spektra FTIR senyawa hasil yang diperoleh menunjukkan adanya gugus hidroksil yang ditunjukkan oleh serapan kuat pada bilangan gelombang 3448,5 cm^{-1} yang tidak terdapat pada spektra FTIR metileugenol. Analisis senyawa hasil reaksi hidroborasi-oksidasi metileugenol dengan GC-MS menunjukkan spektrogram seperti pada gambar 2.

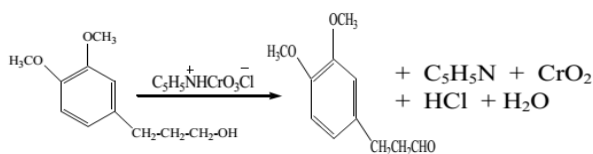


Gambar 2 Spektrogram senyawa hasil hidroborasi-oksidasi metil- eugenol

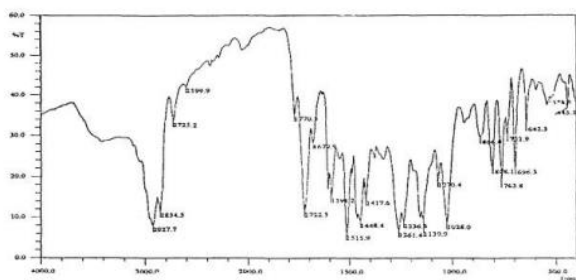
Spektra massa menunjukkan puncak ion molekuler pada $m/z = 196$, yang merupakan berat molekul dari 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol. Berdasarkan hasil analisis produk yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa hasil hidroborasi-oksidasi metileugenol adalah senyawa 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol dengan rendemen mencapai 81,29 %.

Sintesis 3-(3,4-dimetoksi- fenil) propanal

Sintesis 3-(3,4-dimetoksi fenil)propanal dilakukan dengan mengoksidasi 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol dengan PCC. Reaksi dilakukan dengan mencampurkan PCC, diklorometana dan 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol sambil diaduk selama 4 jam pada suhu 38 °C. Reaksi yang terjadi sebagai berikut

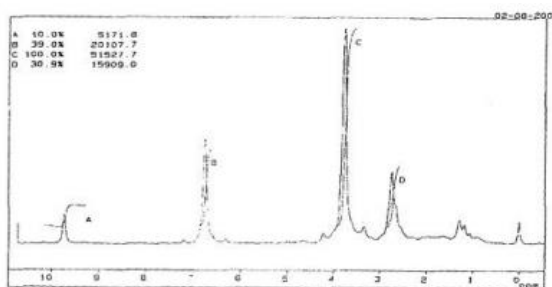


Hasil yang diperoleh adalah senyawa 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal yang berwarna coklat kehitaman dengan rendemen sebesar 71,3 %. Senyawa hasil dianalisis dengan spektroskopi IR, disajikan pada gambar 3 sebagai berikut:



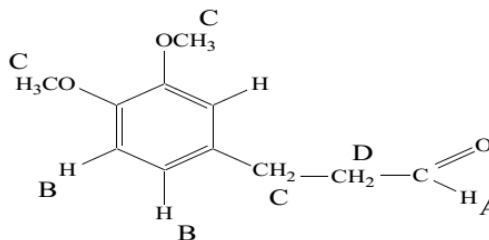
Gambar 3 Spektrum IR hasil reaksi oksidasi 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol

Spektrum IR yang diperoleh memperlihatkan adanya: Gugus propil aldehyd yang ditunjukkan oleh serapan pada 3000 - 2854,5 cm^{-1} dari gugus -CH (rentangan), dan 1722,3 cm^{-1} dari gugus C=O yang diperkuat adanya serapan pada 2725,2 cm^{-1} dari gugus -CH yang khas menunjukkan adanya gugus aldehyd. Analisis dengan ^1H-NMR menunjukkan spektrum seperti terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Spektrum ^1H-NMR hasil oksidasi 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol

Analisis spektrum ^1H-NMR hasil oksidasi 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol secara lengkap disajikan pada tabel 1



Tabel 1 Analisis spektrum ^1H-NMR hasil oksidasi 3-(3,4-dimetoksi fenil)-1-propanol

Puncak	δ (ppm)		Sifat Puncak	Jumlah Proton	Asal Proton
	Teoritis	terukur			
A	9,25-10,95	9,90	Singlet	1	CHO
B	6,68-6,72	6,75	Singlet	3	Benzena
C	3,85	3,85	Singlet	6	OCH ₃
D	2,95	3,65	Triplet	2	CH ₂
E	2,85	2,85	Triplet	2	CH ₂ - ϕ

4. Kesimpulan

1. Senyawa hasil reaksi hidroborasi- oksidasi metileugenol adalah 3-(3,4- dimetoksifenil)-propanol berupa cairan kental kekuningan sebesar 15,30 g dengan rendemen hasil sebesar 81,29 %.
2. Oksidasi senyawa 3-(3,4- dimetoksifenil)-propanol menggunakan piridinium klorokromat (PCC) adalah senyawa 3-(3,4-dimetoksifenil)-propanal yang berwarna coklat kehitaman dengan rendemen sebesar 71,3 %.

5. Daftar Pustaka

[1] Chairil Anwar, Warsito Hardjosoedirdjo, The conversion of eugenol into more valuable substances, in: Chemistry, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1994.

[2] Harry H. Shorey, John J. McKelvey, Chemical Control of Insect Behavior: Theory and Application, Wiley, 1977.

[3] Jumina, Iqmal Tahir, Abdul Karim Zulkarnain, Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of Ethyl Salicyl Fumarate and Ethyl Furfuryl Fumarate: Sintesis dan um khasiat anteviiikrosa terhadap etil salisil fumarat dan etil furfuryl fumarat, Majalah Farmasi Indonesia, 13 (2002).

[4] H. Sastrohamidjojo, A Study of Some Indonesian Essentials Oils, in: Chemistry, Gadjah Mada University, Yogyakarta, 1981.

[5] John McMurry, Organic chemistry, Brooks/Cole Pub. Co., 1984.

[6] Francis A. Carey, Organic Chemistry, 6 ed., McGraw-Hill, 2005.

- [7] Shi-Wen Huang, Wei-Li Peng, Zi-Xing Shan, De-Jie Zhao, A new facile approach to highly selective hydroboration of alkenes with sodium malonyloxyborohydride, *New Journal of Chemistry*, 25 (2001) 869-871.
- [8] Michael B. Smith, *Organic Synthesis*, 3rd edition ed., Academic Press, 1994.
- [9] Rahman Hosseinzadeh, Mahmood Tajbakhsh, Hossein Vahedi, Selective oxidation of methylarenes with pyridinium chlorochromate, *Synlett*, 2005 (2005) 2769-2770.
- [10] S. Servi, A. Acar, An Investigation of the Reactions of Substituted Homoallylic Alcohols with Various Oxidation Reagents, *Molecules*, 7 (2002) 104.
- [11] Rodney A. Fernandes, PCC: Novel Oxidation Reactions, *Synlett*, 2003 (2003) 0741-0742.
- [12] K Abiraj, D Channe Gowda, Magnesium-Catalyzed Proficient Reduction of Oximes to Amines Using Ammonium Formate, *Synthetic communications*, 34 (2004) 599-605.