

TANOAR
JURNAL ILMU-ILMU SOSIAL DAN HUMANIORA
ISSN 1412-6338

Volume 5, Nomor 2 Desember 2007

*Kajian Tentang Pelaksanaan Sasi di Negeri Lilibooi,
Kecamatan Leihitu Kabupaten Maluku Tengah
Effina Kissiya dan Bety D. S. Hetharion*

*Analisis interpretasi Fonem Segmental dan Suprasegmental
Mahasiswa Program Studi Pendidikan Bahasa Jerman
Wilma Akihary dan Ritha Maruanaya*

*Sintesis 3, 4-Metilendioksifenil Etil Maleat sebagai Turunan
Antibiotic C-9154 Baru dari Minyak Kulit Lawang
Heatly Kainama dan Eirene Grace Fransina*

*Analisis Pelaporan Keuangan Sektor Publik dan Kinerja,
Transparansi Serta Akuntabilitas Publik
Theresia F. Sitanala dan Adonis A. Batkunde*

*Profil Migran Non Permanen Pekerja Sektor Informal Daerah
Padat Hunian di Kota Ambon
Prapti Murwani*

*Pengelolaan Raskin (Suatu Tujuan Terhadap Kineja Birokrasi)
Ferry Wattimury*

*Peranan Wanita Terhadap Status Gizi Balita Pasca Konflik di
Desa Passo Kecamatan BAGuala Kota Ambon
Sintje Liline, Johanis Rehena dan Prelly Tuapattinaya*

*Pengawasan atas Peredaran Produk Makanan Kamasan
Dikaitkan dengan Undang-Undang No. 8 Tahun 1999 tentang
Perlindungan Konsumen
Teng Berlianty*

Lembaga Penelitian Universitas Pattimura

SINTESIS 3,4-METILENDIOKSIFENIL ETIL MALEAT SEBAGAI TURUNAN ANTIBIOTIK C-9154 BARU DARI MINYAK KULTT LAWANG

Healthy Kainama dan Eirene Grace Fransina

ABSTRACT

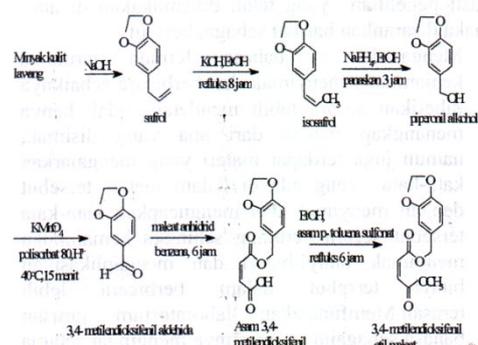
It has been done the synthesis ester as derivatives of C-9154 antibiotic from Cullilawan oil. The synthesis was started by isolation safrole, from Cullilawan oil with strong base further isomerisation of safrole with KOH in ethanol then oxidation of isosafrole with KMnO_4 using polysorbate 80 as a catalyst in acid at 40°C for 15 minutes to give 3,4-methylenedioxyphenyl aldehyde. The experimental stages were reduction of 3,4-methylenedioxyphenyl aldehyde followed by condensation of methylenedioxyphenyl alcohol with maleic anhydride.

The reduction of piperonal with NaBH_4 afforded methylenedioxyphenyl alcohol in 90.7 % yield. Condensation of piperonyl alcohol with maleic anhydride performed in benzene at 60°C for 6 hours gave 40.8 % 3,4-methylenedioxyphenyl maleic acid. Esterification of 3,4-methylenedioxyphenyl maleic acid with ethanol in the presence of p-toluene sulfonic acid afforded 3,4-methylenedioxyphenyl ethyl maleic in 77.3 %.

Key words: Derivate antibiotic C-9154, Cullilawan oil, safrole, isomerisation

PENDAHULUAN

Indonesia terkenal kaya akan jenis tumbuhan penghasil minyak atsiri. Salah satu diantaranya adalah minyak Wit lawang yang dapat diperoleh melalui destilasi nap Wit 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%) [Guenther, 1950; Sastrohamidjojo, 2004; Kainama, 2003; Sohilit, 2004]. Beberapa senyawa analog L-Dopa telah dapat disintesis dari safrol. Sehingga melalui penelitian ini diharapkan dapat mensintesis senyawa turunan dari safrol lainnya dan dengan demikian dapat meningkatkan nilai minyak atsiri Indonesia dan menambah jenis produk obat di Indonesia. Tujuan Penelitian ini adalah untuk mensintesis senyawa 3,4-metilenedioksifenil etil maleat sebagai bentuk ester antibiotik C-9154 dari minyak kulit lawan. Penelitian ini bermanfaat untuk:



METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: minyak kulit lawang yang diperoleh dari destilasi nap kulit kayu lawang, NaOH, p.a. (E. Merck), KOH, p.a. (E. Merck), HCl, p.a. (E. Merck), asam asetat, p.a. (E. Merck), diklorometana, p.a. (E. Merck), dietil eter, p.a. (E. Merck), Na_2SO_4 , p.a. anhidrous (E. Merck), maleat anhidrid, p.a. (E. Merck), asam asetat, p.a.

(E. Merck), diklorometana, p.a. (E. Merck), dietil eter, p.a. (E. Merck), asam sulfat, p.a. (E. Merck), KTF polisorbate 80, p.a. (Brataco), NaBH_4 , p.a. (E. Merck), Natrium bisulfit, Petroleum ether, p.a. (E. Merck), Benzene p.a. (E. Merck), asam p-toluena sulfonat p.a. (E. Merck).

alat

Alat-alat yang digunakan antara lain:

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. Alat-alat untuk mengkarakterisasi 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 ¹H-NMR (JEOL-JNM MY60), spektrofotometer massa (GC-MS Shimadzu QP-5000).

Prosedur Kerja

1. 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 ditambahkan 40 mL NaOH 10%, diekstrak, dua kali dengan 100 mL petroleum eter, kemudian dicuci dengan air hingga netral dan dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrous. Petroleum eter, dipisahkan dengan evaporator kemudian dilakukan destilasi pengurangan tekanan. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, ¹H-NMR dan MS.

2. 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 Na₂SO₄ anhidrous dan dietil eter dipisahkan dengan evaporator. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, ¹H-

NMR

3. Oksidasi Isosafrol dengan KMnO₄ dan Katalis Polisorbat (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 H₂SO₄ 50%, 0,1 g Tween 80 dan 100 mL diklorometana. Selanjutnya 9,79 g (0,062 mol) padatan KMnO₄ ditambahkan sekitar 0,5 g setiap menit, suhu dipertahankan di bawah 30°C dengan menempatkan labu dalam penangas es. Setelah semua KMnO₄ ditambahkan, labu dipanaskan perlahan-lahan pada suhu 40°C sampai semua warna ungu KMnO₄ tidak tampak (15 menit). Kemudian larutan didinginkan dalam penangas es selama beberapa menit. Endapan MnO₂ direduksi sehingga menjadi ion Mn²⁺ 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 Na₂SO₄ 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 Na₂SO₄ anhidrous dan dievaporasi kembali. Rekristalisasi dilakukan menggunakan pelarut metanol. Hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan FTIR dan ¹H-NMR.

4. Sintesis 3,4-metilendioksi fenil alcohol 3,4-metilendioksifenil aldehida sebanyak 1 g (7,34 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 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.

5. Kondensasi 3,4-dimetoksifenil alkohol dengan maleat anhidrid. Sebanyak 1,67 g (0,01 mol) 3,4-dimetoksifenil alkohol dalam 5 mL benzena ditambahkan bertetes-tetes ke dalam larutan panas (50 - 60°C) 1,9 g (0,02 mol) maleat anhidrid dalam 17 mL benzena. Setelah penetasan selesai campuran dipanaskan pada suhu tersebut selama 6 jam dan dimonitor dengan KLT. Pelarut yang digunakan untuk KLT adalah campuran diklorometana dan etil asetat (9 : 1). Campuran dibiarkan dingin dan diencerkan dengan 12 mL etil asetat dan dicuci dua kali dengan 2 x 50 mL aquadest. Lapisan etil asetat (atas) dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dievaporasi. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan menggunakan FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan MS.
6. Sintesis 3,4-dimetoksifenil etil maleat. Dicampurkan 1,88 g asam (0,007 mol) asam 3,4-dimetoksifenil maleat 1 dan 4,6 mL etanol pada suhu kamar selama 10 menit, selanjutnya ditambahkan 0,01 g asam p-toluena sulfonat dan direfluks selama 6 jam. Campuran dimonitor dengan KLT dengan pelarut campuran diklorometana dan etil asetat (9:1). Selanjutnya campuran tersebut dibiarkan beberapa saat hingga mendekati suhu kamar dan dievaporasi untuk menghilangkan etanol. Residu dilarutkan dalam 150 mL

diklorometana kemudian dicuci dua kali dengan 200 mL NaOH 5%. Lapisan organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrous dan dievaporasi. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan menggunakan FTIR; $^1\text{H-NMR}$ dan MS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Isolasi Safrol dari Minyak Kulit Lawang. Minyak kulit lawang yang dapat diisolasi dari kulit kayu lawang dengan cara ekstraksi pelarut sebanyak 2,12 g (3,02%). Hasil identifikasi dengan kromatografi gas diperoleh dua puncak. Puncak 1 eugenol (63,94%) dan puncak 2 adalah safrol (36,06%). Spektrenun MS (m/z) eugenol; 39,55,77,91,103,107,131,137,149 dan 164 $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$ (puncak dasar). Spektrum MS (m/z) safrol; 39, 51, 77, 91, 104, 119, 131, 135, dan 162 $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$ (puncak dasar).
2. 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. 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): S=1,8 (d, $-\text{CH}_2$), S= 5,9 (s, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$), S= 6,35 (d, $-\text{CH}=\text{C}$), S= 6,67 - 6,85 (d, H-Ar).
3. Reaksi Oksidasi Isosafrol dengan KMnO_4 dan Katalis Polisorbitat 80. 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 $30^\circ C$ 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 natriumkalium piperonal yang larut dalam air, sehingga piperonal yang diperoleh lebih murni. Spektrum IR dan 1H -NMR menunjukkan kesesuaian dengan spektrum piperonal dari literatur maka disimpulkan bahwa senyawa ini merupakan produk oksidasi isosafrol.

Hasil karakterisasi:

Spektrum IR (ciri): 3000 - 2800; 1604,7; 1488,9; 1357,8; 2781,2; 2711,7; 1689; 1249; 1099,3; 1037; 962,4. Spektrum 1H -NMR - 60 MHz (ppm); * = 5,90 (d, O-CH₂-O), * = 6,91 (d, 1H Ar), * = 7,25 (cj 3H Ar), * = 9,87 (s, CH-O).

Puncak 9,5 - 10 ppm (1 H) 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.

4. Reduksi 3,4-dimetoksifenil aldehida dengan $NaBH_4$
Reaksi reduksi piperonal dengan

natrium borohidrid dalam pelarut etanol menghasilkan piperonil alkohol 90,6 % dengan kemurnian 100 % berupa padatan kuning muda (t.l = $54^\circ C$). Hasil karakterisasi:

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

Spektrum 1H -NMR (ppm): 8' = 2,9 (s, -OH), S =

4,5 (s, -CH₂-), 8 = 5,9 (s, -OCH₂O-), 8 = 6,75 (s, 3H Ar). Spektrum MS (m/z): 39, 51, 65, 79, 93, 106, 123, 135, 152 [C₈H₁₀O₃] puncak dasar.

Adanya serapan gugus -OH pada bilangan gelombang 3301,9 cm⁻¹ dan spektrum 1H -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.

5. Kondensasi

3,4-dimetoksifenil alkohol dengan maleat anhidrid Percobaan ini bertujuan untuk mendapatkan bentuk asam turunan' antibiotik' C-9154. Oleh karena itu dilakukan reaksi antara piperonil alkohol sebanyak 1,52 g (0,01 mol) dengan maleat anhidrid 1,9 g (0,02 mol) menggunakan benzena sebagai pelarut dan direfluks pada suhu $60^\circ C$ selama 6 jam. Hasil yang diperoleh berupa cairan coklat dengan rendemen (40,2%) dan kemurnian 72,31% dapat diperoleh sehingga bentuk asam ini selanjutnya digunakan dalam reaksi esterifikasi.

Hasil karakterisasi:

Spektrum IR (cm⁻¹): 3367,5; 3100 - 3000; 3000 2889,2; 2368,4; 1728,1; 1608,5 1377,1; 1142,7; 1249,8; 1037,6; 1300-1000 Spektrum 1H -NMR (ppm): S = 7,3 (s, -OH), S = 6,8 (s, 3H Ar), S = 6,2 (s, -CH=CH), 8 = 5,5 (s, -CH=CH), 8 = 4,4 (s, -OCH₂O-). Spektrum MS (m/z): 31,51,65,79,93,119,123,135,152 (puncak-dasar), 180. Puncak pada massa m/z = 152 yang merupakan

puncak dasar, yang diperoleh dari ion molekuler (m/z --278) (M) dengan melepaskan propil dioksi (M-68). Ion r molekuler tidak terdeteksi dalam spektrum massa karena tidak stabil pada kondisi operasi alat.

6. Sintesis 3,4-dimetoksifenil etil maleat
Reaksi esterifikasi dilakukan dengan menambahkan etanol secara berlebih ke dalam bentuk asam (asam piperonil maleat) disertai penambahan 0,03 g asam p-toluena sulfonat sebagai katalisator. Campuran direfluks selama 6 jam, diperoleh cairan coklat kental berbau hum dengan rendemen 1,72 g (77,7%) dengan kemurnian 87,18%. Kebenaran struktur produk yang terbentuk berdasarkan hasil analisis spektrum IR dan $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan adanya kemiripan serapan antara produk kondensasi dengan serapan etil piperonil maleat. Perbedaan nyata tampak pada spektrum IR oleh serapan tajam pada daerah $1724, 2 \text{ cm}^{-1}$ dari gugus karbonil dan serapan di daerah $1000 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ yang disebabkan sistem C-O-C untuk senyawa ester. Dari Spektrum $^1\text{H-NMR}$ menunjukkan hilangnya puncak singlet dengan daerah pergeseran kimia, $\delta = 7,25, - 7,4 \text{ ppm}$ sebagai 1 proton hidroksil dan adanya puncak multiplet pada daerah pergeseran kimia lebih ke arah up field ($\delta = 1,0 - 1,49 \text{ ppm}$) dan hasil integrasi yang setara dengan 3 atom H adalah resonansi proton $-\text{CH}_3$ gugus alkoksi. Puncak multiplet di pergeseran kimia $\delta = 3,06 - 3,25 \text{ ppm}$ adalah resonansi proton $-\text{CH}_2$ gugus alkoksi. Puncak 2 dengan waktu retensi 13,798 menit pada spektrum massa merupakan puncak produk yang diharapkan yang dikuatkan dengan fragmentasi pada $m/z = 135$ merupakan puncak dasar yang diperoleh dari ion molekuler (M^+) dengan melepaskan etoksi maleat (M-143). Ion molekuler ($m/z = 278$) tidak terdeteksi karena tidak stabil terhadap panas pada alat .

KESIMPULAN DAN SARAN
Kesimpulan

Senyawa 3,4-dimetoksifenil etil maleat sebagai turunan antibiotik C-9154 baru dapat disintesis dari minyak kulit lawang melalui isolasi safrol menggunakan basa kuat dilanjutkan dengan reaksi isomerisasi, oksidasi dan reduksi dengan NaBH_4 , kondensasi dan esterifikasi

Saran

Perlu penelitian lanjutan untuk uji aktivitas biologi turunan antibiotik C-9154 yang baru dari minyak Wit lawang untuk mengetahui nilai MIC

DAFTAR PZISTAKA

- Bruno, F; Chaboche, C; Franck, X; Peyrat, J.Fr, Cave, A, 1994, "Carbonyl Reduction of Functionalized Aldehydes and Ketone by tri-n-butyltinhydride and SiO_2 ", .I. Org.Chem, Vol 59, 7139 - 7141.
- Guenther, E., 1950, The essential oil, diterjemahkan oleh Ketaren, S., 1990 Minyak Atsiri , Jilid IVB, hal 1719 & 725, Penerbit UI, Jakarta.
- Ketaren. S., 1985, Pengantar Teknologi Minyak Atsiri, PN Balai Pustaka, Jakarta
- Kainama, H., 2006, Sintesis 3,4-metilendioksifenil alkohol Sebagai Senyawa Antara Untuk Antibiotik C-9154 baru dari Minyak Kulit Lawang, Laporan Penelitian DIPA Unpatti, Ambon
- Sastrohamidjojo, H., 2004. Kimia Minyak Atsiri, Gadjah Mada University Press ISBN- 979-420-551.6 Yogyakarta
- Kainama, H., 2003, "Isolasi dan Elusidasi Komponen Utama Minyak Kulit Lawang", J. Genesis, Vol 1 FMIPA Unpatti Ambon, 62-68.
- Sohilait, H. J., 2004 " Sintesis 3,4-metilendioksifenil-2-propanon dari safrol dan sintesis analog L- Dopa dari eugenol" Disertasi FMIPA-UGM Yogyakarta
- Hasegawa, J., 1975, " A New Antibiotik", J Antibiotics, Vo 128(9), 713-717.
- Amin, S and Akova M., 2004, " Bakteri Semakin Kebal

- Antibiotik",
<http://www.glorianet.orwberita/b3495.htm1> 2004-05-26, Pusat Inovasi LIPI Lukasova, J and Sustackova, A., 2003 Review Artikel Entrococci and Antibiotic Resistance, 72;315-323; <http://www.vfu.cz/acta-vet/actavet.htm>
- Triwijaya, D., 1999, "Mernpelajari Pengaruh Gugus metoksi Turunan benzena Terhadap Reaksi Reduksi dengan natrium Borohidrid", Skripsi FMIPA-UGM, Yogyakarta.
- Meilina, M., 1999, "Study tentang Sintesis 3,4dimetoksi 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.
- Rosilawati, L, 2000, "Pemanfaatan Vanilin untuk Sintesis Veratril sianida (3,4dimetoksifenil asetonitril) sebagai Senyawa Antara dalam Pembuatan Antibiotik C-9154", Tesis FMIPA-UGM Yogyakarta
15. Smith, M.B., 1994. Organic Shynthesis, Mc Graw-Hill, Inc., New York.
- Smith, M.B., 1994. Organic Shynthesis, Mc GrawHill, Inc., New York.
- Salomon, T.W.G., 1990, Fundamental of Organic Chemistry, third edition, John Wiley and Sons, Inc New York.
- Nitbani, F., 2002, Sintesis Metil benzil maleat, Etil benzil maleat dan N-propil benzil maleat sebagai Turunan Antibiotik C-9154, Skripsi FMIPA UGM, Yogyakarta.