

PROSEDING

SEMINAR NASIONAL BASIC SCIENCE II

Tema:

*Kontribusi Sains untuk Pengembangan Pendidikan,
Biodiversitas dan Mitigasi Bencana pada Daerah Kepulauan*



Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Pattimura
Ambon 2010

ISBN : 978-602-97522-0-5

PROSEDING

SEMINAR NASIONAL BASIC SCIENCE II

Kontribusi Sains Untuk Pengembangan Pendidikan,
Biodiversitas dan Mitigasi Bencana
Pada Daerah Kepulauan



SCIENTIFIC COMMITTEE:

Prof. H.J. Sohilait, MS
Prof. Dr. Th. Pentury, M.Si
Dr. J.A. Rupilu, SU
Drs. A. Bandjar, M.Sc
Dr.Ir. Robert Hutagalung, M.Si

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PATTIMURA
AMBON, 2010**

2 Juli 2010

**PIPERONIL ALCOHOL AS PRECUSOR FOR SYNTHESIS DERIVATIVE C-9154
ANTIBIOTIC FROM SAFROLE**

Healthy Kainama

Departement of Chemistry, FKIP, Pattimura University, Ambon

It has been done the synthesis of Piperonil alcohol as precursor in derivative of C-9154 antibiotic from safrole. Safrole was isolated from cullilawan oil. The synthesis was started by isomerisation of safrole with KOH in ethanol at reflux for 8 hours, then oxidation of isosafrole with KMnO_4 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 NaBH_4 afforded piperonil alcohol in 90,7% yield.

Key words: Piperonil alcohol, derivative C-9154 antibiotic, safrole

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 (*Cinnamomun cullilawan*, Blume) banyak terdapat di Kepulauan Maluku dan Papua [1,2]. Penggunaan minyak kulit lawang masih terbatas sebagai minyak gosok untuk menghilangkan rasa nyeri otot. Minyak kulit lawang mengandung komponen safrol (30 – 40%) [3,4,5].

Antibiotik C-9154 pertama kali diisolasi dari *streptomyces Ishigakiensis*, memiliki aktivitas antimikroba yang cukup tinggi dengan nilai konsentrasi hambat minimum 10-100 $\mu\text{g/mL}$, tetapi rendemen proses fermentasi yang diperoleh masih sangat rendah yaitu 0,02% [6]. 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 [7]. *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.* Selanjutnya, bakteri yang kebal itu dengan cepat berkembang biak dan menghasilkan koloni baru dan dengan cara demikian bakteri sulit dilumpuhkan [8]. Salah satu jalur yang dapat ditempuh untuk sintesis antibiotik adalah pemanfaatan safrol yang diisolasi dari minyak kulit lawang. Berdasarkan

2 Juli 2010

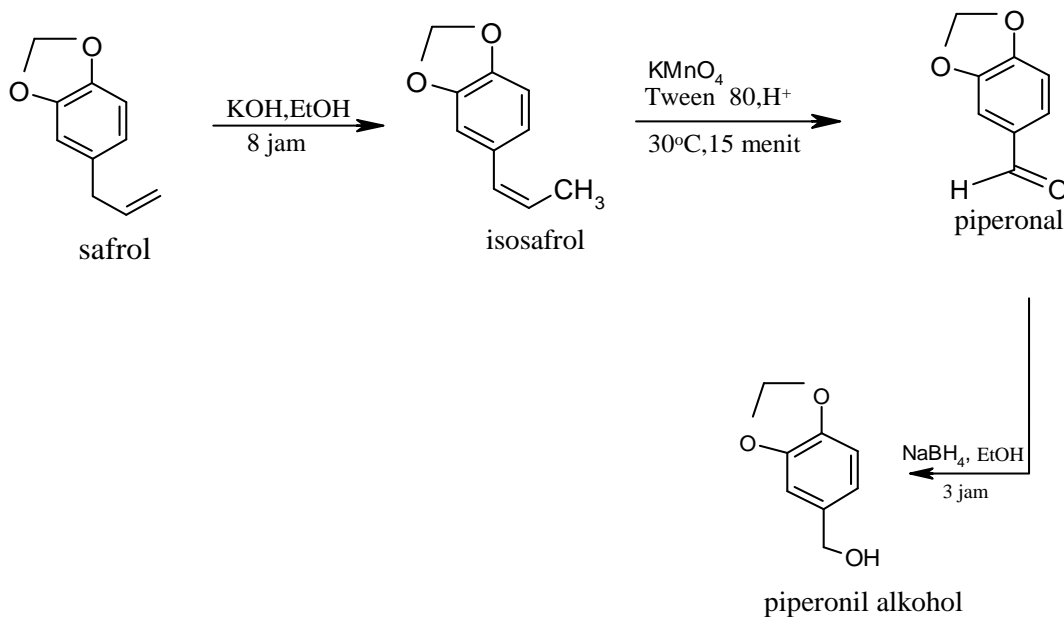
strukturnya yang mengandung cincin benzena dan gugus allil maka safrol kemungkinan dapat digunakan untuk sintesis antibiotik C-9154. Antibiotik C-9154 menunjukkan aktivitas biologis berspektrum luas dan dapat menghambat pertumbuhan mikroba dengan konsentrasi hambat minimum (KHM) terendah (10 mcg/mL) 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 LD₅₀ 75mg/kg.

Safrol mempunyai gugus allil yang dapat dikonversikan menjadi bentuk alkohol primer melalui 4 tahap reaksi yaitu: (1) Isolasi safrol dari minyak kulit lawang menggunakan NaOH (2) Isomerisasi safrol menjadi isosafrol menggunakan KOH (3). Oksidasi isosafrol menjadi piperonal menggunakan KMnO₄/polisorbat (tween 80) (4) reduksi piperonal menggunakan natrium borohidrid dalam etanol menghasilkan piperonil alkohol. Piperonil alkohol selanjutn digunakan dalam pembuatan turunan antibiotik C-9154. Berbagai penelitian tentang sintesis turunan antibiotik C-9154 banyak dilakukan dengan menggunakan bahan dasar dan jenis reaksi yang berbeda-beda namun bentuk amida antibiotik C-9154 dengan bahan dasar safrol yang belum pernah dilakukan. Dengan memperhatikan aspek teoritik dan ketersediaan potensi alam, maka safrol yang diisolasi dari minyak kulit lawang dipilih sebagai bahan dasar pembuatan turunan antibiotik C-9154.

Penelitian tentang reduksi senyawa aldehida aromatis menggunakan natrium borohidrida telah banyak dilaporkan. Reaksi reduksi benzaldehida menjadi benzil alkohol dengan rendemen 63,14% dan kemurnian 97,90% [9]. Aldehida aromatis yang lain yaitu veratraldehida telah direduksi menjadi veratril alkohol dengan rendemen 59,51% [10]. Reduksi *p*-anisaldehid dengan menggunakan NaBH₄ menghasilkan 55,12% *p*-anisilalkohol [11] dan reduksi verateriladehid dengan reduktor LiAlH₄ dalam pelarut etanol: THF dengan perbandingan (1:1) menghasilkan 85,3% veratril alkohol [12]. Jika 3,4-dimetoksibenzaldehida (veratraldehid) direduksi dengan *n*-Bu₃SnH dalam pelarut diklorometana dan katalis pada suhu 100°C maka akan diperoleh 80% 3,4-dimetoksi benzil alkohol [13]. Reduksi benzaldehida menggunakan natrium borohidrida dalam pelarut etanol menghasilkan 75,56 % benzil alkohol telah dilakukan [14].

2 Juli 2010

Dari asumsi di atas maka safrol yang mempunyai gugus allil dapat dikonversii menjadi piperonil alkohol sebagai berikut:



METODE PENELITIAN

a. Alat dan 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), Na₂SO₄ 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) NaBH₄, p.a.(E. Merck), Natrium bisulfit, p.a. (E. Merck)

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 Juli 2010

2. 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), Spektro-fotometer $^1\text{H-NMR}$ (JEOL-JNM MY 60), spektrofotometer massa (GC-MS Shimadzu QP-5000).

b. 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 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.

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 Na_2SO_4 anhidrous dan dietil eter dipisahkan dengan evaporator. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR, $^1\text{H-NMR}$.

3. 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 ditambah-kan dengan kecepatan sekitar 0,5 g setiap menit, suhu dipertahankan di bawah 30°C dengan menempatkan labu dalam penangas es.

Setelah semua KMnO_4 ditambah-kan, labu dipanaskan perlahan-lahan pada suhu 40°C sampai semua warna ungu KMnO_4 tidak tampak (15 menit). Kemudian larutan didinginkan

2 Juli 2010

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 $^1\text{H-NMR}$

4. 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

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Isolasi safrol dari minyak kulit lawang Perdagangan

Sebelum dilakukan isolasi safrol dari minyak kulit lawang perdagangan terlebih dahulu diisolasi 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 $120^\circ\text{C}/15\text{ mmHg}$, diperoleh safrol sebagai fraksi III sebanyak 136,61 g (22,7%). Sifat-sifat dari

2 Juli 2010

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 $^1\text{H-NMR}$ (ppm): $\delta = 3,2$ (*d*, $-\text{CH}_2-$), $\delta = 5,0$ (*d*, $=\text{CH}_2$), $\delta = 5,5 - 6,2$ (*m*, $=\text{CH}-$), $\delta = 5,9$ (*s*, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), $\delta = 6,8$ (*m*, 3H Ar). Spektrum MS (*m/z*): 39, 51, 77, 91, 104, 119, 131, 135, dan 162 (puncak dasar) $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$.

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. Spektrum IR dan $^1\text{H-NMR}$ telah dibuktikan sesuai dengan literatur [3, 15].

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): * = 1,8 (*d*, $-\text{CH}_2$), * = 5,9 (*s*, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), * = 6,35 (*d*, $-\text{CH}=\text{}$), * = 6,67 – 6,85 (*d*, H–Ar).

3. 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

2 Juli 2010

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 [3] 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); * = 5,90 (*d*, O-CH₂-O), * = 6,91 (*d*, 1H Ar), * = 7,25 (*d*, 3HAr), * = 9,87 (*s*, CH=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.

4. 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*, -OH), $\delta = 4,5$ (*s*, -CH₂-), $\delta = 5,9$ (*s*, -OCH₂O-), $\delta = 6,75$ (*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 -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

2 Juli 2010

pergeseran kimia 9,87 ppm memberi keterangan telah terjadi reduksi gugus aldehida pada piperonal menjadi gugus alkohol.

KESIMPULAN

1. Senyawa piperonil alkohol sebagai senyawa antara dapat disintesis dari safol melalui reaksi isomerisasi, oksidasi dan reduksi menggunakan NaBH₄

DAFTAR PUSTAKA

1. Guenther, E., 1950. *The essential oil*, diterjemahkan oleh Ketaren, S., 1990 Minyak Atsiri, Jilid IVB, hal 719 & 725, Penerbit UI, Jakarta.
2. Ketaren. S., 1985. *Pengantar Teknologi Minyak Atsiri*, PN Balai Pustaka, Jakarta.
3. Sastrohamidjojo, H., 2004. *Kimia Minyak Atsiri*, Gadjah Mada University Press ISBN- 979-420-551.6Yogyakarta.
4. Kainama, H., 2003. "Isolasi dan Elusidasi Komponen Utama Minyak Kulit Lawang", *J. Genesis*, Vol 1 FMIPA Unpatti Ambon, 62-68.
5. Sohilait, H. J., 2004. "Sintesis 3,4-metilendioksifenil-2-propanon dari safrol dan sintesis analog L-Dopa dari eugenol" *Disertasi* FMIPA-UGM Yogyakarta.
6. Hasegawa, J.,1975. "A New Antibiotik", *J. Antibiotics*, Vol 28(9), 713-717.