

Pemanfaatan Minyak Daun Cengkeh untuk Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Sianida sebagai Bahan Dasar Sintesis Isoflavon

Andi Hairil Alimuddin^{1*}, Sabirin Matsjeh², Chairil Anwar², dan Mustofa³

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura, Pontianak 78121

²Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55581

³Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55581

Diterima 18-05-2011

Disetujui 25-04-2013

ABSTRACT

This research was aimed to utilize eugenol isolated from clove leave oil in the synthesis of isoflavones. Eugenol was used as a raw material by converting into 3,4-dimethoxybenzyl cyanide through several stages of reactions. These stages were methylation of eugenol, isomerization of methyleugenol, oxydation of methylisoeugenol, reduction of 3,4-dimethoxybenzaldehyde, halogenation of 3,4-dimethoxybenzyl alcohol and nitrilization of 3,4-dimethoxybenzyl chloride to 3,4-dimethoxybenzyl cyanide. Methylation of eugenol using dimethylsulfate and NaOH catalyst produced methyleugenol in 93.60% purity. Isomerization of methyleugenol employing base of potassium tertiary butoxide (*t*-BuOK) in dimethyl sulfoxide (DMSO) gave methylisoeugenol with 87.15% yield and 98.10% purity. Oxidation of methylisoeugenol using potassium dichromate ($K_2Cr_2O_7$) was performed catalyst transfer phase (CTP) system of polysorbate 80 to 83.40% 3,4-dimethoxybenzaldehyde yield and 90.20% purity. Reduction of 3,4-dimethoxybenzaldehyde with sodium borohidrat ($NaBH_4$) produced 98% yield. Halogenation of 3,4-dimethoxybenzyl alcohol by $SOCl_2$ to 3,4-dimethoxybenzyl chloride followed by nitrilisation using sodium cyanide produced 3,4-dimethoxybenzyl cyanide with 83.90% purity after reflux for 20 hours.

Keywords: clove leave oil, eugenol, isoflavone, nitrilization

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk memanfaatkan eugenol hasil isolasi dari minyak daun cengkeh sebagai bahan baku sintesis isoflavon. Eugenol dijadikan sebagai bahan baku dengan cara dikonversi menjadi 3,4-dimetoksibenzil sianida melalui beberapa tahapan reaksi. Tahapan-tahapan tersebut adalah alkilasi eugenol, isomerisasi, oksidasi metiliseugenol, reduksi 3,4-dimetoksibenzaldehid, halogenasi 3,4-dimetoksibenzil alkohol dan nitrilisasi 3,4-dimetoksibenzil klorida menjadi 3,4-dimetoksibenzil sianida. Metilasi eugenol menggunakan dimetilsulfat dan katalis NaOH menghasilkan metileugenol sebanyak 89,78% dengan kemurnian 93,60%. Isomerisasi metileugenol menggunakan basa kalium tersier butoksida (*t*-BuOK) dalam medium dimetil sulfoksida (DMSO) menghasilkan metiliseugenol dengan rendemen 87,24% dan kemurnian 88,89%. Oksidasi metiliseugenol menggunakan kalium dikromat ($K_2Cr_2O_7$) dalam sistem katalis transfer fase (KTF) polisorbate 80 menjadi 3,4-dimetoksibenzaldehid sebanyak 85,36% dengan kemurnian 83,46%. Reduksi 3,4-dimetoksibenzaldehid menggunakan natrium borohidrat ($NaBH_4$) menghasilkan 3,4-dimetoksibenzil alkohol sebanyak 98%. Halogenasi 3,4-dimetoksibenzil alkohol menggunakan $SOCl_2$ menghasilkan 3,4-dimetoksibenzil klorida yang direaksikan lebih lanjut dengan natrium sianida untuk menghasilkan 3,4-dimetoksibenzil sianida sebesar 89,5% dengan kemurnian 99,24% setelah proses refluks selama 20 jam.

Kata Kunci: eugenol, isoflavon, minyak daun cengkeh, nitrilisasi

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara hutan tropis dan subtropis terbesar kedua setelah Brazil. Hampir seluruh wilayah Indonesia yang luas ini sangat kaya dengan

tumbuhan penghasil minyak atsiri aromatik yaitu minyak atsiri yang kandungan utamanya senyawa aromatik. Salah satu di antaranya adalah cengkeh penghasil minyak daun cengkeh. Minyak daun cengkeh mengandung 80% eugenol yang dapat diperoleh melalui proses distilasi.

*Telp: +6281345522770

Email: andimuddin@yahoo.com

Salah satu sifat kimia eugenol yang sangat penting adalah adanya gugus alil, yaitu suatu gugus yang mengandung ikatan ganda dua alkena. Gugus alil pada eugenol, memungkinkan eugenol dapat dikonversi menjadi 3,4-dimetoksibenzil sianida. Senyawa ini mempunyai kemampuan bertindak sebagai bahan baku sintesis isoflavon. Isoflavon yang diisolasi dari tumbuhan ataupun hasil sintesis, telah banyak dilaporkan mempunyai efek sebagai antikanker, terutama daidzein dan genistein (Liao *et al.* 2008; Kampköttera *et al.* 2008; Rukachaisirikul *et al.* 2007; Li *et al.* 2008; Choi & Kim 2008).

Beberapa metode telah dikembangkan untuk mensintesis isoflavon di antaranya melalui zat antara kalkan (Al-Maharik & Botting 2010), kromon (Selepe *et al.* 2010; Chen *et al.* 2008) dan deoksibenzoin (Faria *et al.* 2005; Thoruwa *et al.* 2003). Jalur sintesis isoflavon yang paling banyak digunakan adalah melalui zat antara deoksibenzoin. Pembentukan zat antara deoksibenzoin berdasarkan reaksi Hoeben-Hoesch antara senyawa fenol dan benzil sianida (Soidinsalo 2007). Oleh karena itu, bahan dasar yang penting untuk sintesis isoflavon berdasarkan jalur deoksibenzoin adalah senyawa benzil sianida.

Penelitian ini berkaitan dengan penyiapan bahan dasar benzil sianida untuk sintesis isoflavon menggunakan eugenol hasil isolasi dari minyak daun cengkeh. Pada tahap awal dilakukan reaksi alkilasi eugenol menggunakan dimetilsulfat menghasilkan metileugenol. Metileugenol dikonversi menjadi 3,4-dimetoksibenzil sianida melalui beberapa tahapan reaksi, yaitu: isomerisasi, oksidasi, reduksi, halogenasi, dan nitrilisasi.

BAHAN DAN METODE

Bahan yang digunakan untuk keperluan sintesis berupa eugenol, pelarut dan bahan lain dengan kualitas pro analisis seperti: dimetilsulfat (Merck), NaOH (Merck), petroleum eter (Merck), diklorometana (Merck), $K_2Cr_2O_7$ (Merck), H_2SO_4 (Merck), $NaBH_4$ (Merck), DMSO (Merck), *t*-BuOK (Merck), polisorbate 80 (Merck), metanol (Merck), natrium sianida (Merck), natrium iodida (Merck), diklorometana (Merck), eter (Merck), kloroform (Merck), $SOCl_2$ (Merck), aseton (Merck), HCl (Merck), asam asetat glasial (Merck), Na_2SO_4 anhidrat (Merck), toluena (Merck), pelat KLT aluminium F_{254} .

Alat-alat yang digunakan untuk mengkarakterisasi hasil reaksi adalah spektrometer inframerah (IR, Shimadzu FTIR Prestige 21), spektrometer proton resonansi magnet inti

(1H -NMR JEOL MY60 60 MHz), dan GC-MS Shimadzu QP2010S.

Sintesis Metileugenol. Eugenol sebanyak 41 g (0,25 mol) ditempatkan pada gelas piala berkapasitas 1000 mL, ditambahkan larutan 12 g (0,3 mol) NaOH dalam 120 mL air sambil diaduk. Setelah penambahan NaOH selesai, pengadukan diteruskan selama 20 menit. Campuran kemudian dipindahkan ke dalam labu pemisah dan dibiarkan selama satu malam, sehingga terbentuk dua lapisan. Lapisan bawah diambil dan diekstraksi dengan 20 mL petroleum eter diulang 3 kali. Ekstraknya dibuang dan sisanya dimasukkan ke dalam labu leher tiga 250 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnetik, termometer, pendingin, dan corong penetes. Selanjutnya melalui corong pemisah diteteskan 19,2 g (0,15 mol) dimetilsulfat (DMS) selama 1,5 jam pada suhu kamar sambil diaduk. Campuran kemudian direfluks selama 3 jam pada suhu 110–120°C. Campuran didinginkan, kemudian ditambahkan 60 mL air dan diekstraksi 3 kali masing-masing dengan 20 mL petroleum eter. Ekstraknya ditampung dan ditambahkan larutan NaOH 10% sebanyak 15 mL, sehingga terbentuk dua lapisan. Lapisan atas yang mengandung metileugenol dicuci dengan air hingga netral dan dikeringkan dengan magnesium sulfat selama satu malam. Campuran disaring dan filtratnya dievaporasi. Selanjutnya dilakukan distilasi dengan pengurangan tekanan. Kemurnian metileugenol diuji dengan kromatografi gas.

Sintesis Metilisoegenol. Ke dalam labu leher tiga kapasitas 100 mL yang dilengkapi dengan corong penetes, termometer, pendingin bola, silika gel biru, tabung silika, penangas air, dan pengaduk magnetik dimasukkan *t*-BuOK 10,1 g (0,09 mol) dan DMSO sebanyak 25 mL, campuran diaduk sampai larut. Setelah larut, metileugenol sebanyak 16 g (0,09 mol) dimasukkan tetes demi tetes dan direfluks sambil diaduk selama 4 jam. Hasil refluks dituang ke dalam corong pisah yang mengandung campuran petroleum eter-air es (1:1) dan dikocok selama lima menit. Lapisan petroleum eter dipisahkan dan dicuci dengan akuades sampai netral dan dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat. Pelarut diuapkan dengan evaporator Buchii dan hasil diuji kemurniannya dengan kromatografi gas dan struktur analisis dengan spektrofotometer FTIR, 1H -NMR, dan GC-MS.

Sintesis 3,4-dimetoksibenzaldehid. Ke dalam labu leher tiga kapasitas 500 mL yang dilengkapi dengan pendingin bola, termometer, pengaduk, dan penangas es

dimasukkan 5,5 g (0,031 mol) metilisoegenol, 80 mL akuades, 3 mL asam asetat glasial, 8 g H₂SO₄ 50%, 0,15 g katalis polisorbate 80 dan 150 mL diklorometana. Campuran diaduk hingga homogen, kemudian ditambahkan 25 g (84,9 mmol) K₂Cr₂O₇ sedikit demi sedikit dan temperatur dijaga kurang dari 30°C. Setelah penambahan K₂Cr₂O₇ selesai, campuran direfluks sambil diaduk selama 30 menit, kemudian didinginkan. Campuran diuji keasamannya, apabila belum asam, ditambahkan H₂SO₄ 50% hingga pH 1–2. Campuran dimasukkan ke dalam corong pisah untuk memisahkan dari lapisan air. Lapisan air diekstraksi dengan 30 mL diklorometana. Lapisan organik dikumpulkan dan dicuci menggunakan akuades hingga netral, kemudian dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat. Pelarut diklorometana diuapkan dengan evaporator Buchii dan hasilnya direkristalisasi dengan 100 mL etanol. Hasil yang diperoleh dianalisis dengan spektrofotometer FTIR, spektrometer ¹H-NMR, dan GC-MS.

Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Alkohol. Senyawa 3,4-dimetoksibenzaldehyd sebanyak 0,97 g (6 mmol) dan 50 mL metanol dimasukkan ke dalam labu alas bulat ukuran 100 mL, kemudian ditambahkan 0,35 g (9,2 mmol) natrium borohidrat (NaBH₄) sambil diaduk. Setelah pengadukan selama satu malam, campuran dievaporasi untuk menghilangkan metanolnya. Residu diencerkan dengan 25 mL akuades dan diekstraksi dengan 25 mL diklorometana diulang sebanyak 3 kali. Lapisan organik di bagian bawah dikumpulkan kemudian dikeringkan dengan menggunakan Na₂SO₄ anhidrat, dan selanjutnya pelarut diklorometana dievaporasi menggunakan evaporator Buchii. Identifikasi struktur hasil reaksi dilakukan menggunakan spektrometer FTIR, ¹H-NMR, dan GC-MS.

Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Sianida. Sebanyak 2,0 g (12 mmol) 3,4-dimetoksibenzil alkohol dalam 15 mL eter didinginkan di dalam penangas es sampai temperatur 0°C, kemudian ditambahkan 5 g (18 mmol) SOCl₂ tetes demi tetes sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Pengadukan campuran dilanjutkan pada temperatur kamar selama 2 jam. Reaksi dimonitor melalui analisis KLT. Setelah reaksi selesai, ke dalam larutan ditambahkan air es sebanyak 50 mL, kemudian dipindahkan ke dalam labu pemisah dan diekstraksi dengan 3x50 mL eter. Lapisan organik dikumpulkan lalu dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrat dan dievaporasi untuk menghilangkan pelarutnya.

Produk halogenasi yang perlu diperoleh langsung menuju proses nitrilisasi. Ke dalam labu alas bulat leher tiga

yang telah dilengkapi pengaduk magnetik, pendingin bola, dan penangkap gas, dimasukkan 1,5 g 3,4-dimetoksibenzil klorida (9,5 mmol), 0,76 g natrium sianida, 0,1 g natrium iodida dan 5 mL aseton kering. Campuran heterogen tersebut direfluks dengan pengadukan kuat selama 20 jam, kemudian didinginkan dan disaring. Residu yang tersaring dicuci dengan aseton. Filtrat yang diperoleh ditambahkan 5 mL toluen lalu diekstraksi dengan 3x5 mL air hangat. Lapisan toluen dikeringkan dengan Na₂SO₄ anhidrat selama ±15 menit, kemudian pelarut diuapkan secara evaporasi. Produk yang dihasilkan dianalisis dengan spektrofotometer FTIR, spektrometer ¹H-NMR, dan GC-MS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis Metileugenol. Metileugenol berupa cairan, rendemen 89,78%, kemurnian (93,61%); FTIR (cm⁻¹): 3070 (Csp²-H_{aromatik}); 2906-2839 (Csp³-H); 1512 (C=C_{aromatik}); 1300-1000 (C-O-C); NMR (ppm): 6,8 (3H,*s*, H-Aromatis); 6,3 (1H,*m*, -CH=); 4,9-5,2 (2H,*d*, =CH₂); 3,7 (6H,*s*, OCH₃); 3,2 (2H,*d*, -CH₂-); GC-MS (Rt menit): 10,8 (98,13%) (m/z 178).

Sintesis Metilisoegenol. Metilisoegenol berupa cairan harum, rendemen 87,24%, FTIR (cm⁻¹): 3070 (Csp²-H_{aromatik}); 2931-2839 (Csp³-H); 1581 (C=C_{aromatik}); 1300-1000 (C-O-C); H-NMR (ppm): 6,8 (3H,*d*, H-Aromatis); 6,2 (2H,*d*/m, -CH=CH-); 3,8 (6H,*s*, OCH₃); 1,8 (3H,*d*, CH₃); GC-MS (Rt menit)(kelimpahan)(m/z): 11 menit (10,25%) (m/z 178) (*cis*), 12 menit (88,89%) (m/z 178) (*trans*).

Sintesis 3,4-dimetoksibenzaldehyd. 3,4 dimetoksibenzaldehyd berupa padatan putih, rendemen 85,36%, kemurnian 83,79%; FT-IR (cm⁻¹): 3070 (Csp²-H_{aromatik}); 2993-2769 (Csp³-H); 1681 (C=O); 1589 (C=C_{aromatik}); 1300-1000 (C-O-C); ¹H-NMR (ppm): 9,8 (1H,*s*, H-Aldehyd); 7,5 (2H,*d*, H-Aromatis); 7 (1H,*d*, H-Aromatis); 3,9 (6H,*s*, OCH₃); GC-MS (Rt menit)(kelimpahan)(m/z): 12,26 (83,46%) (m/z 166).

Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Alkohol. 3,4-dimetoksibenzil alkohol berupa cairan putih dengan rendemen 98%, kemurnian 100%; FT-IR (cm⁻¹): 3300 (OH); 3001 (Csp²-H_{aromatik}); 2939-2839 (Csp³-H); 1512 (C=C_{aromatik}); 1300-1000 (C-O-C); H-NMR (ppm): 6,6 (3H,*s*, H-Aromatis); 4,3 (2H,*s*, -CH₂-); 3,6 (6H,*s*, OCH₃); GC-MS (Rt menit)(kelimpahan)(m/z): 13,7 (100%) (m/z 168).

Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Sianida. 3,4-dimetoksibenzil klorida berupa padatan, rendemen 89,5%, kemurnian 99,24%, FT-IR (cm⁻¹): 3001 (Csp²-H_{aromatik}); 2982-2830 (Csp³-H), 2245 (CN); 1519 (C=C_{aromatik}); 1300-1000 (C-O-

C); $^1\text{H-NMR}$ (ppm): 6,9 (3H,s, H-Aromatis); 3,7 (2H,s,-CH₂-); 3,9 (6H,s,OCH₃); GC-MS (Rt menit)(kelimpahan)(m/z): 14,1 (99,4%) (m/z 177).

Sintesis Metileugenol. Sintesis isoflavon melalui jalur pembentukan deoksibenzoin (benzil fenil keton) menggunakan bahan dasar turunan benzil sianida. Penyiapan bahan dasar tersebut dapat dilakukan dengan memanfaatkan eugenol yang merupakan salah satu kandungan minyak daun cengkeh yang melimpah di Indonesia. Sintesis turunan benzil sianida dari eugenol dilakukan melalui beberapa tahapan reaksi yang dapat dilihat pada Gambar 1.

Salah satu tahapan untuk sintesis bahan dasar benzil sianida dari eugenol (**1**) adalah oksidasi gugus alil. Proses ini mengalami kendala karena eugenol merupakan senyawa fenol sehingga rentan terhadap proses oksidasi. Oleh karena itu, diperlukan suatu upaya untuk memproteksi gugus hidroksil pada eugenol yaitu melalui metilasi menggunakan dimetil sulfat (DMS). Setelah proses refluks selama 3 jam pada suhu 110-120°C, diperoleh metileugenol (**2**) berupa cairan dengan rendemen sebesar 89,78% dan tingkat kemurnian 93,61%.

Analisis produk menggunakan spektroskopi FTIR dan $^1\text{H-NMR}$. Pita serapan lebar gugus hidroksil daerah bilangan gelombang sekitar 3300 cm⁻¹ tidak terdapat lagi pada spektrum IR produk. Hasil ini menunjukkan bahwa gugus hidroksil pada eugenol telah terproteksi menjadi gugus metoksi.

Analisis hasil menggunakan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ diperoleh data spektra yang disajikan dalam Tabel 1. Puncak A pada pergeseran kimia () 6,8 ppm merupakan puncak karakteristik untuk pergeseran kimia atom hidrogen cincin aromatik. Puncak B pada pergeseran kimia merupakan sinyal atom H dari -CH= dengan penampakan berupa puncak multiplet. Puncak C pada pergeseran kimia 4,9 ppm merupakan

sinyal dari proton =CH₂. Puncak D pada pergeseran kimia 3,7 ppm merupakan sinyal proton dari gugus metoksi yang diperkuat dengan hasil integrasi yang setara dengan enam atom hidrogen. Puncak E pada pergeseran kimia 3,2 ppm dengan integrasi menunjukkan adanya dua atom hidrogen merupakan sinyal dari gugus metilen. Berdasarkan data spektroskopi FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ disimpulkan bahwa senyawa yang dihasilkan dari reaksi metilasi eugenol adalah metileugenol.

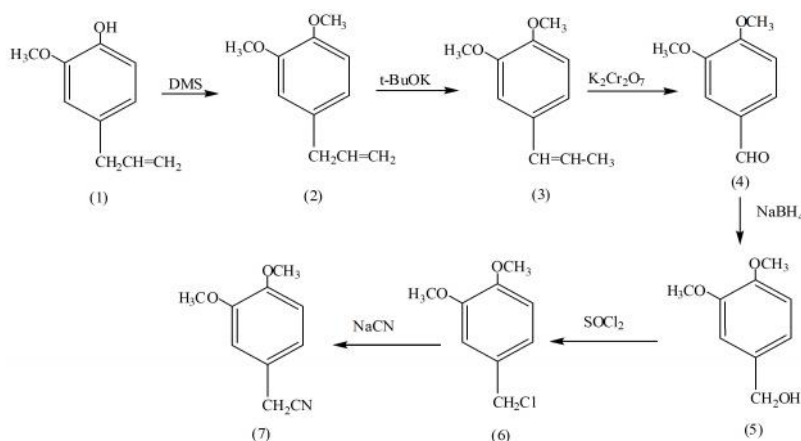
Sintesis Metilisoegenol. Isomerisasi metileugenol menghasilkan produk sebanyak 13,976 g atau efisiensi 87,24% dalam bentuk cairan harum yang tidak berwarna. Hasil isomerisasi metileugenol dianalisis menggunakan spektroskopi GC-MS, FTIR, dan $^1\text{H-NMR}$.

Analisis kromatografi gas terhadap senyawa hasil isomerisasi menunjukkan adanya dua puncak. Puncak 1 dengan waktu retensi (t_{R1}) 11,754 menit memiliki kadar 10,25% diperkirakan puncak dari *cis*-metilisoegenol. Puncak 2 dengan waktu retensi (t_{R2}) 12,597 menit yang berkadar 88,89% diperkirakan puncak dari *trans*-metilisoegenol. Spektrum m/z senyawa hasil isomerisasi menunjukkan puncak dasar pada m/z 178 yang merupakan ion molekuler dari metilisoegenol.

Spektrum FTIR metileugenol menunjukkan serapan karakteristik -CH=CH₂ pada daerah bilangan gelombang 995 cm⁻¹ dan 912 cm⁻¹. Setelah mengalami isomerisasi, metileugenol mengalami perubahan bentuk struktur menjadi

Tabel 1 Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil metilasi eugenol

Jenis Proton	(ppm)	Jumlah proton	Dugaan
A	6,8	3	H-Aromatis
B	6,3	1	-CH=
C	4,9-5,2	2	=CH ₂
D	3,7	6	2 OCH ₃
E	3,2	2	-CH ₂ -



Gambar 1 Skema tahapan reaksi sintesis 3,4-dimetoksibenil sianida dari eugenol

cis dan *trans* metiliseugenol. Perubahan ini ditunjukkan dengan puncak serapan pada bilangan gelombang 964,4 cm^{-1} (bentuk *cis*-) dan 732,9 cm^{-1} (bentuk *trans*-) yang menggantikan serapan karakteristik $-\text{CH}=\text{CH}_2$. Hasil analisis FTIR menandakan telah terjadi proses isomerisasi metileugenol menjadi metiliseugenol.

Analisis hasil menggunakan spektrometer $^1\text{H-NMR}$ diperoleh spektra yang disajikan dalam Tabel 2. Puncak B₂ pada pergeseran kimia 5,7-5,9 ppm merupakan sinyal atom H dari $-\text{CH}-\text{CH}_3$ dengan penampakan berupa puncak doublet. Puncak B₁ pada daerah 6,1 ppm merupakan sinyal dari proton $-\text{CH}=\text{CH}$ dengan penampakan berupa puncak multiplet. Puncak C pada pergeseran kimia 3,8 ppm merupakan sinyal atom H dari gugus metoksi yang diperkuat dengan hasil integrasi yang setara dengan enam atom hidrogen. Puncak D pada pergeseran kimia 1,8 ppm dengan integrasi menunjukkan adanya tiga atom hidrogen merupakan sinyal dari gugus metil. Berdasarkan data spektroskopi FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ disimpulkan bahwa senyawa yang dihasilkan dari reaksi isomerisasi metileugenol adalah metiliseugenol

Sintesis 3,4-dimetoksibenzaldehida. Metiliseugenol dikonversi menjadi 3,4-dimetoksibenzaldehid dengan cara mengoksidasi metiliseugenol menggunakan oksidator $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dengan bantuan katalis transfer fase (KTF) polisorbate 80. KTF diperlukan untuk mempercepat reaksi yang berlangsung dalam sistem dua fase. Produk berupa padatan putih dengan rendemen 85,36%. Data yang diperoleh dari GC-MS menunjukkan puncak ion molekuler pada m/z 166 dengan kemurnian 83,79% sesuai dengan berat molekul senyawa 3,4-dimetoksibenzaldehid. Produk yang diperoleh dianalisis lebih lanjut menggunakan spektrometer FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ untuk mengetahui kebenaran struktur senyawa produk.

Analisis spektrum FTIR terhadap produk oksidasi metiliseugenol menunjukkan adanya puncak serapan khas pada bilangan gelombang 1681 cm^{-1} berupa pita tajam. Puncak serapan tersebut menunjukkan serapan gugus karbonil yang didukung dengan pita di daerah 2841 dan 27291 cm^{-1} untuk ikatan C-H aldehida.

Tabel 2 Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil isomerisasi metileugenol

Jenis proton	(ppm)	Jumlah proton	Dugaan
A	6,8	3	H-Aromatis
B ₁	6,1-6,2	1	$-\text{CH}-\text{CH}_3$
B ₂	5,7-5,9	1	$-\text{CH}=\text{CH}-$
FC	3,8	6	2 OCH_3
D	1,8	3	$-\text{CH}_3$

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ produk oksidasi menunjukkan kesesuaian pergeseran kimia. Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ pada Tabel 3 menunjukkan adanya sinyal A pada pergeseran kimia () 9,8 ppm merupakan sinyal karakteristik untuk pergeseran kimia atom hidrogen aldehida. Proses oksidasi menyebabkan terjadinya perubahan gugus fungsi alil menjadi aldehida. Oleh karena itu, perbedaan puncak karakteristik gugus karbonil dapat digunakan untuk menentukan bahwa oksidasi metiliseugenol telah menghasilkan 3,4-dimetoksibenzaldehida. Sinyal B pada pergeseran kimia () 6,9-7,3 merupakan pergeseran kimia atom hidrogen cincin aromatik, hal ini diperkuat dengan hasil integrasi yang setara dengan tiga atom hidrogen. Sinyal C pada pergeseran kimia 3,9 ppm merupakan sinyal atom H dari gugus metoksi yang diperkuat dengan hasil integrasi yang setara dengan enam atom hidrogen. Berdasarkan data spektroskopi FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ disimpulkan bahwa senyawa yang dihasilkan dari reaksi oksidasi metiliseugenol adalah 3,4-dimetoksi- benzaldehida.

Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Alkohol. Reduksi senyawa 3,4-dimetoksibenzaldehida menggunakan NaBH_4 menghasilkan senyawa 3,4-dimetoksibenzil alkohol berupa cairan putih dengan rendemen 98%. Produk yang diperoleh dianalisis dengan spektrometer FTIR, $^1\text{H-NMR}$ dan GC-MS untuk mengetahui kebenaran struktur senyawa produk. Kromatogram dan spektrum massa dari analisis GC-MS menunjukkan bahwa puncak dengan t_r 13,7 menit memiliki ion molekuler pada m/z 168 yang sesuai dengan berat molekul dari 3,4-dimetoksibenzil alkohol.

Senyawa 3,4-dimetoksibenzil alkohol memiliki ciri spektrum FTIR khas yang dengan mudah dapat diidentifikasi untuk membedakan dengan reaktan 3,4-dimetoksibenzaldehida. Sinyal serapan khas pada spektrum FTIR menunjukkan bahwa reduksi gugus karbonil dari 3,4-dimetoksibenzaldehida telah menghasilkan produk ditandai dengan hilangnya pita serapan tajam gugus karbonil pada bilangan gelombang 1712 cm^{-1} . Pita serapan gugus karbonil ini digantikan oleh pita serapan lebar pada daerah bilangan gelombang 3387 cm^{-1} yang menunjukkan serapan dari gugus hidroksil.

Tabel 3 Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil oksidasi metiliseugenol

Jenis proton	(ppm)	Jumlah proton	Dugaan
A	9,8	1	H-Aldehida
B	6,9-7,3	3	H-Aromatik
C	3,9	6	2 OCH_3

Spektrum $^1\text{H-NMR}$ produk 3,4-dimetoksibenzil alkohol hasil percobaan menunjukkan kesesuaian pergeseran kimia. Analisis $^1\text{H-NMR}$ yang dicantumkan pada Tabel 4 menunjukkan bahwa sinyal B pada pergeseran kimia () 4,4 ppm dengan integrasi dua atom hidrogen menunjukkan sinyal proton dari gugus metilen. Indikasi ini menunjukkan bahwa proses reduksi gugus karbonil menggunakan NaBH_4 telah mengkonversi gugus $-\text{CHO}$ pada 3,4-dimetoksibenzaldehyda menjadi gugus $-\text{CH}_2\text{OH}$ pada 3,4-dimetoksibenzil alkohol. Sinyal A pada pergeseran kimia () 6,6 ppm merupakan sinyal karakteristik atom hidrogen cincin aromatik. Sinyal C pada pergeseran kimia () 3,6 ppm merupakan sinyal atom H dari gugus metoksi yang diperkuat dengan hasil integrasi setara dengan enam atom hidrogen. Berdasarkan data spektroskopi FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ disimpulkan bahwa proses reduksi dari 3,4-dimetoksibenzaldehyda telah menghasilkan senyawa 3,4-dimetoksibenzil alkohol.

Sintesis 3,4-dimetoksibenzil Sianida. Halogenasi senyawa 3,4-dimetoksibenzil alkohol menggunakan SOCl_2 menghasilkan senyawa 3,4-dimetoksibenzil klorida. Senyawa klorida yang diperoleh langsung direaksikan dengan KCN tanpa pemurnian lebih lanjut karena senyawa halogen yang dihasilkan tidak stabil. Rendemen produk sianidasi diperoleh sebesar 89,5%. Produk sianidasi dianalisis lebih lanjut dengan spektrofotometer FTIR, $^1\text{H-NMR}$, dan GC-MS untuk mengetahui kebenaran struktur senyawa produk.

Analisis kromatografi gas terhadap senyawa hasil nitrilisasi menunjukkan bahwa kemurnian produk sebesar 99,24%. Spektra massa senyawa hasil reduksi menunjukkan sinyal dasar pada m/z 177 yang merupakan ion molekuler dari 3,4-dimetoksibenzil sianida. Identifikasi produk reaksi menggunakan spektrofotometri FTIR dapat dengan mudah digunakan untuk menentukan apakah reaktan yang digunakan telah bereaksi membentuk produk yang diharapkan. Senyawa 3,4-dimetoksibenzil alkohol memiliki

sinyal serapan lebar gugus hidroksil pada daerah bilangan gelombang 3387 cm^{-1} yang akan hilang setelah terjadinya reaksi substitusi dengan halogen dilanjutkan dengan sianidasi menghasilkan senyawa 3,4-dimetoksibenzil sianida. Senyawa 3,4-dimetoksibenzil sianida memiliki spektrum FTIR yang khas berupa serapan tajam dari gugus sianida ($-\text{CN}$) pada bilangan gelombang 2245 cm^{-1} .

Analisis lebih lanjut menggunakan metode spektroskopi $^1\text{H-NMR}$ untuk mendukung dugaan bahwa senyawa produk sianidasi adalah 3,4-dimetoksibenzil sianida. Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ pada Tabel 5 menunjukkan bahwa proton C pada pergeseran kimia 3,7 ppm dengan integrasi dua atom hidrogen merupakan sinyal dari gugus metilen. Substitusi gugus hidroksil dengan sianida menyebabkan kerapatan elektron proton benzenik lebih rendah sehingga menjadi lebih terlindungi (*shielding*). Oleh karena itu, puncak proton metilen ($-\text{CH}_2-$) dari produk nitrilisasi pada spektrum H-NMR terletak pada pergeseran kimia 3,7 ppm yang mengalami pergeseran ke arah kanan (*up field*) dibandingkan posisi reaktan 3,4-dimetoksibenzil alkohol yang menunjukkan puncak proton metilen ($-\text{CH}_2-$) pada pergeseran kimia 4,3 ppm

Proton A pada pergeseran kimia () 6,9 ppm merupakan sinyal karakteristik untuk pergeseran kimia atom hidrogen cincin aromatik dengan integrasi 3 atom hidrogen. Jumlah proton aromatik yang ditunjukkan oleh hasil analisis sesuai dengan jumlah atom hidrogen aromatik dari 3,4-dimetoksibenzil sianida. Proton B pada pergeseran kimia 3,9 ppm merupakan serapan atom H dari gugus metoksi yang diperkuat dengan hasil integrasi setara dengan enam atom hidrogen. Hasil interpretasi spektrum $^1\text{H-NMR}$ memiliki kesesuaian dengan jenis proton yang terdapat pada senyawa 3,4-dimetoksibenzil sianida. Berdasarkan data spektroskopi FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ disimpulkan bahwa senyawa yang dihasilkan dari reaksi sianidasi adalah 3,4-dimetoksibenzil sianida.

SIMPULAN

Penyiapan bahan dasar 3,4-dimetoksibenzilsianida dari eugenol dapat dilakukan melalui tahapan reaksi metilasi eugenol, isomerisasi, oksidasi, reduksi, halogenasi, dan sianidasi. Metileugenol dihasilkan dari proses metilasi eugenol sebanyak 89,78%. Produk isomerisasi dengan rendemen 87,24%. Produk 3,4-dimetoksibenzaldehyda yang diperoleh dari proses oksidasi sebanyak 85,36%.

Tabel 4 Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil reduksi 3,4-dimetoksibenzaldehyd

Jenis proton	(ppm)	Jumlah proton	Dugaan
A	6,6	3	H-Aromatik
B	4,4	2	CH_2
C	3,6	6	2 OCH_3

Tabel 5 Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa hasil sianidasi

Jenis proton	(ppm)	Jumlah proton	Dugaan
A	6,9	3	H-Aromatik
B	3,9	6	2 OCH_3
C	3,7	2	CH_2

Reduksi 3,4-dimetoksibenzaldehida menggunakan NaBH_4 menghasilkan 3,4-dimetoksibenzil alkohol sebanyak 98%. Halogenasi 3,4-dimetoksibenzil alkohol menghasilkan 3,4-dimetoksibenzil klorida yang direaksikan lebih lanjut menjadi 3,4-dimetoksibenzil sianida tanpa pemisahan terlebih dahulu. Produk 3,4-dimetoksibenzil sianida yang dihasilkan dari reaksi nitrilisasi sebesar 89,5% memiliki kemurnian 99,24%.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini kami mengucapkan banyak terima kasih kepada Kementerian Negara Riset dan teknologi yang telah membiayai penelitian ini sesuai dengan surat keputusan Menteri Negara Riset dan Teknologi No. 194/M/Kp/X/2008 tertanggal 03 Oktober 2008.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Maharik, N & Botting, N.P.** 2010. A versatile synthesis of [2,3,4- $^{13}\text{C}_3$]isoflavones. *J Label Compd Radiop- harm* **53(3)**: 95–103.
- Chen, I.L., Chen, J.Y., Shieh, P.C., Chen, J.J., Lee, C.H., Juang, S.H & Wang, T.C.** 2008. Synthesis and antiproliferative evaluation of amide-containing flavone and isoflavone derivatives. *Bioorganic & Med Chemistry* **16**: 7639–7645.
- Choi, E.J & Kim, G.H.** 2008. Daidzein causes cell cycle arrest at the G1 and G2/M phases in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cells. *Phytomedicine* **15**: 683–690.
- Faria, T.J., Silva, L.G.F., Filho, J.D.S., Chiari, E & Oliveira, A.B.** 2005. Synthesis and trypanocidal activity of 7,2'-dioxygenated isoflavones and oxypropanolamine derives. *J Braz Chem Soc* **16(6B)**: 1415-1419.
- Kampköttera, A., Chovoloua, Y., Kulawika, A., Röhrdanzc, E., Weberb, N., Prokschb, P & Wätjena, W.** 2008. Isoflavone daidzein possesses no antioxidant activities in cell-free assays but induces the antioxidant enzyme catalase. *Nutr Res* **28**: 620–628.
- Liao, S.Y., Chen, J.C., Qian, L., Shen, Y & Zheng, C.** 2008. QSAR, Action mechanism and molecular design of favone and isoflavone derivatives with cytotoxicity against HeLa. *Eur J Med Chem* **43**: 2159–2170.
- Rukachaisirikul, T., Innok, P., Aroonrerk, N., Boonamnuaylap, W., Limrangsun, S., Boonyon, C., Woonjina, U & Suksamrarn, A.** 2007. Antibacterial pterocarpan from *erythrina subumrans*. *J Ethnopharmacol* **110(1)**: 171–175.
- Selepe, M.A., Drewes, S.E & van Heerden, F.R.** 2010. Total synthesis of the pyranoisoflavone kraussianone 1 and related Isoflavones. *J Nat Prod* **73(10)**: 1680–1685.
- Soidinsalo, O.** 2007. Synthesis of Isoflavone Conjugates, *Dissertation*, Department of Chemistry, Faculty of Science. Finland: University of Helsinki.
- Thoruwa, C.L., Song, T.T., Hu, J., Simon, A.L & Murphy, P.A.** 2003. A simple synthesis of 7,4'-dihydroxy-6-methoxyisoflavone, glycitein, the Third Soybean Isoflavone. *J Nat Prod* **66**: 149–151.