

SYNTHESIS OF 4-ALLYL-2-METHOXY-6-AMINOPHENOL FROM NATURAL EUGENOL

Sintesis 4-Alil-2-metoksi-6-aminofenol dari Senyawa Bahan Alam Eugenol

I Made Sudarma*, Maria Ulfa, and Sarkono

Laboratory of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Mataram University
Jl. Majapahit 62 Mataram 83125

Received August 1, 2008; Accepted October 20, 2008

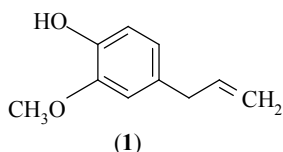
ABSTRACT

The aim of this preliminary research was to synthesize derivatives of eugenol such as 4-allyl-2-methoxy-6-nitrophenol (2) and 4-allyl-2-methoxy-6-aminophenol (3). The result could be used as a reference on the transformation of eugenol to its derivatives. Theoretically nitration of eugenol (1) by nitric acid could produce 4-allyl-2-methoxy-6-nitrophenol (2) and followed by reduction could achieve 4-allyl-2-methoxy-6-aminophenol (3). The formation of this product was analyzed by analytical thin layer chromatography (TLC) and GC-MS. These analysis showed the formation of product (2) and (3) were visible. TLC showed product (1) less polar than eugenol and gave orange colour, and supported by GC-MS which showed molecular ion at m/z 209 due to the presence of $-NO_2$ by replacing one H at 6 position of eugenol. Product (3) was afforded by reduction of (2) with Sn/HCl and tlc analysis showed compound (3) more polar than eugenol (1) and (2) and supported by GC-MS which showed molecular ion at m/z 179 due to the presence of $-NH_2$.

Keywords: Synthesis, 4-allyl-2-methoxy-6-aminophenol, Eugenol

PENDAHULUAN

Senyawa bahan alam yang dikenal dengan "natural products" atau metabolit sekunder telah banyak dimanfaatkan sebagai agen obat-obatan baik di bidang farmasi maupun pertanian karena senyawa tersebut mempunyai aktifitas biologi yang cukup luas, contohnya eugenol (1) yang mempunyai nilai pharmaceutical sangat tinggi karena dapat dipergunakan sebagai antibakterial [1], antiacaricidal [2], obat bisul [3], dan anti kanker [4].



Turunan senyawa eugenol atau turunan metoksiphenol banyak dipergunakan untuk parfum dan pewangi. Senyawa turunan ini dapat dipergunakan sebagai formulasi penarik serangga (*insect attractants*), penyerap sinar UV, antiseptik, dan obat analgesik [5].

Minyak cengkeh merupakan salah satu minyak atsiri yang cukup besar produksinya di Indonesia. Minyak ini terdiri dari 2 komponen utama yaitu eugenol (80-90%) dan kariofilen (10-20%) [6].

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan minyak atsiri khususnya eugenol (1) menjadi senyawa baru melalui reaksi transformasi, sedangkan produk yang diperoleh dapat dipergunakan untuk keperluan pengujian bahan baku obat baik untuk farmasi maupun

pertanian, dan data KLT, GC-MS yang diperoleh pada penelitian ini dapat dipergunakan sebagai acuan untuk penelitian-penelitian yang berkaitan dengan eugenol.

METODE PENELITIAN

Persiapan material

Bunga cengkeh kering dibeli dari pasar Sindu Cakranegara Lombok Nusa Tenggara Barat. Semua pelarut yang dipergunakan seperti diklorometana, THF, metanol, heksana adalah berkualitas untuk keperluan analisis (*analytical grade*). Pereaksi yang dipergunakan seperti asam nitrat, asam sulfat, asam klorida, serbuk tin (Sn), serbuk silika, plat kromatografi lapis tipis dibeli dari sigma.

Ekstraksi eugenol dari bunga cengkeh

Bunga cengkeh (1000 g) yang telah dihaluskan diletakkan pada gelas berleher 3 (*3 neck round bottom flask*) (500 mL) dan ditambahkan air (150 mL). Alat gelas ini kemudian diassembling dengan kondensor destilasi, *receiver*, dan corong pengisi air (*dropping funnel*). Campuran dipanaskan pada panas tertentu sampai minyak cengkeh terdestilasi (keluar) pada *receiver* dan air ditambahkan melalui corong sehingga mencapai level yang tetap. Destilat (minyak cengkeh) dikoleksi sebanyak 100 mL dan dilakukan berulang agar diperoleh minyak cengkeh yang cukup.

* Corresponding author.

Email address : sud_arma@yahoo.co.id

Destilat diekstrak sebanyak 2 kali dengan masing-masing 20 mL diklorometana (DCM). Hasil ekstraksi dikeringkan dengan Na_2CO_3 dan disaring serta uapkan dengan *rotary evaporator*. Setelah kering ditimbang dan minyak yang diperoleh sebanyak (7,53 g) atau sekitar 0,75% dari bunga cengkeh yang digunakan. Hasil ini masih rendah sehingga metode ekstraksi yang dipergunakan dimodifikasi menjadi metode perkolasi. Hasil dari metode ini cukup baik karena dapat menghasilkan minyak cengkeh sekitar 4,5%. KLT analisis dengan menggunakan DCM sebagai eluen diperoleh 3 spot yang masing masing mempunyai R_f sebagai berikut : R_f a = 0,9; R_f b = 0, 8; R_f c = 0,5.

Isolasi atau pemisahan eugenol dengan kolom kromatografi

Polaritas dari eugenol dianalisa terlebih dahulu dengan kromatografi lapis tipis (KLT) untuk mendapatkan sistem eluen yang sesuai. Berdasarkan sistem eluen yang diperoleh pada analisa KLT, pemisahan atau fraksinasi ekstrak dapat dilakukan sebagai berikut. Kolom diisi dengan serbuk silika lebih kurang setengah kolom dan di atas silika diberi pasir. Kolom dimampatkan dengan heksana sampai tidak ada udara di dalam kolom (siap pakai). Ekstrak yang akan dipisahkan ditimbang (3,2 g) dan dilarutkan dengan sedikit diklorometana dan dimasukkan dengan pipet pada kolom yang telah siap. Setelah semua ekstrak masuk ke kolom, eluen heksana dipergunakan terlebih dahulu, eluen ini ditampung (untuk tiap fraksi 10–20 mL) dan diperoleh 5 fraksi. Fraksi-fraksi ini dianalisis dengan KLT namun tidak diperoleh adanya spot. Fraksinasi terus dilakukan dengan menambah polaritas eluen yaitu perbandingan DCM/heksana 1 : 1. Diperoleh 5 fraksi, fraksi 2 dan 3 ada spot yang lain tidak ada. Setelah diuapkan diperoleh 0,3 g minyak warna kuning atau sekitar 9%. Selanjutnya polaritas eluen ditingkatkan dengan DCM murni dan diperoleh 10 fraksi. Fraksi 3 s/d 8 merupakan senyawa murni dan selanjutnya diuapkan dan diperoleh 2,34 g minyak warna kuning muda atau sekitar 73%. Kedua minyak yang diperoleh dianalisis dengan GC-MS dan FTIR untuk memastikan apakah senyawa tersebut eugenol.

Reaksi Nitratasi eugenol (1)

Gelas kimia yang dasarnya bulat (50 mL) yang dilengkapi dengan pengaduk magnetik diisi dengan asam nitrat (10 mL) dan asam asetat glasial (10 mL) kemudian diaduk selama 5 menit. Eugenol (1) (0,5 g) dilarutkan dalam asam asetat glasial (5 mL) dan ditambahkan secara perlahan-lahan pada larutan asam nitrat-asam asetat glasial, diaduk pada temperatur kamar selama 1 jam. Larutan direfluks selama 20 menit.

Setelah 20 menit larutan didinginkan dan ditambahkan air sampai semua material organik mengendap dan dipisahkan antara presipitat dengan penyaringan. Presipitat dilarutkan dengan diklorometana (DCM) dan ditambahkan air (25 mL). Larutan dikocok dan dipisahkan dengan corong pemisah. Ekstrak DCM dikeringkan dengan Na_2CO_3 kering dan selanjutnya disaring dan diuapkan dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh produk reaksi (0,4 g). GC-MS M^+ 209, cal for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ Major fragments : 195 ($M^+ - \text{CH}_2$), 178, 163, 147, 131, 119, 103, 91 (base peak). IR (film) $n_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3232 (O-H), 3084 (C=CH-Ar), 3014 (CH=CH₂), 2936, 2829, 1634 (C=C), 1547 (NO₂), 1399, 1327, 1260 (C-O), 1127 (C-O), 1066, 999, 912, 764.

Reduksi Nitro-eugenol (2) dengan Sn/HCl

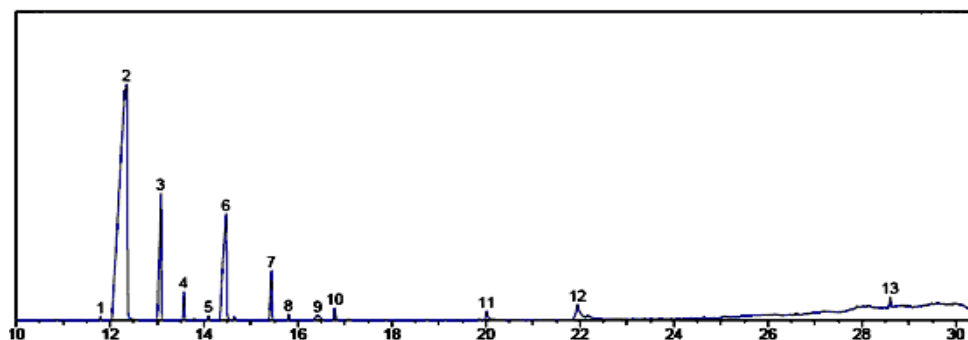
Senyawa (2) (1g) dilarutkan dengan campuran metanol (25 mL) dan HCl pekat (5 mL), dan larutan direfluks dengan serbuk tin (1 g) selama 1 jam. Selanjutnya ditambahkan lagi tin (0,5 g) dan HCl (5 mL) dan campuran direfluks lagi selama 1 jam. Campuran didinginkan dan disaring untuk memisahkan serbuk tin. Metanol diuapkan dengan *rotary evaporator*, *liquor* yang diperoleh ditambahkan air (25 mL) dan diekstrak dengan DCM (3 x 25 mL) dan dipisahkan dengan corong pemisah kemudian dikeringkan dengan Na_2CO_3 anhidrat. Diuapkan dengan *rotary evaporator*, diperoleh minyak warna kuning muda (0,82 g). Produk yang diperoleh dianalisa dengan KLT, GC-MS dan FT-IR.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tahap awal dari penelitian ini adalah mempersiapkan eugenol (1) dan persiapan ini dilakukan dengan melakukan ekstraksi dan isolasi eugenol (1) dari minyak cengkeh. Berdasarkan hasil ekstraksi dengan metode destilasi diperoleh bahwa bunga cengkeh mengandung sekitar 0,75% minyak cengkeh, dan metode perkolasi diperoleh 4,5%. Untuk mengetahui kemurnian dan keberadaan eugenol (1) pada minyak cengkeh tersebut dilakukan analisis dengan GC-MS.

Gambar 1 menunjukkan bahwa minyak cengkeh terdiri dari sekitar 4 komponen yang persentasenya cukup signifikan yaitu puncak no. 2, no. 3, no.4, no. 6, dan no. 7. Berdasarkan analisis GC-MS puncak-puncak tersebut telah diidentifikasi dan ditampilkan pada Tabel 1.

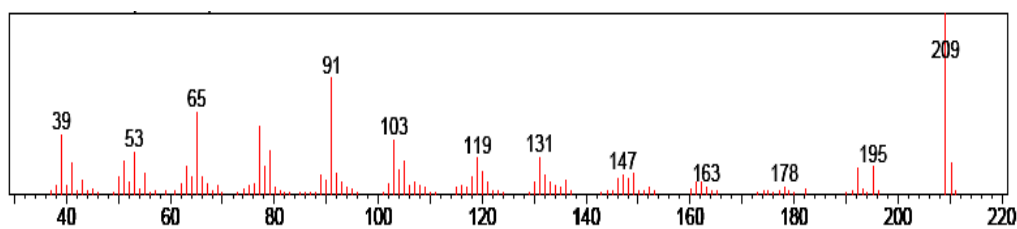
Eugenol (1) mempunyai rumus molekul $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ dengan berat molekul 164, hal ini sangat sesuai dengan Gambar 2 yang memberikan "*molecular ion*" pada m/z 164 berkorelasi dengan berat molekul eugenol (1). Jadi dapat dipastikan bahwa minyak ceng-



Gambar 1. Kromatogram minyak cengkeh

Tabel 1. Komponen minyak cengkeh

Puncak no	Nama senyawa	M ⁺	Persentase	Struktur molekul
2	Eugenol	164	67.27	
3	Beta-karyophyllena	204	9.43	
4	Alfa-humulena	204	1.24	
6	Eugenil asetat	206	13.96	
7	Karyophyllena oksida	187	2.92	

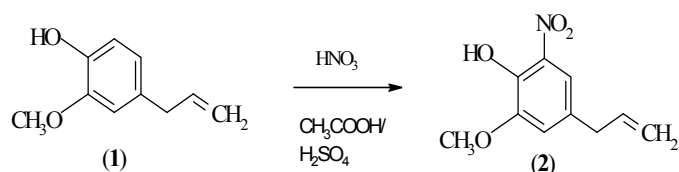


Gambar 2. Spektrum massa eugenol (1)

keh tersebut mengandung eugenol (1) dengan persentase 67%. Berdasarkan Gambar 1, eugenol (1) harus dimurnikan terlebih dahulu untuk keperluan identifikasi dan sebagai standar untuk melakukan transformasi kimia selanjutnya. Pemurnian ini dilakukan dengan khromatografi kolom yang akhirnya menghasilkan eugenol murni sebanyak 2,34 g.

Reaksi Nitratasi Eugenol (1)

Nitratasi eugenol (1) dengan asam nitrat dalam asam sulfat dan asam asetat glasial tidak langsung menghasilkan 4-allyl-2-metoksi-6-nitrofenol (2), karena ternyata keberadaan asam asetat glasial mengakibatkan terjadi reaksi esterifikasi antara gugus



hidroksi dengan asam asetat yang menghasilkan eugenil asetat [7], hal ini nampak jelas dari analisis GC-MS produk hasil reaksi nitratasi (Gambar 3).

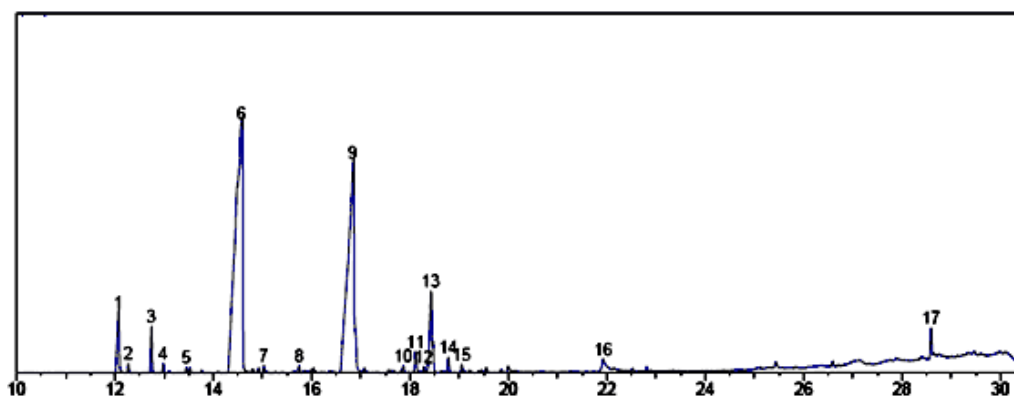
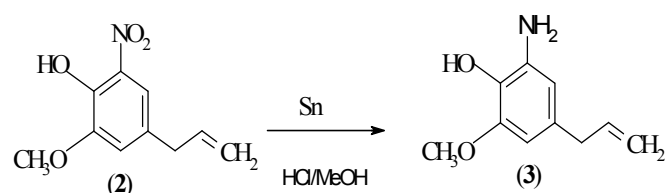
Gambar 3 menunjukkan bahwa ada 2 komponen utama dari hasil reaksi nitratasi eugenol (1) dengan metode tersebut. Berdasarkan analisis GC-MS puncak no. 6 adalah eugenyl asetat dengan fragmentasi seperti pada Gambar 4.

Nitratasi eugenol (1) merupakan reaksi substitusi dan secara teoritis hanya akan menghasilkan produk (2) karena gugus -OH yang terdapat pada eugenol (1) akan yang merupakan gugus prioritas akan mengarahkan substituen -NO₂ pada posisi ortho [7]. Berdasarkan

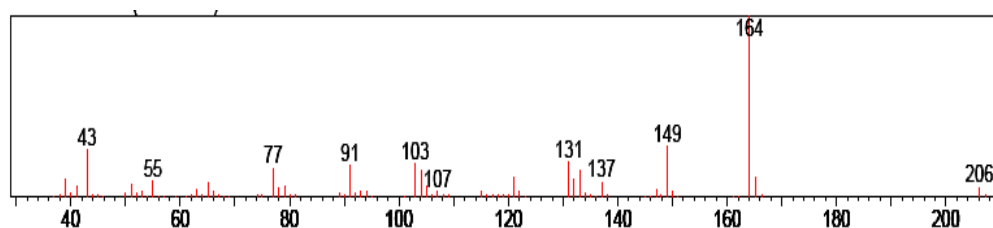
analisis GC-MS puncak no. 9 adalah produk (2) sesuai dengan yang diharapkan dan mempunyai fragmentasi seperti pada Gambar 5.

Senyawa 4-allyl-2-metoksi-6-nitrofenol (2) mempunyai rumus molekul C₁₀H₁₁NO₄ dengan berat molekul 209, hal ini sangat sesuai dengan Gambar 5 yang memberikan *molecular ion* pada *m/z* 209 berkorelasi dengan berat molekul 4-allyl-2-metoksi-6-nitrofenol (2).

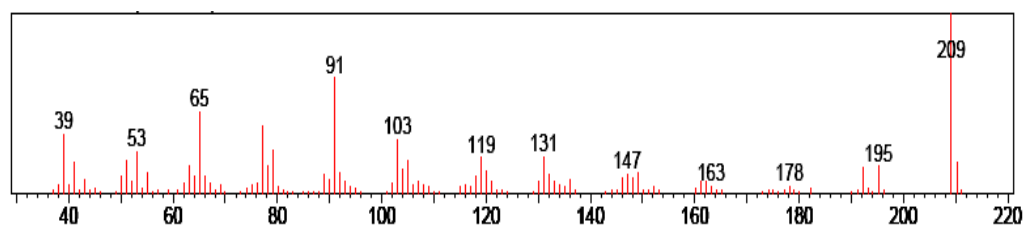
Reaksi Reduksi 4-allyl-2-metoksi-6-nitrofenol (2)



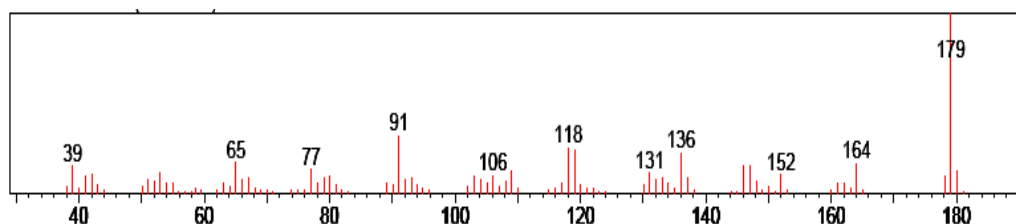
Gambar 3. Kromatogram produk nitratasi eugenol



Gambar 4. Spektrum massa eugenil asetat



Gambar 5. Spektrum massa 4-allyl-2-metoksi-6-nitrofenol (2)



Gambar 6. Spektrum massa 4-allil-2-metoksi-6-aminofenol (3).

Transformasi kimia gugus fungsi nitrat menjadi amina dilakukan dengan mengadopsi metode yang dipublikasikan oleh [8]. Reduksi 4-allil-2-metoksi-6-nitrofenol (2) dengan serbuk Tin dalam HCl/CH₃OH diharapkan akan menghasilkan 4-allil-2-metoksi-6-aminofenol (3). Berdasarkan hasil analisis GC-MS diperoleh spektrum massa seperti pada Gambar 6. Dari spektrum massa tersebut nampak jelas bahwa 4-allil-2-metoksi-6-aminofenol (3) dengan rumus molekul C₁₀H₁₃NO₂ mempunyai berat molekul 179 sesuai dengan *molecular ion* m/z 179.

KESIMPULAN

Eugenol (1) atau 4-allil-2-metoksi-fenol hasil isolasi dari bunga cengkeh dapat ditransformasikan secara kimia menjadi 4-Allil-2-metoksi-6-nitrofenol (2) dan 4-Allil-2-metoksi-6-aminofenol (3).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional yang telah membiayai penelitian ini melalui Hibah

Kompetensi angkatan I tahun 2008 dan Ibu Dewi beserta Staf dari UPI (Universitas Pendidikan Indonesia) Bandung yang telah membantu dalam pengukuran sampel dengan GC-MS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burt, S.A. and Reinder, R.D., 2003, *Lett. Appl. Microbiol.* 2003: **36** (3): 162-167.
2. Kim S. I, Yi, J.H., dan Tak, J. H., *Vet. Parasitol*, 2004, **120** (4): 297-304.
3. Li Y., Xu, C., and Zhang, Q., 2005, *J. Ethnopharmacol*, **98** (3): 329-333.
4. Pisano M., Pagnan, G., and Loi, M., 2007, *Molecular Cancer*, 2007, **6**, 8.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Eugenol>
6. Muchalal M, 1985, *Agric. Biol. Chem.*, **49** (6), 1583-1589.
7. Moore, M. and Dalrymple, D., 1971, *Experimental Methods in Organic Chemistry*, W.B. Saunder Company, West Washington Square, Philadelphia, Pa. 19105.
8. Abiraj, K. and Gowda, D.C., 2003, *J. Chem.Res. (S)*, **6**, 332-334.