

2A

BIDANG MIPA

Laporan Akhir Hibah Penelitian Strategis Nasional
Tahun Anggaran 2010



SINTESIS DAN AKTIVITAS MOLUSKISIDA BEBERAPA
SENYAWA 3-(N-PIPERIDINOMETIL)- ANAKARDAT DAN
SALISILAT

Peneliti :

Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., MSi., PhD

Dra. Suzana, Apt., MSi.

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga Tahun, sesuai dengan Surat Keputusan Rektor
Tentang Kegiatan Penelitian Strategis Nasional dan Penelitian Multi Tahun Universitas
Airlangga Tahun Anggaran 2010 Nomor: 553/H/KR/2010, Tanggal 11 Maret 2010

UNIVERSITAS AIRLANGGA
Oktober 2010

BIDANG MIPA

Laporan Akhir Hibah Penelitian Strategis Nasional
Tahun Anggaran 2010

kt-2
ktB
LP-93/11
Rud
S



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

SINTESIS DAN AKTIVITAS MOLUSKISIDA BEBERAPA
SENYAWA 3-(N-PIPERIDINOMETIL)- ANAKARDAT DAN
SALISILAT

Peneliti :

Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., MSi., PhD
Dra. Suzana, Apt., MSi.

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga Tahun, sesuai dengan Surat Keputusan Rektor
Tentang Kegiatan Penelitian Strategis Nasional dan Penelitian Multi Tahun Universitas
Airlangga Tahun Anggaran 2010 Nomor: 553/H/KR/2010, Tanggal 11 Maret 2010

UNIVERSITAS AIRLANGGA
Oktober 2010

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL : SINTESIS DAN AKTIVITAS MOLUSKISIDA BEBERAPA SENYAWA 3-(N-PIPERIDINOMETIL)- ANAKARDAT DAN SALISILAT
2. Ketua Peneliti
- a. Nama Lengkap : Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., MSi., PhD.
 - b. Jenis Kelamin : Laki-laki
 - c. NIP : 196605181992031002
 - d. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
 - e. Bidang Keahlian : Kimia Organik Sintesis
 - f. Fakultas/Jurusan/Pusli : Farmasi
 - e. Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Tim Peneliti

No	NAMA PENELITI	BIDANG KEAHLIAN	FAKULTAS/ JURUSAN	PERGURUAN TINGGI
1	Dr. Marcellino Rudyanto, Apt, MSi., PhD	Kimia Organik, Kimia Sintesis	Fakultas Farmasi	Universitas Airlangga
2	Dra. Suzana, MSi.	Kimia Organik, Kimia Dasar	Fakultas Farmasi	Universitas Airlangga

3. Pendanaan dan jangka waktu penelitian:
- a. Jangka waktu penelitian yang diusulkan : 1 (satu) tahun
 - b. Biaya yang diusulkan : Rp 100.000.000,-
 - c. Biaya yang disetujui tahun I : Rp. 67.000.000,-

Mengetahui,
Dekan Fakultas Farmasi



Dr. Hj. Umi Athijah, Apt., MS
NIP. 195604071981032001



Surabaya, 29 Oktober 2010
Ketua Peneliti,



Drs. M. Rudyanto, Apt., MSi., PhD
NIP. 196605181992031002

Mengetahui,
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Unair



Dr. Djoko Agus Purwanto, Apt., MSi
NIP. 195908051987011001

RINGKASAN

Produksi kacang mete menghasilkan sejumlah besar produk sisa (limbah) berupa kulit biji mete. Penelitian ini dilakukan sebagai upaya meningkatkan nilai limbah tersebut dengan cara memanfaatkan kandungan terbesar kulit biji mete, yaitu asam anakardat, sebagai bahan baku pembuatan senyawa moluskisida baru yang efektif terhadap Keong Mas (*Briomphalaria sp*) yang merupakan hama penting pada areal sawah beirigasi.

Asam anakardat diisolasi dari kulit biji mete (*Anacardium occidentale* AIT). Terhadap asam anakardat dan asam salisilat dilakukan metilasi regioselektif melalui esterifikasi. Ikatan rangkap pada rantai samping metil anakardat dijenuhkan dengan hidrogenasi katalitik. Terhadap senyawa-senyawa hasil esterifikasi dan hidrogenasi dilakukan reaksi Mannich dengan piperidina, kemudian dilakukan asetilasi untuk menutup gugus hidroksi.

Terhadap senyawa-senyawa hasil sintesis, yaitu metil 3-(*N*-piperidinometil)-5-alkilsalisilat, metil 2-asetoksi-3-(*N*-piperidinometil)-5-alkilbenzoat, metil 5-(*N*-piperidinometil)-5-alkenilsalisilat, metil 2-asetoksi-3-(*N*-piperidinometil)-5-alkenilbenzoat, metil 3-(*N*-piperidinometil)salisilat, dan metil 2-asetoksi-3-(*N*-piperidinometil)salisilat dilakukan uji aktivitas moluskisida terhadap *Briomphalaria sp* dengan cara memasukkan siput ke dalam larutan uji dalam air berbagai konsentrasi, kemudian diamati jumlah siput yang mati setelah 24 dan 48 jam.

Dari berbagai percobaan reaksi Mannich yang telah dilakukan, baik terhadap metil salisilat maupun asam salisilat dapat disimpulkan bahwa gugus karboksilat mengganggu reaksi yang direncanakan sehingga senyawa-senyawa tersebut di atas tidak dapat dibuat. Oleh karena itu dilakukan perubahan strategi dengan terlebih dahulu mengubah asam salisilat menjadi fenol dan asam anakardat menjadi kardanol.

Reaksi Mannich terhadap fenol dengan 2 mol ekuivalen formalin dan 2 mol ekuivalen piperidina dalam pelarut etanol pada suhu kamar menghasilkan 2,4-di(piperidinometil)fenol, sedangkan kondisi reaksi yang sama terhadap kardanol menghasilkan 2-(piperidinometil)kardanol.

SUMMARY

Cashew-nut production gives large amount of cashew nut-shell as the waste-product. This research is aimed as an effort to increase the value of the waste-product by employing the largest constituent of cashew nut shell, i.e. anacardic acid, as starting material for the synthesis of new molluscide compounds which are effective to kill golden snails (*Briomphalaria sp*), a major pest in irrigated paddy fields.

Anacardic acid was isolated from cashew (*Anacardium occidentale* AIT) nut shell. It was planned that the anacardic acid will be regioselectively methylated through esterification, double bonds in the side chain will be transformed to single bonds through catalytic hydrogenation, then the products of esterification and hydrogenation will be reacted with piperidine and formaldehyde through Mannich reaction, and finally the hydroxy group will be blocked by acetylation.

It was also planned that on the synthesis products, i.e. methyl 3-(*N*-piperidinometil)-5-alkylsalicylate, methyl 2-acetoxy-3-(*N*-piperidinomethyl)-5-alkylbenzoate, methyl 5-(*N*-piperidinomethyl)-5-alkenylsalicylate, methyl 2-acetoxy-3-(*N*-piperidinomethyl)-5-alkenylbenzoate, methyl 3-(*N*-piperidinomethyl)salicylate, and methyl 2-acetoxy-3-(*N*-piperidinomethyl)salicylate will be carried out a molluscidal activity test using *Briomphalaria sp*. The test will be carried out by immersing the snails into solutions of the test compounds in various concentrations, then the amount of snail killed after 24 and 48 hours will be observed.

Mannich reaction experiments either on methyl salicylate or salicylic acid did not give the desired products. Since the reaction works well on eugenol, it can be concluded that the carboxylate group interfere Mannich reaction, making it impossible to prepare Mannich derivative of salicylic acid and anacardic acid. Therefore, the strategy was modified by changing salicylic acid to phenol and anacardic acid to cardanol.

Mannich reaction of phenol with 2 molar equivalent of formaline and 2 molar equivalent of piperidine in ethanol at room temperature gave 2,4-di(piperidinomethyl)phenol, while the same reaction on cardanol gave rise to 2-(piperidinomethyl)cardanol.

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian untuk mengubah asam salisilat dan asam anakardat menjadi turunan aminometilnya melalui reaksi Mannich. Reaksi dilakukan dengan mengaduk substrat, formalin dan amina dalam pelarut etanol. Hasil dari beberapa percobaan dengan substrat metil salisilat, asam salisilat dan eugenol menunjukkan bahwa pada kondisi percobaan yang digunakan gugus karboksilat menghalangi terjadinya reaksi. Setelah dilakukan modifikasi strategi, dilakukan dekarboksilasi asam anakardat dengan pemanasan menghasilkan kardanol. Reaksi Mannich terhadap fenol dengan 2 mol ekuivalen formalin dan 2 mol ekuivalen piperidina dalam pelarut etanol pada suhu kamar menghasilkan 2,4-di(piperidinometil)fenol, sedangkan kondisi reaksi yang sama terhadap kardanol menghasilkan 2-(piperidinometil)-kardanol.

Kata kunci: asam anakardat, asam salisilat, kardanol, fenol, piperidinometil.

ABSTRACT

A research to transform salicylic and anacardic acids to their aminomethyl derivatives through Mannich reaction has been carried out. The reaction was performed by stirring substrate, formaline, and amine in ethanol. The results of the experiments using methyl salicylate, salicylic acid, and eugenol showed that under the conditions employed, the reaction is interfered by carboxylate group. After modification of the strategy, decarboxylation of anacardic acid gave cardanol. Mannich Reaction of phenol with 2 molar equivalent of formaline and 2 molar equivalent of piperidine in ethanol at room temperature gave 2,4-di(piperidinomethyl)phenol, while the same reaction on cardanol gave rise to 2-(piperidinomethyl)cardanol.

Keywords: anacardic acid, salicylic acid, cardanol, phenol, piperidinomethyl.

1951
MAY 15 11 30 AM
AT 10.11.51

DAFTAR ISI

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	ii
A. LAPORAN HASIL PENELITIAN	
RINGKASAN	iii
SUMMARY	iv
ABSTRAK	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	2
BAB III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	7
BAB IV. METODE PENELITIAN	9
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	16
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN	34
B. SINOPSIS PENELITIAN LANJUTAN	38

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Tosisitas makrolakton turunan lasiodiplodin	1
---	---

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Asam anakardat dari kulit biji mete	3
Gambar 2	Transformasi asam anakardat menjadi turunan lasiodiplodin	5
Gambar 3	Mekanisme Reaksi Mannich	6
Gambar 4	Rancangan jalur sintesis molekul-molekul target	9
Gambar 5	Perubahan rancangan penelitian	12
Gambar 6	Spektrum H-NMR crude product reaksi Mannich antara metil salisilat, dietilamina dan formaldehida	16
Gambar 7	Spektrum H-NMR crude product reaksi Mannich antara asam salisilat, dietilamina dan formaldehida	17
Gambar 8	Spektrum H-NMR crude product reaksi Mannich antara eugenol, dietilamina dan formaldehida	18
Gambar 9	Spektrum H-NMR crude product reaksi Mannich antara metil salisilat, piperidina dan formaldehida	20
Gambar 10	Spektrum H-NMR crude product reaksi Mannich antara asam salisilat, piperidina dan formaldehida	21
Gambar 11	Spektrum H-NMR crude product reaksi Mannich antara fenol, piperidina dan formaldehida	22
Gambar 12	Spektrum H-NMR produk reaksi Mannich antara fenol, piperidina dan formaldehida	24
Gambar 13	Spektrum IR produk reaksi Mannich antara fenol, piperidina dan formaldehida	24
Gambar 14	Struktur 2,4-di(piperidinometil)fenol	25
Gambar 15	Spektrum H-NMR asam anakardat hasil isolasi	25
Gambar 16	Spektrum H-NMR hasil dekarboksilasi asam anakardat	26
Gambar 17	Spektrum IR hasil dekarboksilasi asam anakardat	27
Gambar 18	Struktur kardanol	27
Gambar 19	Spektrum H-NMR produk reaksi Mannich kardanol dan piperidina	28
Gambar 20	Spektrum IR produk reaksi Mannich kardanol dan piperidina	28
Gambar 21	Geseran kimia proton aromatik dari m-kresol dan m-etilfenol	29
Gambar 22	Struktur 2-(piperidinometil)kardanol	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata ketua peneliti	34
Lampiran 2. Biodata anggota peneliti	38

I. PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kacang mete merupakan komoditas ekspor yang penting dari Indonesia. Produksi kacang mete menghasilkan sejumlah besar produk sisa (limbah) berupa kulit biji mete. Pada umumnya masyarakat di daerah penghasil mete memanfaatkan kulit biji mete sebagai bahan bakar pada proses penggorengan mete. Penelitian ini dilakukan sebagai upaya meningkatkan nilai limbah tersebut dengan cara memanfaatkan kandungan terbesar kulit biji mete, yaitu asam anakardat, sebagai bahan baku pembuatan senyawa-senyawa baru yang lebih bermanfaat.

Keong Mas (*Briomphalaria sp*) yang merupakan hama penting dan bahkan pada daerah-daerah tertentu merupakan hama utama pada areal sawah beirigasi. Hama ini harus diatasi karena menurunkan produksi beras nasional. Berdasarkan pada informasi bahwa asam anakardat memiliki aktivitas moluskisida (Micor *et al*, 2004), dan bahwa salisilanilida yang mengandung gugus *N*-piperidinometil memiliki aktivitas moluskisida yang cukup kuat (Nawwar *et al*, 1994), maka berdasarkan pendekatan struktur dapat diduga bahwa senyawa-senyawa 3-(*N*-piperidinometil) -anakardat dan -salisilat berpotensi memiliki aktivitas moluskisida.

Pada penelitian yang diusulkan ini, asam anakardat diupayakan untuk diubah menjadi senyawa-senyawa yang memiliki gugus *N*-piperidinometil pada posisi 3, kemudian senyawa-senyawa hasil sintesis diuji aktivitas moluskisidanya terhadap keong mas (*Briomphalaria sp*). Diharapkan pada akhir penelitian ini didapatkan senyawa baru yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai produk moluskisida yang dapat digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi hama keong mas.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Keong mas dan pengaruhnya pada ketahanan pangan

Tanaman padi merupakan salah satu komoditas pangan yang harus terpenuhi kecukupannya untuk menunjang kelangsungan hidup sebahagian besar penduduk Indonesia. Salah satu upaya untuk mempertahankan kecukupan pangan adalah melalui pengendalian faktor-faktor pembatas. Salah satu faktor pembatas yang penting adalah serangan hama penyakit. Keongmas merupakan salah satu hama penting pada tanaman padi di Indonesia. Di Daerah Istimewa Aceh misalnya, keongmas telah menjadi hama utama, terutama pada areal sawah beririgasi. Tingkat serangan hama tersebut pun tergolong cukup tinggi. Serangan berat umumnya terjadi di persemaian sampai tanaman berumur di bawah 4 MST. Pada tanaman dewasa, gangguan keongmas hanya terjadi pada anakan sehingga jumlah anakan produktif menjadi berkurang (Hamidy *et al*, 2008).

Kerugian yang ditimbulkan oleh hama ini cukup besar. Tahun 1989 di Filipina misalnya, kerusakan tanaman padi mencapai 400.000 ha. Di Indonesia gangguan hama keongmas juga cukup signifikan. Di Kabupaten Lampung Selatan (1992), keongmas merusak tanaman padi seluas 400 ha dengan kepadatan populasi antara 2-32 ekor per meter persegi. Di Kabupaten Aceh Besar (1998), keongmas menyerang tanaman padi lebih dari 10.000 ha. Hal yang sama juga terjadi di Aceh Utara dan Aceh Timur sehingga banyak tanaman padi gagal panen (Hamidy *et al*, 2008).

Keong mas atau disebut pula siput murbai (*Pomacea canaliculata* Lamarck) diintroduksi ke Filipina antara tahun 1982 sampai tahun 1984. Siput murbai didatangkan dari Amerika Selatan (Brasilia dan Argentina) melalui Taiwan. Nilai gizi yang tinggi sebagai bahan pangan dan pakan ternak menimbulkan minat baik pemerintah maupun swasta untuk mengembangkan siput murbai ini. Namun dalam beberapa tahun kemudian setelah diintroduksi siput murbai menjadi hama padi (Gonzales, 2001).

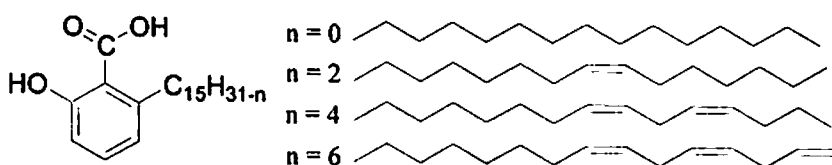
2.2 Asam anakardat: bahan alam Indonesia yang belum dimanfaatkan secara optimal

Indonesia adalah negeri yang kaya akan sumber alam. Salah satu sumber alam yang melimpah dan masih perlu dikembangkan kemanfaatannya adalah senyawa-senyawa alami yang terdapat dalam tumbuhan.

Jambu mete (*Anacardium occidentale* Linn.) merupakan tanaman yang banyak terdapat di Indonesia. Meskipun bukan merupakan tanaman asli Indonesia, biji tanaman ini telah menjadi komoditas ekspor non migas yang penting bagi Indonesia. Pada tahun 2000 Indonesia mengekspor 5.327.180 Kg biji mete tanpa kulit dan 201.539.920 Kg biji mete utuh, dengan nilai total USD 134.240.172 [Bank Indonesia, 2005]. Menurut data F.A.O. Indonesia memproduksi 5% dari total produksi mete dunia dan merupakan produsen terbesar ke lima setelah Brasil, India, Mozambique dan Guineabissau [Mark's Fruit Crops Homepage, 2003].

Di Indonesia, proses pengolahan biji mete sebagian besar masih dilakukan secara tradisional/manual, yakni dengan membelah kulit biji mete dengan menggunakan kaciip untuk mendapatkan bijinya. Konsekuensi dari produksi mete dalam skala besar adalah adanya produk sisa (limbah) berupa kulit biji mete dalam jumlah besar pula. Masyarakat pada umumnya memanfaatkan produk sisa ini sebagai bahan bakar [Rudyanto, 2004].

Kandungan utama (40-50% berat) kulit biji jambu mete ialah minyak fenolik yang disebut cashew nut shell liquid (CNSL). CNSL alami (yang diperoleh tanpa proses pemanasan) mengandung lebih dari 70% asam anakardat (Gambar 1) [Tyman, 1980]. Dengan demikian asam anakardat merupakan senyawa bahan alam yang tersedia dalam jumlah melimpah.



Gambar 1. Asam anakardat dari kulit biji mete

2.3 Aktivitas biologis asam anakardat, asam salisilat dan turunannya

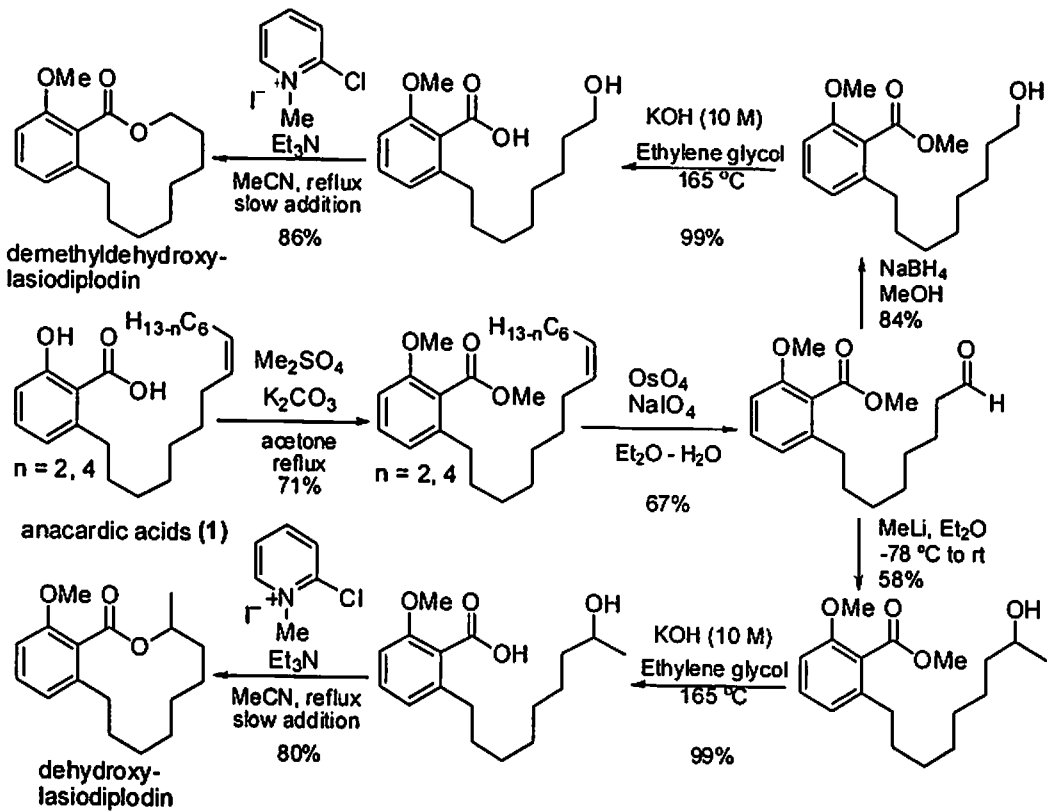
Penelitian oleh Micor *et al* (2004) menunjukkan bahwa cairan kulit biji mete (CNSL) memiliki aktivitas moluskisida. Hasil ini sejalan dengan penemuan sebelumnya bahwa asam anakardat dan komponen-komponen lain dari CNSL memiliki aktivitas moluskisida (Sullivan *et al*, 1982; Kubo *et al*, 1986).

Nawwar *et al* (1994) menemukan bahwa salisilanilida yang mengandung gugus *N*-piperidinometil memiliki aktivitas moluskisida yang cukup kuat, dengan mortalitas 100% pada konsentrasi 10 ppm, 80% pada konsentrasi 5 ppm dan 50% pada konsentrasi 2 ppm.

Boongaling *et al* (2008) menemukan bahwa CNSL, asam anakardat, kardanol dan metil anakardat memiliki aktivitas termisida. Ditemukan pula bahwa nilai ambang toksisitas metil anakardat setingkat dengan terpen dan minyak atsiri.

2.4 Penelitian terkait yang telah dilakukan oleh penulis

Penulis telah berhasil mensintesis dua lakton makrosiklik turunan dari lasiodiplodin, yakni demetildehidroksilasiodiplodin dan dehidroksilasiodiplodin dari bahan awal asam anakardat yang diisolasi dari kulit biji mete. Jalur sintesis tersebut tercantum pada Gambar 2. [Rudyanto, 2006a; Rudyanto, 2006b].



Gambar 2. Transformasi asam anakardat menjadi turunan lasiodiplodin

Terhadap senyawa-senyawa hasil sintesis tersebut telah dilakukan uji toksitas terhadap *Artemia salina* serta sel P-388 dan sel mieloma mencit, hasilnya dapat dilihat pada Tabel 1.

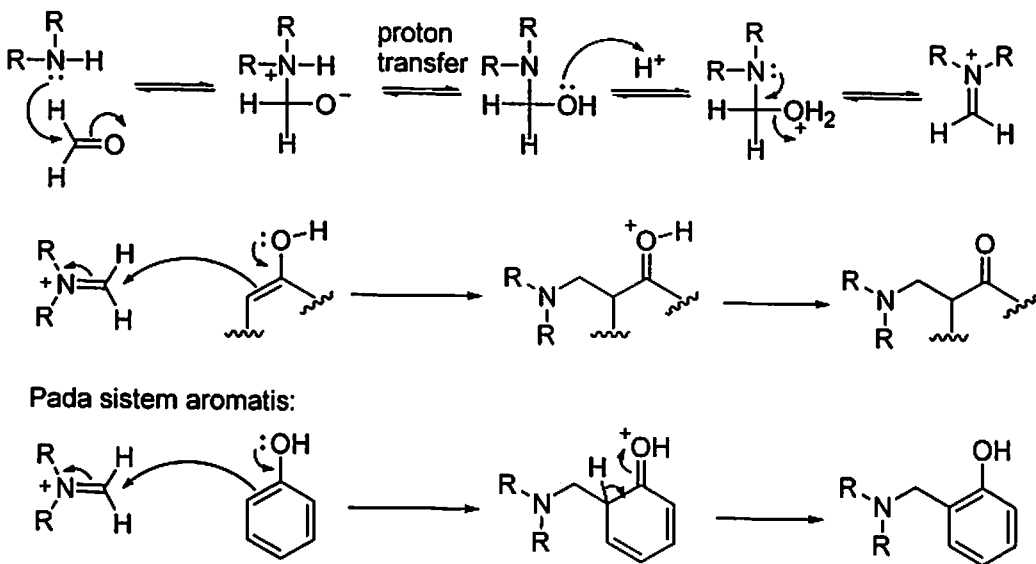
Tabel 1. Toksisitas makrolakton turunan lasiodiplodin

Senyawa	LC ₅₀ (ppm)		
	<i>Artemia salina</i>	Sel P388	Sel mieloma
	175	14	39
	169	14	33

2.5 Reaksi Mannich

Reaksi Mannich adalah suatu reaksi adisi nukleofilik amina ke sebuah gugus karbonil yang diikuti oleh eliminasi anion hidroksil menjadi basa Schiff. Basa Schiff merupakan elektrofil yang bereaksi dalam dua langkah pada adisi nukleofilik dengan karbanion yang dihasilkan dari senyawa yang mengandung proton asam. Oleh karena itu reaksi Mannich mengandung sifat elektrofilik dan nukleofilik. Reaksi Mannich juga dapat dianggap sebagai reaksi kondensasi.

Pada reaksi Mannich, amonia atau amina primer atau sekunder digunakan untuk mengaktifkan formaldehida. Amina tersier dan amina aromatis akan berhenti pada tahap basa Schiff karena tidak kekurangan proton untuk membentuk zat antara imina. Mekanisme reaksi Mannich adalah sebagai berikut ini.



Gambar 3. Mekanisme Reaksi Mannich

III. TUJUAN DAN MANFAAT

3.1 TUJUAN

Tujuan khusus penelitian ini ialah:

- a) Mensintesis senyawa-senyawa metil 3-(*N*-piperidinometil)-5-alkilsalisilat (3), metil 2-asetoksi-3-(*N*-piperidinometil)-5-alkilbenzoat (4), metil 5-(*N*-piperidinometil)-5-alkenilsalisilat (6), metil 2-asetoksi-3-(*N*-piperidinometil)-5-alkenilbenzoat (7), metil 3-(*N*-piperidinometil)salisilat (10), dan metil 2-asetoksi-3-(*N*-piperidinometil)-salisilat (11) dari bahan awal asam anakardat dan asam salisilat. [Catatan: nomor dalam kurung mengacu kepada nomor senyawa pada Gambar 3]
- b) Mendapatkan data aktivitas moluskisida senyawa-senyawa hasil sintesis tersebut di atas terhadap keong mas (*Briomphalaria sp.*).

3.2 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat penelitian ini ialah:

- a) Senyawa-senyawa yang dihasilkan berpeluang untuk diuji aktivitasnya sebagai anti bakteri dan anti jamur, sehingga dapat mendukung roadmap penelitian Universitas Airlangga (tema penyakit tropis). Tetapi untuk sementara pada tahap ini hanya dilakukan uji aktivitas sebagai moluskisida, dengan pertimbangan:
 - i) Tahap sintesis akan memakan banyak waktu, sehingga perlu uji aktivitas yang dapat diselesaikan dalam waktu singkat. Uji moluskisida memenuhi syarat ini.
 - ii) Setelah didapat senyawa yang poten untuk dikembangkan sebagai moluskisida, untuk sampai kepada pembuatan produk yang siap untuk digunakan oleh masyarakat diperlukan jumlah tahapan yang lebih singkat dan biaya yang lebih murah dibanding pengembangan obat baru.
- b) Memanfaatkan limbah agroindustri sebagai bahan baku.

- c) Merupakan upaya peningkatan ketahanan pangan melalui penemuan moluskisida baru untuk mengatasi hama keong mas yang sangat mengganggu produksi beras.

IV. METODE PENELITIAN

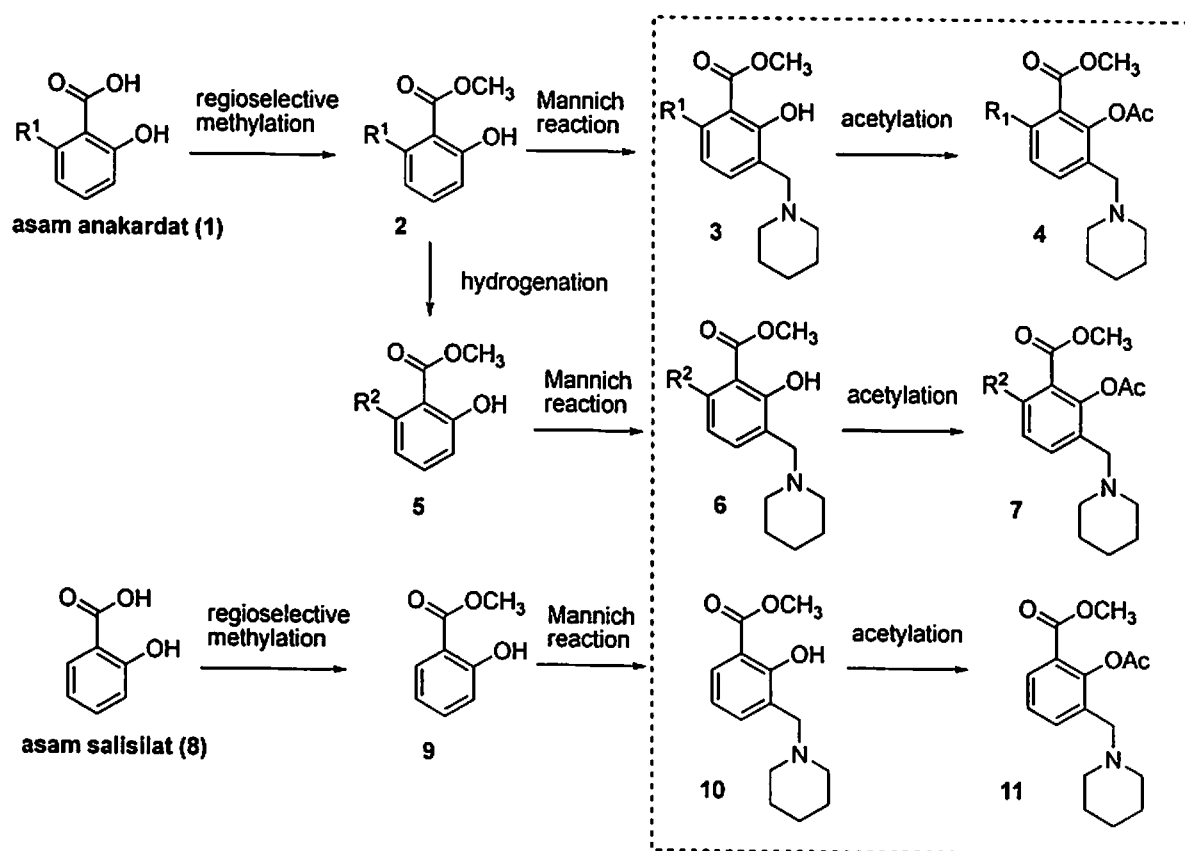
4.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: alat-alat gelas yang lazim digunakan dalam kimia sintesis, neraca analitik, spektrofotometer infra merah serta spektrometer NMR.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kulit biji mete, keong mas, dan bahan-bahan kimia sebagaimana tercantum pada prosedur di bawah ini. Bahan-bahan kimia digunakan sebagaimana diterima dari pemasok.

4.2 Rancangan Penelitian

Rancangan jalur sintesis senyawa-senyawa 3-(*N*-piperidinometil)- anakardat dan salisilat tercantum pada Gambar 4 di bawah ini.



Senyawa-senyawa yang akan diuji aktivitasnya

Gambar 4. Rancangan jalur sintesis molekul-molekul target

4.3 Prosedur Percobaan

4.3.1 Reaksi Mannich metil salisilat dan dietil amina

Percobaan ini ditujukan untuk menguji apakah terhadap metil salisilat dan metil anakardat dapat dilakukan reaksi Mannich. Digunakan dietilamina karena piperidina belum diterima dari pemasok.

Dalam labu alas bulat, metil salisilat sebanyak 1,00 mL (7,72 mmol) dilarutkan dalam 8,0 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut dietilamina sebanyak 2,40 mL (23,2 mmol) dan 1,9 mL formalin (mengandung 23,2 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penangas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 48 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu (*crude product*) diamati dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.1.

4.3.2 Reaksi Mannich metil salisilat dan dietil amina

Karena reaksi dengan metil salisilat tidak memberikan hasil yang diharapkan, maka dicoba kemungkinan melakukan reaksi dengan menggunakan asam salisilat sebagai substrat.

Dalam labu alas bulat dilarutkan 1,0 g (7,24 mmol) asam salisilat dalam 7,5 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut dietilamina sebanyak 2,26 mL (21,7 mmol) dan 1,76 mL formalin (mengandung 21,7 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penangas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 48 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu (*crude product*) diamati dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.2.

4.3.3 Reaksi Mannich eugenol dan dietil amina

Percobaan ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui penyebab percobaan sesuai prosedut 4.3.1 dan 4.3.2 tidak memberikan hasil yang

diharapkan, apakah karena faktor pereaksi yang kurang baik kualitasnya ataukah karena sifat substrat itu sendiri.

Dalam labu alas bulat, eugenol sebanyak 1,00 mL (6,49 mmol) dilarutkan dalam 6,5 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut dietilamina sebanyak 2,02 mL (19,5 mmol) dan 1,58 mL formalin (mengandung 19,5 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penganas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 24 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu (*crude product*) diamati dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.3.

4.3.4 Reaksi Mannich metil salisilat dan piperidina

Sesuai rancangan (Gambar 4), percobaan ini merupakan pelaksanaan dari transformasi senyawa 9 ke 10, sekaligus merupakan orientasi untuk transformasi serupa dari metil anakardat.

Dalam labu alas bulat, metil salisilat sebanyak 1,5 g (9,86 mmol) dilarutkan dalam 8,0 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut piperidina sebanyak 1,98 mL (1,7 g; 19,7 mmol) dan 1,61 mL formalin (mengandung 19,7 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penganas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 48 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu (*crude product*) diamati dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.4.

4.3.5 Reaksi Mannich asam salisilat dan piperidina

Percobaan ini bertujuan mengulang percobaan 4.3.2 tetapi dengan menggunakan piperidina.

Dalam labu alas bulat dilarutkan 1,7 g (12,3 mmol) asam salisilat dalam 12 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut piperidina sebanyak 2,1 g (24,6 mmol)

dan 2,0 mL formalin (mengandung 24,6 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penganas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 48 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu (*crude product*) diamati dengan NMR.

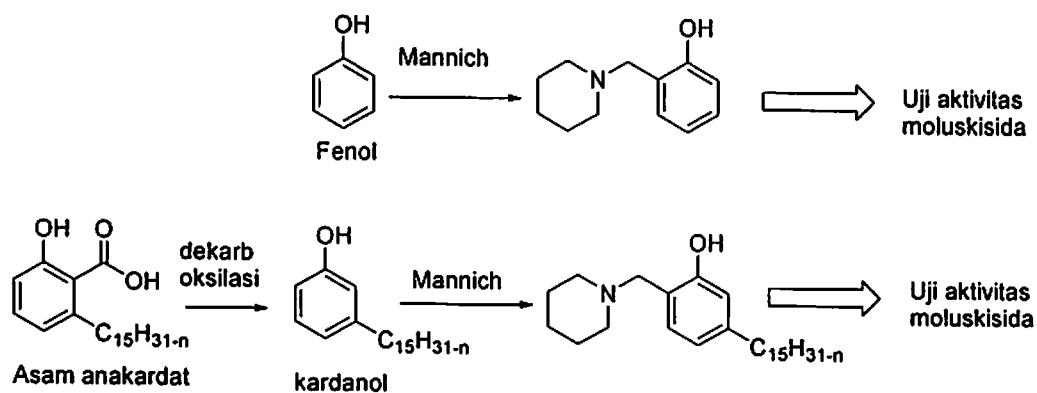
4.3.6 Reaksi Mannich fenol dan piperidina (percobaan pendahuluan)

Percobaan ini bertujuan untuk mengetahui apakah reaksi dapat berlangsung bila gugus karboksilat dihilangkan dari asam salisilat dan asam anakardat.

Dalam labu alas bulat dilarutkan 2,35 g (24,7 mmol) fenol dalam 25 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut piperidina sebanyak 4,2 g (49,3 mmol) dan 4,03 mL formalin (mengandung 49,3 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penganas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 24 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu (*crude product*) diamati dengan NMR.

4.4 Perubahan rancangan penelitian

Dengan mempertimbangkan beberapa alternatif jalan keluar dan kendala yang ada (lihat 5.7), serta mempertimbangkan pula adanya beberapa pereaksi yang ternyata tidak dapat diimpor, maka dilakukan perubahan rancangan penelitian menjadi seperti tercantum pada Gambar 5.



Gambar 5. Perubahan rancangan penelitian

REPRODUCTION
AVAILABLE

4.5 Prosedur percobaan setelah perubahan rancangan penelitian

4.5.1 Reaksi Mannich fenol dan piperidina

Dalam labu alas bulat dilarutkan 2,35 g (24,7 mmol) fenol dalam 25 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut piperidina sebanyak 4,2 g (49,3 mmol) dan 4,03 mL formalin (mengandung 49,3 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penangas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 24 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan fasa diam silika gel dan fasa gerak kloroform-metanol (30:1). Fraksi-fraksi yang menunjukkan harga R_f yang sama pada KLT digabung, kemudian pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan. Produk diamati dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.8.

4.5.2 Isolasi asam anakardat

Kulit biji mete sebanyak 120 gram dihancurkan, kemudian direndam dengan 300 mL heksana selama 24 jam. Campuran disaring dengan kapas, kemudian filtrat disaring ulang dengan kertas saring. Setelah diuapkan dengan pengurangan tekanan, didapat minyak kulit biji mete (CNSL) sebanyak 20 g.

CNSL sebanyak 20 g dicampur dengan 80 mL metanol 50%. Ke dalam campuran tersebut ditambahkan 20 g kalsium hidroksida yang telah dicampur dengan 60 mL metanol 50%, kemudian campuran diaduk pada suhu 50 °C selama 3 jam. Campuran disaring dengan corong Buchner, kemudian residu dicuci dengan metanol 50%. Padatan ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam gelas beker yang berisi campuran 60 mL etil asetat dan 100 mL HCl 6M sambil diaduk. Setelah seluruh padatan selesai ditambahkan, campuran diaduk selama 1 jam. Campuran dipisahkan dengan corong pisah, kemudian fasa organik dicuci 5 kali dengan air suling. Setelah dikeringkan dengan natrium sulfat anhidrat, pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan. Residu ditimbang dan diperiksa dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.9.

4.5.3 Dekarboksilasi asam anakardat

Asam anakardat sebanyak 4,9 g dalam labu alas bulat dipanaskan dengan penangas minyak pada suhu 155-160 °C selama 60 menit. Reaksi dimonitor dengan KLT. Produk dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan fasa diam silika gel dan fasa gerak heksana-etil asetat (65:15). Fraksi-fraksi yang menunjukkan R_f yang sama disatukan kemudian pelarut diuapkan. Produk diamati dengan spektroskopi NMR dan IR. Hasil percobaan disajikan pada 5.10.

4.5.4 Reaksi Mannich kardanol dan piperidina

Di dalam labu alas bulat dilarutkan 0,149 g (5,0 mmol) kardanol dalam 10 mL etanol. Larutan didinginkan dengan penangas air es, kemudian ke dalam larutan tersebut ditambahkan berturut-turut piperidina sebanyak 85,0 mg (15,0 mmol) dan 1,22 mL formalin (mengandung 49,3 mmol formaldehida) sambil diaduk di dalam penangas air es. Setelah formalin selesai ditambahkan, labu ditutup dan campuran diaduk pada suhu kamar selama 24 jam. Pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan, kemudian residu dimurnikan dengan kromatografi kolom menggunakan fasa diam silika gel dan fasa gerak kloroform. Fraksi-fraksi yang menunjukkan harga R_f yang sama pada KLT digabung, kemudian pelarut diuapkan dengan pengurangan tekanan. Produk diamati dengan NMR. Hasil percobaan dapat dilihat pada 5.11.

4.5.5 Cara kerja uji moluskisida (belum dapat dilaksanakan)

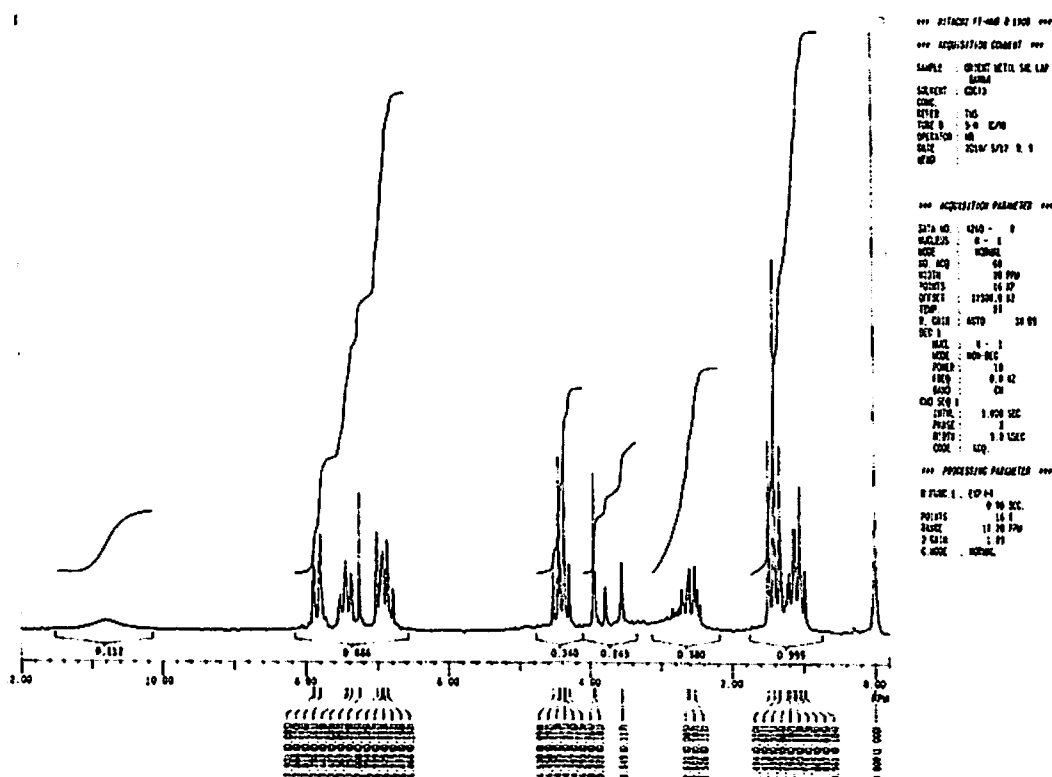
Keong mas muda berukuran 12-18 mm diletakkan di akuarium yang dilengkapi dengan aerator. Air PDAM digunakan untuk *conditioning* selama satu minggu. Setiap dua hari sekali diberikan pakan berupa daun kubis. Akuarium dibersihkan sebelum pemberian pakan berikutnya. Uji moluskisida dilakukan dengan metode perendaman dalam tiga replikasi. Larutan induk senyawa uji dibuat dalam pelarut etanol. Larutan uji disiapkan dengan mengencerkan larutan induk dengan air PDAM hingga konsentrasi tertentu. Siput direndam dalam larutan uji dalam wadah yang diberi tutup anyaman kawat untuk menjaga agar

siput tetap terendam. Sebagai kontrol digunakan larutan etanol dalam air. Jumlah siput yang mati diamati setelah 24 dan 48 jam (Micor et al, 2004).

V. HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Reaksi Mannich metil salisilat dan dietil amina

Percobaan sesuai prosedur 4.3.1 memberikan spektrum H-NMR sebagai berikut (Gambar 6).



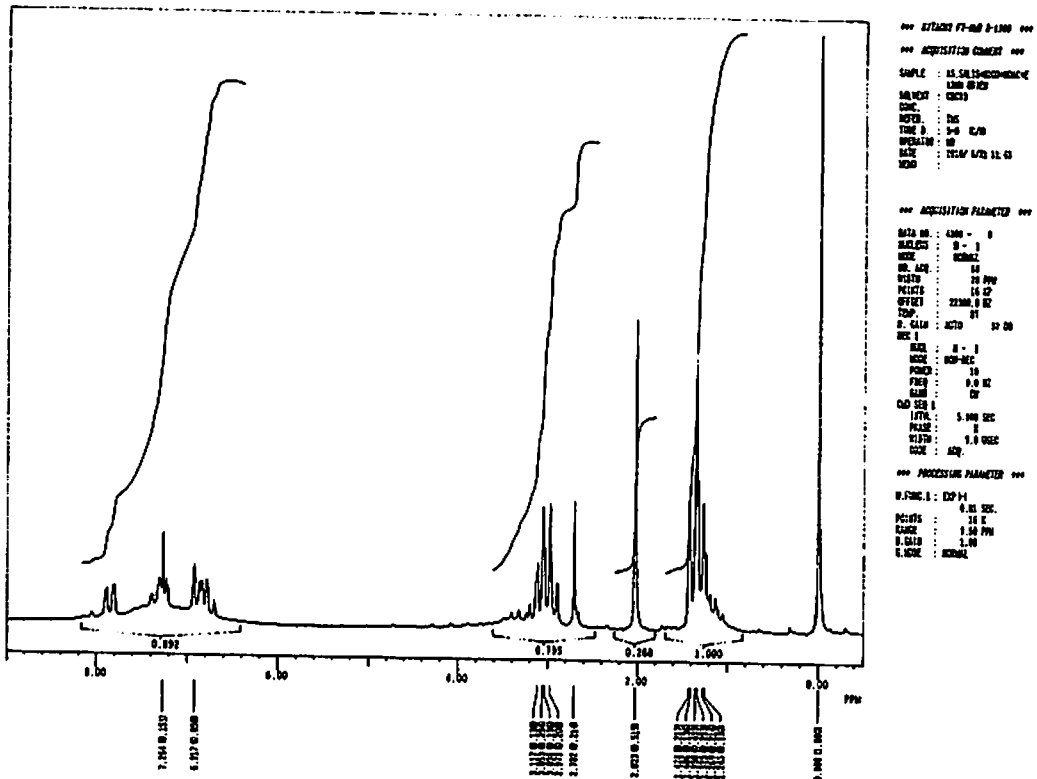
Gambar 6: Spektrum H-NMR *crude product* reaksi Mannich antara metil salisilat, dietilamina dan formaldehida

Spektrum H-NMR dari *crude product* (Gambar 6) menunjukkan bahwa integrasi puncak dari proton metoksi (singlet pada 3,95 ppm) menjadi sangat kecil relatif terhadap proton aromatik (6,87-7,90 ppm). Hal ini menunjukkan bahwa kondisi reaksi Mannich yang telah dilakukan mengakibatkan terlepasnya gugus metoksi. Integrasi puncak-puncak proton aromatik pada 7,80-7,90 ppm, 7,37-7,45 ppm dan 6,87-7,01 ppm menunjukkan perbandingan 1:1:2, yang berarti bahwa pada cincin benzena masih tetap terdapat empat proton, sehingga dapat disimpulkan bahwa pada cincin aromatik belum terjadi substitusi oleh gugus piperidinometil. Karena terdapat puncak-puncak yang berasal dari gugus etil (kuartet pada 4,40 ppm dan triplet pada 1,41 ppm) sedangkan proton yang terikat pada nitrogen tidak teramati, maka dapat diduga terbentuk suatu senyawa amida;

namun untuk memastikannya perlu dilakukan pemisahan, pemurnian dan identifikasi tersendiri yang tidak terkait dengan penelitian ini.

5.2 Reaksi Mannich asam salisilat dan dietil amina

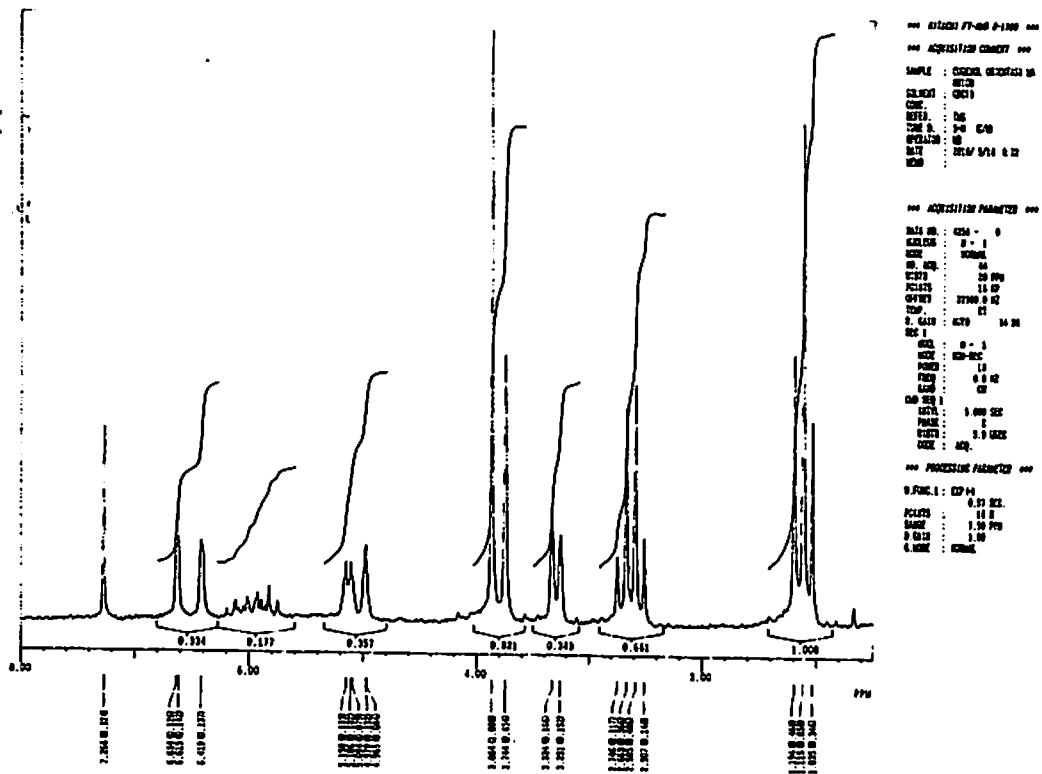
Karena reaksi dengan metil salisilat tidak memberikan hasil yang diharapkan, maka dicoba reaksi dengan menggunakan asam salisilat sebagai substrat. Bila reaksi ini berhasil, jalur sintesis akan menjadi lebih sederhana. Percobaan sesuai prosedur 4.3.2 memberikan spektrum H-NMR sebagai berikut (Gambar 7).



bahwa *crude product* adalah campuran antara asam salisilat dan ion iminium atau terbentuk garam iminium salisilat.

5.3 Reaksi Mannich eugenol dan dietil amina

Percobaan ini dilakukan untuk menguji apakah pereaksi yang digunakan (formalin teknis yang kandungan formaldehidanya tidak diketahui dengan pasti) tidak cukup baik kualitasnya untuk digunakan dalam reaksi Mannich, ataukah gugus-gugus fungsi yang sudah terikat pada cincin aromatik berperan sebagai penghambat reaksi Mannich. Oleh karena itu digunakan eugenol sebagai substrat karena pada eugenol tidak terdapat gugus karboksilat. Produk reaksi sesuai prosedur 4.3.3 memberikan spektrum H-NMR sebagai berikut (Gambar 8).



Gambar 8: Spektrum H-NMR *crude product* reaksi Mannich antara eugenol, dietilamina dan formaldehida

Pada gambar 8 terlihat bahwa meskipun yang diamati adalah *crude product*, tampak bahwa sampel cukup murni karena tidak teramati puncak-puncak lain selain dari senyawa produk reaksi. Terjadinya reaksi Mannich dapat dilihat dari jumlah proton aromatik yang tinggal dua (dua singlet pada 6,62 dan 6,42 ppm) serta adanya puncak dua proton gugus metilena yang berasal dari gugus

aminometil (singlet pada 3,74 ppm). Puncak-puncak lainnya ialah multiplet satu proton pada sekitar 6 ppm dan multiplet dua proton pada 4,97-5,15 ppm yang berasal dari gugus alkena alifatik, singlet tiga proton pada 3,86 ppm yang berasal dari gugus metoksi, doublet dua proton pada 3,29 ppm berasal dari metilena gugus alil, sedangkan kuartet empat proton pada 2,62 ppm dan triplet enam proton pada 1,12 berasal dari gugus etil.

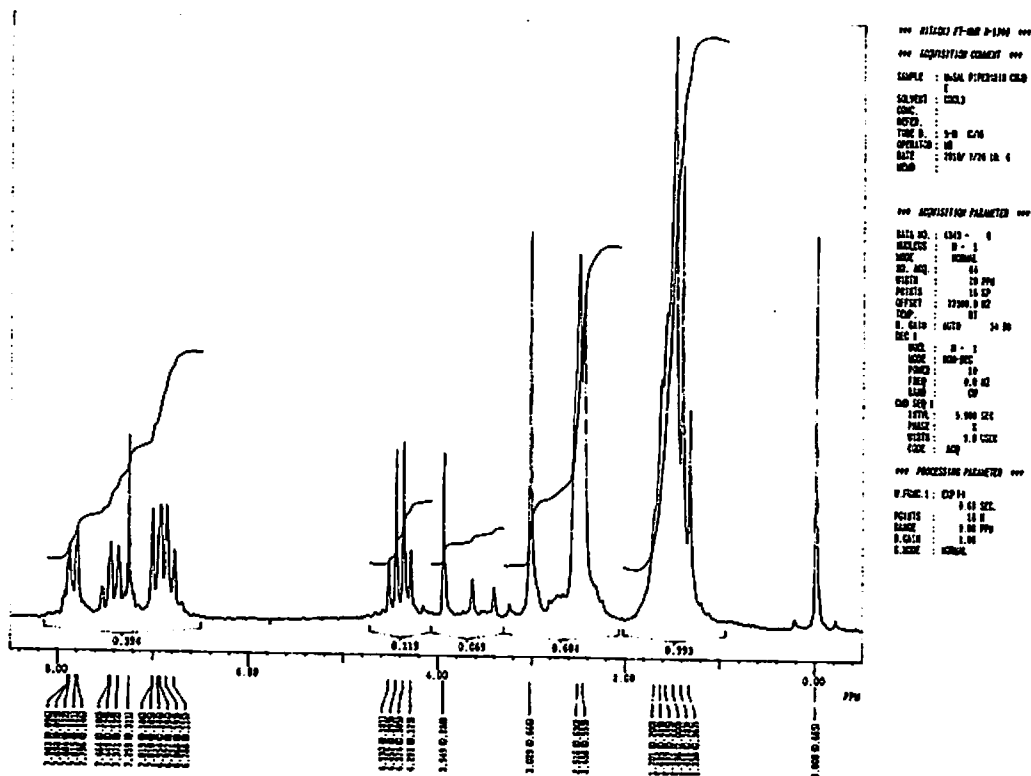
Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pereaksi cukup baik kualitasnya untuk reaksi Mannich, di lain pihak dapat pula disimpulkan reaksi Mannich terhadap metil salisilat dan asam salisilat tidak dapat berlangsung karena adanya gugus karboksilat. Untuk mengatasi hal ini maka strategi sintesis harus diubah. Perubahan dapat dilakukan dengan terlebih dahulu mengubah gugus karboksilat menjadi gugus lain, kemudian mengembalikan ke gugus karboksilat setelah reaksi Mannich selesai dilakukan. Proses ini akan memperpanjang jalur sintesis, memakan banyak waktu dan memerlukan pereaksi-pereaksi lain yang kemungkinan sulit didapat di dalam negeri. Oleh karena itu peneliti memilih untuk menghilangkan gugus karboksilat dengan reaksi dekarboksilasi, karena diketahui bila asam anakardat dipanaskan pada suhu 150-180 °C akan terjadi dekarboksilasi menjadi kardanol (Rishaferi, 2009).

5.4 Reaksi Mannich metil salisilat dan piperidina

Sesuai rancangan (Gambar 4), percobaan ini merupakan pelaksanaan dari transformasi senyawa **9** ke **10**, sekaligus merupakan orientasi untuk transformasi serupa dari metil anakardat. Percobaan sesuai prosedur 4.3.4 memberikan spektrum H-NMR seperti tercantum pada Gambar 9 di bawah ini.

Percobaan reaksi Mannich antara metil salisilat dengan formaldehida dan piperidina memberikan hasil yang serupa dengan ketika digunakan dietilamina. Spektrum H-NMR dari crude product (Gambar 9) juga menunjukkan bahwa integrasi puncak dari proton metoksi (singlet pada 3,95 ppm) menjadi sangat kecil relatif terhadap proton aromatik (6,79-7,90 ppm). Hal ini menunjukkan bahwa kondisi reaksi Mannich yang telah dilakukan mengakibatkan terlepasnya gugus metoksi. Integrasi puncak-puncak proton aromatik pada 7,80-7,90 ppm, 7,37-7,46 ppm dan 6,79-7,02 ppm juga menunjukkan perbandingan 1:1:2, yang berarti bahwa pada cincin benzena masih tetap terdapat empat proton, sehingga dapat

disimpulkan bahwa pada cincin aromatik belum terjadi substitusi oleh gugus piperidinometil. Karena terdapat puncak-puncak yang berasal dari proton-proton piperidina (multiplet empat proton pada 2,46-2,52 ppm dan multiplet enam proton pada 1,34-1,70 ppm) sedangkan tidak terlihat puncak proton yang terikat pada nitrogen, maka dapat diduga terbentuk suatu senyawa amida; namun untuk memastikannya perlu dilakukan pemisahan, pemurnian dan identifikasi tersendiri yang tidak terkait dengan penelitian ini.



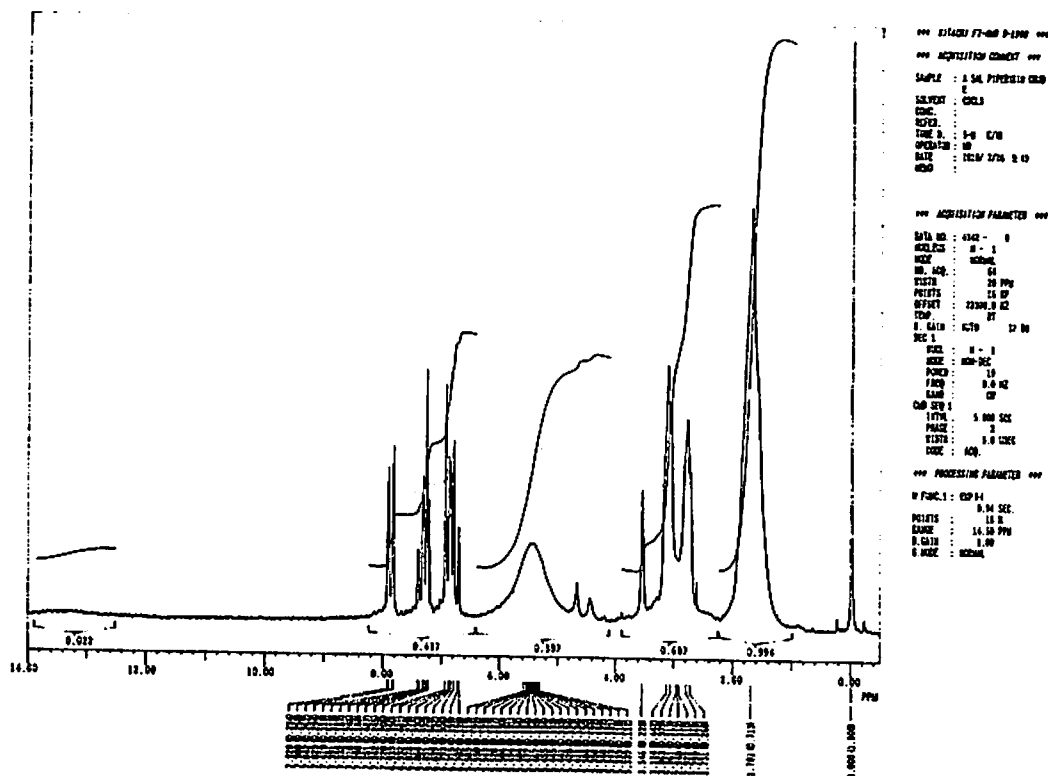
Gambar 9: Spektrum H-NMR *crude product* reaksi Mannich antara metil salisilat, piperidina dan formaldehida

5.5 Reaksi Mannich asam salisilat dan piperidina

Percobaan sesuai prosedur 4.3.5 memberikan spektrum H-NMR seperti tercantum di bawah ini (Gambar 10).

Pada spektrum H-NMR tersebut tidak terlihat adanya puncak di sekitar 4 ppm yang mengindikasikan adanya proton metilena dari gugus piperidinometil. Selain itu, proton-proton aromatik (7,82-7,93 ppm, 7,22-7,41 ppm dan 6,70-6,94 ppm) juga masih menunjukkan perbandingan integrasi 1:1:2 yang menunjukkan belum terjadi substitusi pada inti aromatik. Puncak multiplet empat proton pada 2,73-3,12 ppm dan multiplet enam proton pada 1,20-2,20 ppm menunjukkan adanya

gugus piperidil. Puncak singlet pada 5,47 ppm berasal dari proton gugus fenol. Diiduga crude product adalah campuran antara asam salisilat dan ion iminium yang terbentuk dari piperidina atau terbentuk garam iminium salisilat.



Gambar 10: Spektrum H-NMR *crude product* reaksi Mannich antara asam salisilat, piperidina dan formaldehida

5.6 Reaksi Mannich fenol dan piperidina (percobaan pendahuluan)

Crude product dari reaksi sesuai prosedur 4.3.6 memberikan spektrum H-NMR seperti tercantum pada Gambar 11. Informasi terpenting dari spektrum tersebut adalah adanya puncak singlet pada 3,66 ppm yang berasal dari proton metilen dari gugus aminometil.

Alternatif lain untuk mengatasi masalah ini ialah dengan melakukan perubahan terhadap substrat. Asam salisilat dan asam anakardat dapat diubah menjadi bentuk benzil alkoholnya, kemudian setelah dilakukan reaksi Mannich secara teoritis dapat dikembalikan ke bentuk asamnya melalui reaksi oksidasi. Kendala untuk memilih jalur ini ialah sulit didapat pereaksi untuk reaksi reduksi dan oksidasi serta waktu yang tidak cukup karena jalur sintesis menjadi panjang.

Karena diketahui bahwa gugus karboksilat pada asam anakardat dapat dilepaskan melalui reaksi dekarboksilasi dengan prosedur yang sederhana (Rishaferi, 2009), maka diputuskan untuk melakukan modifikasi rancangan penelitian dengan melibatkan reaksi dekarboksilasi. Dalam hal ini juga dipertimbangkan bahwa meskipun tidak terdapat gugus karboksilat masih terdapat kemungkinan adanya aktivitas biologis dari produk sintesis karena masih terdapat cincin aromatik (planarity), gugus hidroksi fenolik dan gugus amino.

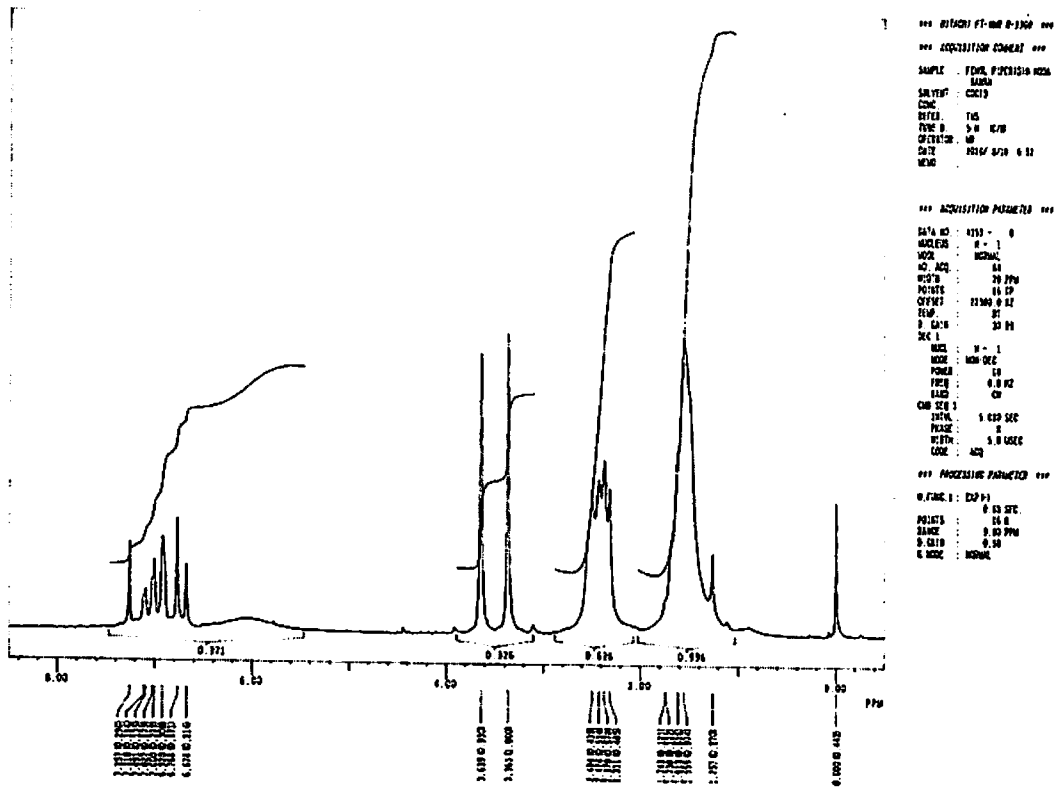
Perubahan rancangan penelitian dapat dilihat pada 4.4.

5.8 Reaksi Mannich fenol dan piperidina

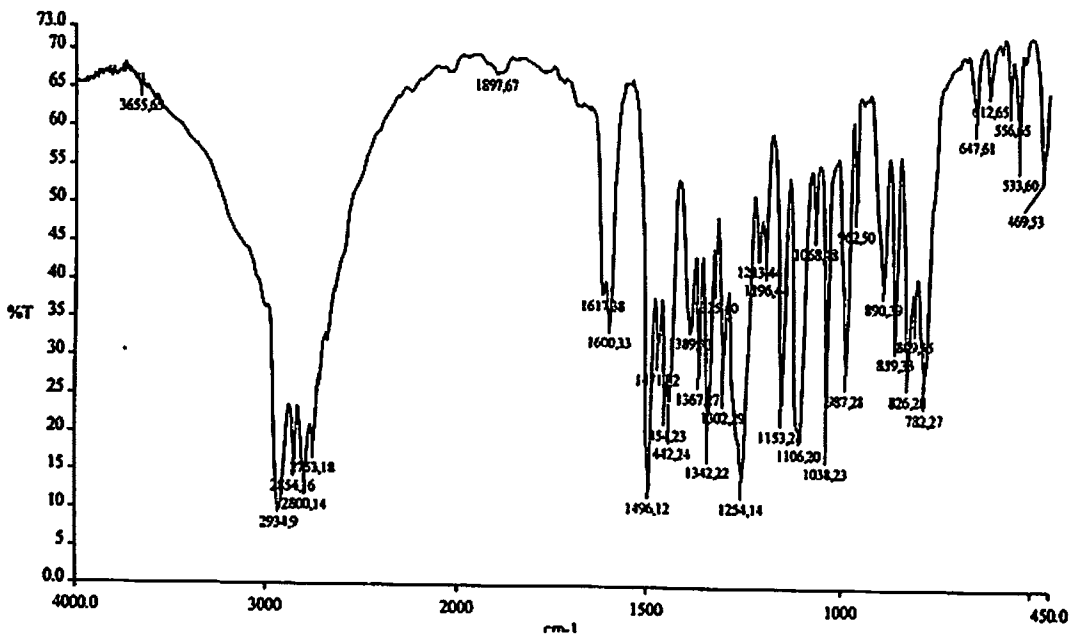
Percobaan sesuai prosedur 4.5.1 memberikan produk berupa cairan kental berwarna kuning, yang memberikan spektrum H-NMR dan IR seperti tercantum pada Gambar 12 dan Gambar 13.

Pada Gambar 12 tampak adanya dua puncak singlet dengan perbandingan integrasi yang sama, yaitu pada 3,63 dan 3,36 ppm, yang menunjukkan adanya dua gugus metilena. Letak geseran kimia yang tidak berimpit dari kedua puncak singlet tersebut menunjukkan bahwa telah terjadi substitusi pada posisi orto dan para terhadap gugus hidroksi. Hal ini diperkuat oleh integrasi proton-proton aromatik (multiplet pada 6,68-7,11) yang menunjukkan adanya tiga proton. Singlet lebar pada sekitar 6 ppm berasal dari satu proton gugus hidroksi, sedangkan multiplet 8 H pada 2,31-2,49 dan multiplet 12 H pada 1,26-1,74 berasal dari proton-proton dua gugus piperidin.

Spektrum IR memberikan beberapa pita serapan pada 1000-1350 cm^{-1} , yang tidak terdapat pada spektrum IR dari fenol (SDBS, 2010). Pita-pita serapan tersebut menunjukkan adanya ikatan C-N. Demikian pula adanya pita-pita serapan pada 2850-3000 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan C-H alifatik yang tidak terdapat pada fenol (Pavia, 2001).

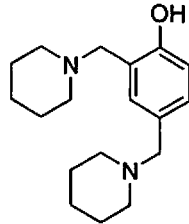


Gambar 12: Spektrum H-NMR produk reaksi Mannich antara fenol, piperidina dan formaldehida



Gambar 13: Spektrum IR produk reaksi Mannich antara fenol, piperidina dan formaldehida

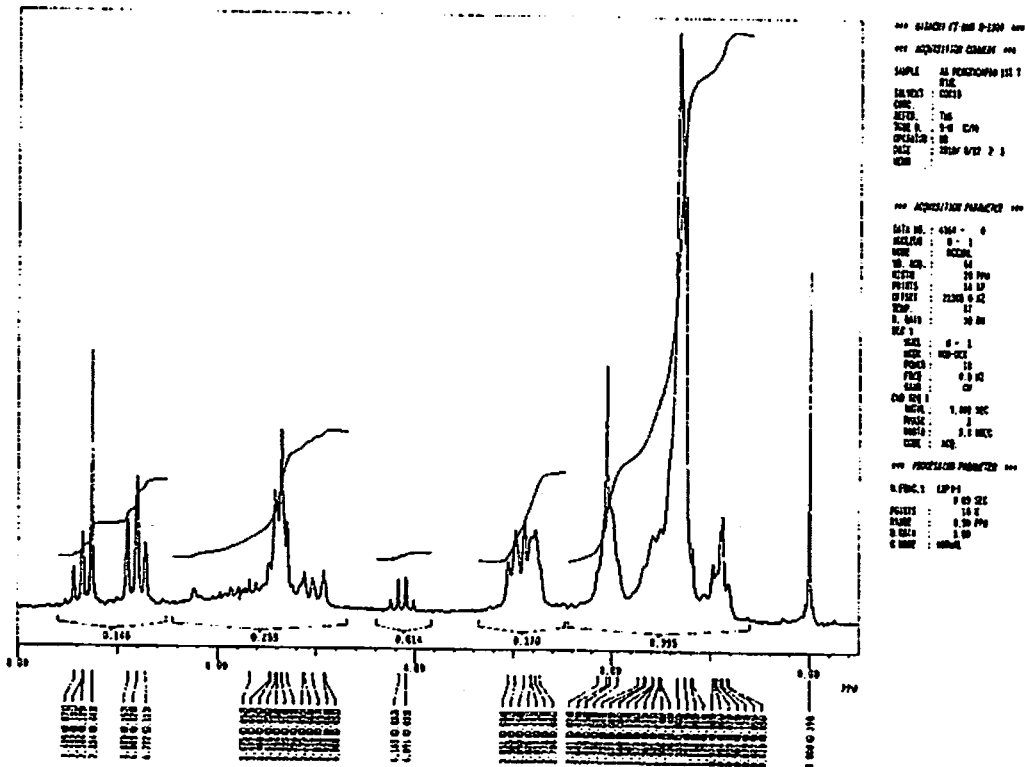
Berdasarkan data spektroskopi tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa produk reaksi Mannich antara fenol, piperidina dan formaldehida ialah 2,5-di(piperidinometil)fenol, yang strukturnya disajikan pada Gambar 14.



Gambar 14. Struktur 2,4-di(piperidinometil)fenol

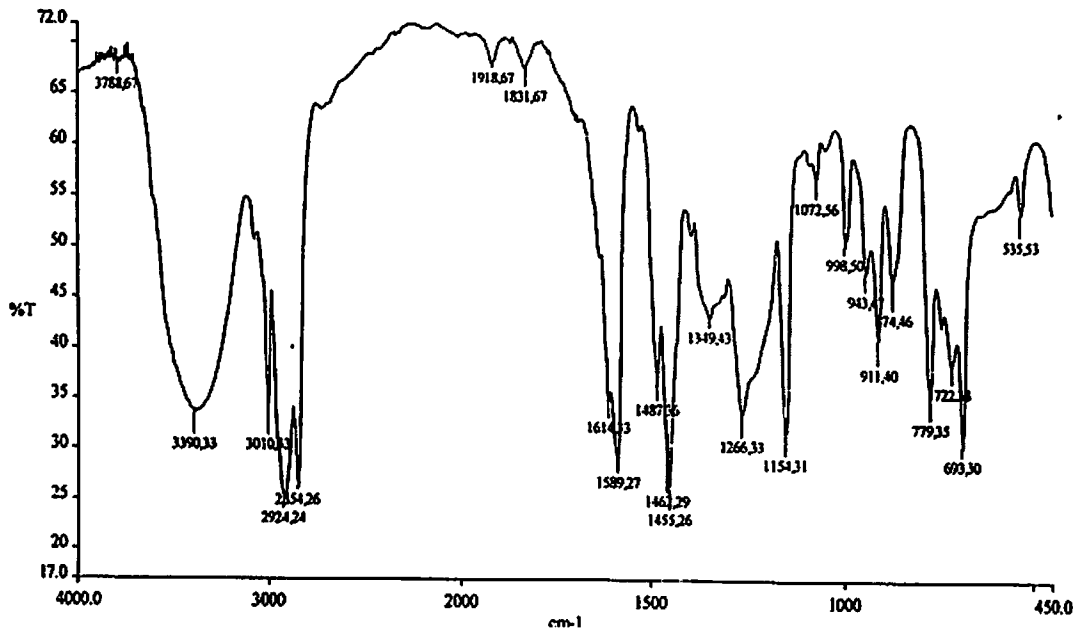
5.9 Isolasi asam anakardat

Percobaan sesuai prosedur 4.5.2 memberikan 7,1 g asam anakardat berupa cairan kental berwarna kuning, yang memberikan spektrum H-NMR seperti tercantum pada Gambar 15.



Gambar 15: Spektrum H-NMR asam anakardat hasil isolasi

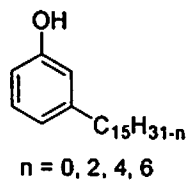
Spektrum tersebut identik dengan spektrum asam anakardat yang diperoleh sebelumnya (Rudyanto, 2006). Puncak-puncak multiplet pada 6,72-7,43 ppm berasal dari proton-proton aromatik, multiplet pada 4,91-6,10 ppm berasal dari



Gambar 17: Spektrum IR hasil dekarboksilasi asam anakardat

Lepasnya gugus karboksilat juga dibuktikan dengan spektroskopi IR. Pada spektrum IR (Gambar 17) tidak tampak adanya pita serapan pada daerah sekitar 1700 cm^{-1} yang merupakan pita serapan spesifik modus uluran dari ikatan $\text{C}=\text{O}$.

Berdasarkan data spektroskopi tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa reaksi dekarboksilasi telah menghasilkan produk yang diinginkan, yakni kardanol, yang strukturnya disajikan pada Gambar 18 di bawah ini.

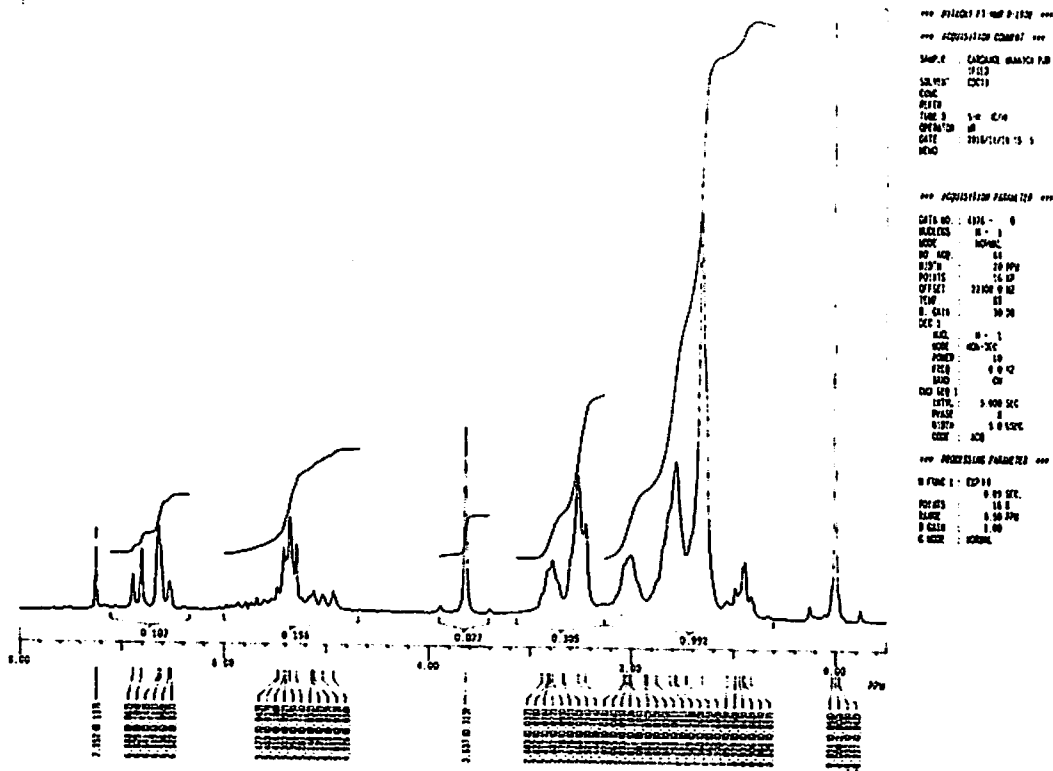


Gambar 18: Struktur kardanol

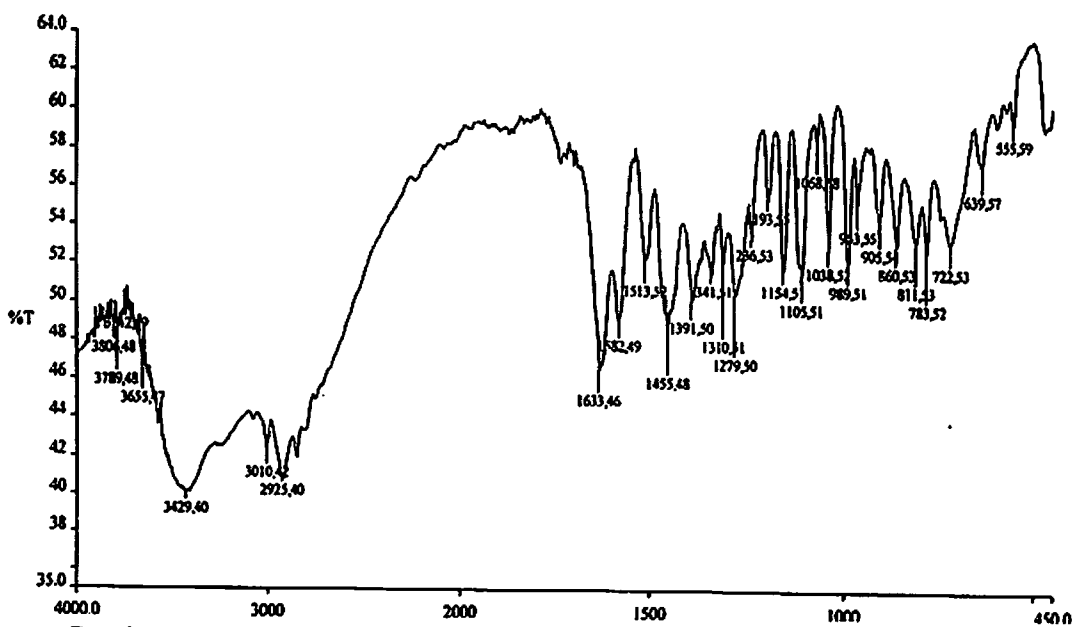
Penting untuk dikemukakan di sini bahwa kardanol yang telah diperoleh, bila disimpan pada suhu kamar di bawah atmosfer udara akan berubah menjadi coklat kehitaman. Kemungkinan hal ini terjadi karena reaksi oksidasi yang mengubah kardanol menjadi bentuk kuinon. Untuk mengatasi hal ini maka kardanol disimpan dalam wadah tertutup rapat di bawah atmosfer gas nitrogen dan terhindar dari cahaya.

5.11 Reaksi Mannich kardanol dan piperidina

Percobaan reaksi Mannich sesuai prosedur 4.5.4 memberikan 0,12 g (60%) produk berupa cairan kental berwarna kuning. Spektrum H-NMR dan IR senyawa hasil reaksi tersaji pada Gambar 19 dan 20.



Gambar 19: Spektrum H-NMR produk reaksi Mannich kardanol dan piperidina

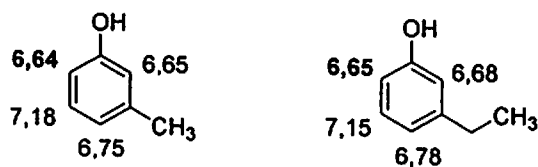


Gambar 20: Spektrum IR produk reaksi Mannich kardanol dan piperidina

Spektrum H-NMR (Gambar 19) menunjukkan adanya puncak singlet pada 3,64 ppm yang merupakan puncak dari proton metilena dari gugus aminometil. Perbandingan integrasi puncak proton gugus metilena tersebut dengan integrasi puncak proton aromatik (6,52-6,89 ppm) menunjukkan adanya tiga proton aromatik, yang berarti bahwa telah terjadi satu substitusi oleh gugus piperidinometil.

Tiga proton aromatik menunjukkan serapan pada geseran kimia 6,85 ppm (doublet, $J=7,4$ Hz), 6,64 ppm (doublet, $J=1,3$ Hz), dan 6,58 ppm (dobel doublet, $J=7,4$ dan 1,3 Hz). Secara teoritis, dua proton pada posisi orto akan memberikan tetapan kopling sebesar 7-10 Hz, meta 1-3 Hz, dan para 0-1 Hz. Dengan demikian dapat dipastikan gugus piperidinometil tidak masuk ke posisi di antara gugus hidroksil dan gugus alkil, karena seandainya demikian maka akan dihasilkan pola pembelahan yang berbeda (tiga buah doublet).

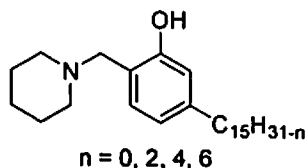
Untuk menentukan masuknya elektrofil apakah pada posisi orto atau para terhadap gugus hidroksi tidak dapat dilakukan hanya dengan spektrum H-NMR seperti di atas, tetapi memerlukan teknik NMR dua dimensi (COSY dan NOESY). Karena spektrometer yang tersedia tidak dapat digunakan untuk tujuan tersebut, maka dilakukan pendekatan mekanistik untuk memprediksi posisi masuknya gugus piperidinometil. Elektrofil akan masuk ke posisi dimana terdapat elektron dengan kerapatan tertinggi. Dari literatur didapat data geseran kimia proton-proton aromatik pada spektra NMR *m*-kresol dan *m*-etilfenol, (Gambar 21) dua senyawa yang merupakan benzena terdisubstitusi seperti kardanol.



Gambar 21. Geseran kimia proton aromatik dari *m*-kresol dan *m*-etilfenol

Pada Gambar 21 terlihat bahwa proton yang berada pada posisi orto terhadap gugus hidroksi memiliki geseran kimia yang paling kecil dibanding ketiga proton lainnya. Ini berarti bahwa atom karbon yang mengikat proton tersebut memiliki kerapatan elektron yang paling tinggi di antara atom-atom karbon lain yang dapat

mengalami reaksi substitusi (mengikat H). Karena propabilitas tertinggi masuknya elektrofil adalah pada posisi kaya elektron, produk reaksi yang paling mungkin ialah 2-(piperidinometil)kardanol, sebagaimana strukturnya tersaji pada Gambar 22.



Gambar 22. Struktur 2-(piperidinometil)kardanol

Banyaknya hambatan yang ditemui dalam pelaksanaan penelitian ini mengakibatkan percobaan-percobaan transformasi kimia yang telah dilakukan memakan seluruh waktu yang tersedia, sehingga terhadap senyawa-senyawa hasil sintesis belum sempat dilakukan uji aktivitas moluskisida.

VI. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil beberapa kesimpulan sebagai berikut:

- a) Pada kondisi yang telah dicoba, tidak dapat dilakukan reaksi Mannich terhadap asam salisilat dan metil salisilat.
- b) Asam anakardat dapat didekarboksilasi menghasilkan kardanol.
- c) Reaksi Mannich terhadap fenol dengan pereaksi formalin dan piperidina menghasilkan 2,4-di(piperidinometil)fenol.
- d) Reaksi Mannich terhadap kardanol dengan pereaksi formalin dan piperidina menghasilkan 5-(piperidinometil)kardanol.

6.2 Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disarankan beberapa hal sebagai berikut:

- a) Dilakukan uji aktivitas terhadap senyawa-senyawa yang dihasilkan.
- b) Dilakukan penelitian reaksi Mannich asam salisilat dan asam anakardat dengan kondisi lain atau jalur yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Bank Indonesia (2003). **Data Ekspor Nasional per Negara Tujuan** (<http://bi.go.id/> diakses pada tanggal 1 Desember 2003).
- Boongaling EB, Acda MN, Hernandez HP, Rosario EJ (2008). Fractination, Derivatization and Termicidal Activity of Cashew (*Anacardium occidentale* L.) Nut Shell Liquid against the Philippine Milk Termite (*Coptotermes vastator* Light). **The Philippine Agricultural Scientist**, 91 (4), 408-415.
- Gonzales DB, Matchoc ORO (2001). **Opsi-Opsi Pengendalian Siput Murbai**. Penerjemah : Suharto H., (<http://www.applesnail.net/> diakses pada 23 Oktober 2009).
- Hamidy S, Khalid J, Azis A. (2008). **Rakitan Teknologi Pengendalian Hama Keong Mas**. Website BPTP NAD (<http://nad.litbang.deptan.go.id>), diakses pada 23 Oktober 2009.
- Mark's Fruit Crops Homepage (2005), (<http://www.uga.edu/fruit/cashew.html>, diakses pada tanggal 20 November 2005).
- Rishaferi, Irawadi TT, Nur MA, Sailah I (2009). Isolation of Cardanol from Cashew Nut Shell Liquid using the Vacuum Distillation Method. **Indonesian Journal of Agriculture**, 2(1), 11-20.
- Rudyanto M, J Ekowati, Suzana (2006a). **Synthesis and Anticancer Prescreening of Lasiodiplodin Derivatives Derived from Natural Anacardic Acid**. ITSF Seminar on Science and Technology,.
- Rudyanto M, J Ekowati, Suzana, (2006b). **Utilisation of Anacardic Acids Isolated From Cashew Nut Shell as Starting Material for the Synthesis of Bioactive Materials: Synthesis and Toxicological Evaluation of Lasiodiplodin Derivatives**. Research report.
- Rudyanto M, J Ekowati, H Poerwono (2004). **Synthesis of Amides from Natural Anacardic Acids**. ITSF Seminar on Science and Technology, Jakarta, February 2004.

- Micor JRL, Mojica ERE, Leyson GPM, Petrache CA, Deocaris CC (2004). Preliminary studies on the characterization and toxicity of the cashew nut shell liquid in *Pomacea canaliculata* and *Artemia salina*. **Asia Life Sciences**, 13 (1&2), 71-80.
- Nawwar GAM, Swellem RH, Ibrahim AM (1994). Oxazole, Pyrazole and Piperidine Derivatives Having an o-Hydroxyaryl Moiety with Anticipated Molluscicidal Activity. **Arch. Pharm. Res.** 17 (2), 66-70.
- Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, Vyvyan JR (2001). **Introduction to Spectroscopy**. 4th ed. Australia: Brooks/Cole.
- SDBS, Spectral Database for Organic Compounds. <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>
- Tyman JHP (1980). Cultivation, Processing and Utilisation of the Cashew. **Chem. Ind.**, 54-62.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Ketua Peneliti

PERSONAL INFORMATION

Full name : Marcellino Rudyanto
 Place and date of birth : Blitar, 18 May 1966
 Gender : Male
 Academic position : Lektor Kepala (Senior Lecturer)
 Affiliation : Faculty of Pharmacy, Airlangga University
 Office address : Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286
 Phone 031-5033710 Facs 031-5020514
 E-mail address : yakkou2000@yahoo.com
 Mobile Phone : 0815-505-8893

HIGHER EDUCATION HISTORY

Year of Graduation	Level	University	Field of Study
1990	Bachelor (S1)	Airlangga University	Pharmacy
1991	Aphotecary	Airlangga University	Pharmacy
1996	Master (S2)	Institut Teknologi Bandung	Organic Chemistry
2002	PhD (S3)	Tohoku University	Pharmaceutical Chemistry

STRUCTURAL POSITION HISTORY

Position	Institution	Period
Secretary	Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Airlangga University	2003 - 2007

RESEARCH ACTIVITIES

Year	Research Title	Grant
2008-2009	Sintesis senyawa baru antinocceptiv dari turunan sinamat dan N-fenil-N'-benzoilurea	Project Grant FF-Unair
2007	Total Synthesis of Cassiarin A	Open Research (Japan)
2007	Lakton Makrosiklik yang Dibuat dari Asam Anakardat Alami: Aktivitas Antileukemia In Vitro	DP2M
2006	Green Chemistry: Sintesis Benzoilurea, Benzoilthiurea dan Turunannya pada Kondisi Bebas Pelarut dengan Iradiasi Gelombang Mikro	DP2M
2005	Utilisation of Anacardic Acid isolated from Cashew Nut Shell Liquid as Starting Material for the Synthesis of Bioactive Materials: Synthesis and Toxicological Evaluation of Lasiodiplodin Derivatives	ITSF
2004	Sintesis Beberapa Turunan Salisilamida	DIKS Unair
2003	Synthesis of Novel Amides from Natural Anacardic Acids Isolated from Cashew Nut Shell Liquid	ITSF
1998 - 2002	Synthetic Studies on the Application of Palladium-Catalysed Cycloalkenylation Reaction to the Synthesis of	Monbusho (Japan)

	Biologically Active Natural Products	
1997	Aktivitas Moluskisida Asam Anakardat dan beberapa Turunannya terhadap <i>Pomacea sp.</i>	DP3M
1995 - 1996	Usaha-Usaha Pembuatan Turunan Asam Anakardat dalam Rangka Studi Aktivitasnya terhadap <i>Plutella xylostella</i>	TMPD
1993	Identifikasi bahan Aktif dari Kulit batang Pohon Kamboja (<i>Plumeria acuminata</i> AIT) dan Uji Aktivitas Antibakterinya terhadap <i>Escherichia coli</i> .	DIP Unair
1990	Pengaruh Deksametason terhadap Metabolisme Teofilina pada Subyek Sehat	Mandiri

SCIENTIFIC PAPERS

A. Book/Chapter/Journal

Year	Title	Publisher/Journal
2009	Synthetic Studies on Isocoumarins and Isocarbostyryl Derivatives Having an Alkyl Substituent at the 3-Position: Total Synthesis of Scoparines A and B, and Ruprechstyryl	Heterocycles, 2009, 79, 753-764.
2008	First Total Synthesis of Cassiarin A, a Naturally Occuring Potent Antiplasmodial Alkaloid	Organic Lettes, 2008, 10, 1921-1922
2008	Chrobisiamone A, a New Bischromone from <i>Cassia siamea</i> and a Biomimetic Transformation of 5-Acetyl-7-hydroxy-2-methylchromone into Cassiarin A.	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3761-3763.
2005	Sintesis Organik (buku terjemahan)	Airlangga University Press
2004	Sikloalkenilasi Silil Enol Eter dari 4,4-Dialilsikloheksenon	Majalah Farmasi Airlangga, 2004, 4, 54-58.
2003	Propylparaben: Physical Characteristics	Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 2003, 30, 249-282
2003	Sintesis Turunan Bisiklo[3.2.1]oktana Baru melalui Reaksi Sikloalkenilasi dengan Katalis Paladium	Majalah Farmasi Airlangga, 2003, 3, 14-17.
2002	A Concise Synthesis of A Potential Key Intermediate for 12- <i>Epi</i> -Mycalamide A.	Heterocycles, 2002, 58, 655-658.
2002	Some Aspects of Palladium-Catalyzed Cycloalkenylation: Developments of Environmentally Benign Catalytic Conditions and Demonstration of Tandem Cycloalkenylation	The Journal of Organic Chemistry, 2002, 67, 3347-3386.
2000	Application of palladium-catalyzed cycloalkenylation reaction to terpenoid synthesis – novel approach to tricyclo[5.3.1.0 ^{2,6}]undecane derivative and its transformation into tricyclo[5.3.1]undecane ring system.	Tetrahedron letters, 2000, 41, 8929-8932.

B. Oral/Poster Presentations

Year	Title	Organizer
2009	A Scientific Journey to Some Parts of Medicinal Chemistry World	LIPI-UGM
2009	Strategies in Total Synthesis of Antiplasmodial Cassiarin A	ITB
2009	Synthesis of Some Antimalarial Cassiarin A Derivatives	Unair-USM
2008	Aplikasi Reaksi Samuelsson pada Pembuatan Metil 4-Iodobutirat dari γ -Butirolakton	ITS
2007	Two Lasiodiplodin Derivatives: Synthesis from Natural Anacardic Acids and Anti Cancer Prescreening	USM
2006	Synthesis and Anticancer Prescreening of Lasiodiplodin Derivatives Derived from Natural Anacardic Acids	ITSF
2005	Sintesis Beberapa Turunan Salisilamida	ITS
2005	Usaha Pengembangan Reaksi Sikloalkenilasi Domino untuk Membangun Kerangka Trisiklo[5.3.1.0 ^{1,5}]undekana	ISFI
2004	Synthesis of Amides from Natural Anacardic Acids	ITSF
2003	Synthetic Studies on Gymnomitrene	HKI
2003	Pengaruh Jenis Katalis dan Substituen terhadap Reaksi Sikloalkenilasi dengan Katalis Paladium	FF-Unair
2003	Reaksi Sikloalkenilasi dengan Katalis Paladium(II) klorida – Tembaga(I) klorida	ISFI
2001	触媒的環化アルケニル化反応を用いる生理活性天然物の合成研究	日本薬学会
2000	Sml ₂ を利用したジムノミトレン骨格の合成研究	日本薬学会 東北支部
2000	トリシクロ[5.3.1]ウンデカン化合物を利用するタキソール AB 環部の合成研究	日本薬学会
1999	分子内 Cascade Radical 反応を活用した Taxol AB 環の合成研究	日本薬学会 東北支部
1999	触媒的環化アルケニル化反応を利用するピシクロ[3.2.1]オクタン化合物の効率的合成	日本薬学会
1994	Pengaruh Deksametason terhadap Metabolisme Teofilina pada Subyek Sehat	ISFI

AWARDS RECEIVED

Year	Award	Awarder
2009	Henk Timmerman Award (first winner)	LIPI-UGM
2009	Haryanto Dhanutirto Award	ITB
2007	Best Poster Second Prize, IOCD International Symposium on Biology, Chemistry, Pharmacology and Clinical Studies of Asian Plants	IOCD
2006	Best Presentation Award, ITSF Seminar on Science and Technology	ITSF

SCIENTIFIC/PROFESSIONAL ORGANIZATION MEMBERSHIP

Period	Organization	Position
1999-2002	Pharmaceutical Society of Japan	Member
1993-present	Indonesian Pharmacist Association, Surabaya Branch	Vice Chairman

1991-present	Indonesian Chemical Society, East Java Branch	Member
2004-present	Indonesian Natural Products Chemistry Society	Member
2009-present	Indonesian Medicinal Chemist Association	Secretary

Surabaya, 30 October 2010

Marcellino Rudyanto

Lampiran 1. Biodata Anggota Peneliti

KURIKULUM VITAE

1. Nama : Dra. Suzana, MSi., Apt.
2. Umur/Jenis kelamin/Agama : 41 th/Wanita/Islam
3. Alamat (bagian,Fakultas dll) : Lab. Sintesis Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
4. Pangkat/Golongan/NIP : Penata tk I/III d/132 006 224
5. Jabatan Fungsional : Lektor
6. Kesatuan/Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
7. Alamat Kantor : Jl. Dharmawangsa Dalam Surabaya
8. Riwayat Pendidikan Tinggi :

No. Macam Pendidikan	Tempat	Tahun	Bidang	Titel/Ijazah
1. Sarjana Farmasi	Surabaya	1985-1990	-	Dra.
2. Apoteker	Surabaya	1990-1991	-	Apoteker
3. Magister	Surabaya	1996-1999	-	MSi

Pengalaman Penelitian :

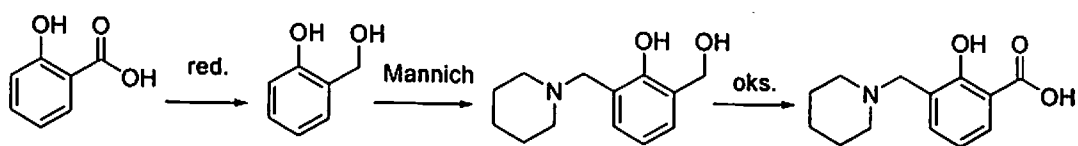
1. Reaksi transesterifikasi pada sintesis senyawa tabir surya oktil p-metoksisinamat dengan material awal etil p-metoksisinamat, Seminar Nasional Kimia Medisinal II, Fak.Farmasi Unair Surabaya, Nopember 2001.
2. Pengaruh pendingin campuran es+natrium klorida serta pendingin es kering terhadap jumlah hasil sintesis 5-nitro-2-furfuraldehida diasetat, Seminar Nasional Kimia ,F-MIPA- Univ. Negeri Malang, Juli 2003.
3. Pembentukan gugus pelindung diasetat dan reaksi pembentukan imina pada sintesis senyawa derivat nitrofurana, Seminar Nasional Kimia V, ITS Surabaya, Agustus 2003.
4. Sintesis turunan sinamat dengan material awal benzaldehida dan uji aktivitasnya sebagai tabir surya, Seminar Nasional Ilmiah dan Profesi Kefarmasian, Fak.Farmasi Unair Surabaya, Agustus 2003.
5. Sintesis Senyawa Benzoil tiourea dan uji aktivitas sebagai penekan saraf pusat pada mencit (*Mus musculus*), Penelitian Dosen Muda,Lembaga Penelitian Unair, 2004.
6. Pengaruh gugus p-hidroksi pada sintesis ester 2-etilheksil sinamat dan 2-etilheksil hidroksi sinamat, Seminar Nasional Kimia,F-MIPA- Univ. Negeri Surabaya, Februari 2005.
7. Comparative Study of Chloroform and Methanol Extracts of Frangipani tree (*Plumeria acuminata* AIT) Leaves as Antibacterial on *Escherichia coli*, IOCD, Surabaya-Indonesia, 9-11 April 2007.
8. Pengaruh Pemanasan pada Sintesis N-(3-Klorobenzoil)-N'-feniltiourea yang Berkhasiat sebagai Antimikroba , SENAKI IX, Surabaya 24 Juli 2007.

Surabaya, 30 Oktober 2010

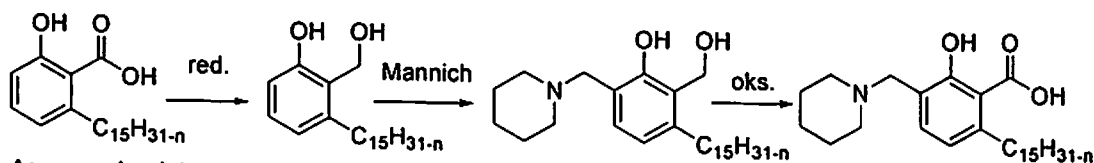
Dra.Suzana,MSi,Apt.

SINOPSIS PENELITIAN LANJUTAN

Penelitian yang telah dilakukan menghasilkan produk yang tidak memiliki gugus karbonil. Karena masih ada gugus-gugus hidroksi fenolik, amina dan inti aromatik, maka besar kemungkinan masih terdapat aktivitas biologis, tetapi dapat diprediksi aktivitasnya akan turun dibanding bila masih terdapat gugus karboksilat. Oleh karena itu untuk penelitian yang akan datang akan disintesis senyawa yang memiliki gugus karboksilat dengan jalur sintesis sebagai berikut.



Asasalisilat



Asam anakardat

Asam salisilat dan asam anakardat terlebih dahulu direduksi gugus karbonilnya, kemudian senyawa benzil alkohol yang dihasilkan direaksikan dengan formaldehida dan piperidina melalui reaksi Mannich. Pada tahap selanjutnya alkohol primer akan dioksidasi menjadi asam karboksilat, dan selanjutnya produk reaksi diuji aktivitasnya.

