

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan.

Terima kasih yang tiada terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada Prof.Dr.Gde Nyoman Astika, Apt., sebagai Promotor, yang telah dengan tulus, penuh kesungguhan dan perhatian serta kesabaran, memberikan bimbingan, wawasan, arahan, saran-saran, koreksi, dorongan semangat dan nasehat yang sangat berharga bagi penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.

Terima kasih yang tiada terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada Prof.Soemadi, Drs.,Apt., dan Hadi Poerwono, Drs.,MSc.,PhD.,Apt., sebagai Ko-Promotor I dan Ko-Promotor II, yang telah dengan tulus, penuh kesungguhan dan perhatian serta kesabaran, memberikan bimbingan, arahan, saran-saran, koreksi, dorongan semangat dan nasehat yang sangat berguna dalam menyelesaikan disertasi ini.

Penulis sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Pemerintah Republik Indonesia c.q. Menteri Pendidikan Nasional yang telah memberikan Beasiswa Pendidikan Pascasarjana, sehingga penulis dapat mengikuti pendidikan program Doktor.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankan penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Rektor Universitas Airlangga Prof.Dr.Med.Puruhito, dr.,SpBJP., dan mantan Rektor Prof.H.Soedarto, dr.,DTM&H.,PhD., atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Doktor di Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Muhammad Amin, dr., SpP., mantan Direktur Program Pascasarjana Prof. Dr. H.Soedijono, dr.,SPTH.; Prof.Dr.H.Aziz Hubeis, Apt. dan Prof.Dr. Gde Nyoman Astika, mantan KPS MIPA; Prof.Dr.Hj.Suhariningsih, Ir., KPS MIPA, atas kesempatan yang diberikan untuk menjadi mahasiswa dan menyelesaikan pendidikan Doktor di Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. J. L. L. Lombok, Drs., SH., MSi., sebagai Rektor Universitas Negeri Manado, Dr. Rudy Repi, MPd., sebagai Dekan FMIPA UNIMA dan Prof.Dr.M.J.Rampengan,MPd, mantan Dekan FMIPA UNIMA., yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Doktor di Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Dekan Fakultas Farmasi dan Kepala Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan ijin dan kesempatan kepada penulis untuk menggunakan fasilitas laboratorium Multiguna I dan II dalam pelaksanaan penelitian disertasi ini.

Para Dosen Pembina Mata Kuliah dan PJMK MKPD pada program studi MIPA Pascasarjana Universitas Airlangga: Prof. Soemadi, Drs.,Apt.; Prof. Dr. Gde Nyoman Astika, Apt.; Prof. H. A. Soeparmo, Drs., MSc.; Prof.Dr.Ami Soewandi JS.,Apt.; Prof.Dr.Redjani.; Prof. Soetandyo

Wingjosoebroto, Drs., MPA.; Prof. Dr. Susanti Linuwih, M.Stat.; Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, SU., Apt.; Prof. Dr. H. M. Zainuddin, Apt.; Prof. Dr. H. Sarmanu, Drh., MS.; Prof. Dr. Koento Wibisono.; Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, MS., Apt.; Dr.Widodo JP.,dr.MS.MPH.; Prof.Dr. Siswandono, MS.,Apt.; Hadi Poerwono, Drs.,MSc.,PhD.,Apt.; Dr.rer.nat. H. Mohammad Yuwono, MS.,Apt.; yang telah memberikan berbagai bekal ilmu pengetahuan dan memperluas wawasan penulis.

Tim penilai usulan penelitian dan kelayakan naskah disertasi yang terdiri dari Prof.Dr.Gde Nyoman Astika, Apt.; Prof.Soemadi,Drs.,Apt.; Hadi Poerwono, Drs.,MSc.,PhD.,Apt.; Prof.Dr.H.Bambang Soekardjo, SU.Apt.; Prof.Sasmito, Drs.,MSc.,PhD Apt.; Prof.Dr.H.Muhammad Zainuddin, Apt.; Prof.Dr.H. Sarmanu, Drh.,MS.; Prof. Dr.Siswandono, MS.,Apt.; Dr.H.Hadi Siswono, Drs.Apt., yang telah memberikan masukan, perbaikan dan saran-saran guna penyempurnaan pelaksanaan penelitian di laboratorium dan perbaikan naskah disertasi. Marcellino Rudyanto, Drs.,MSi., PhD.,Apt., yang telah meluangkan waktu untuk memberi petunjuk dan saran-saran tentang identifikasi struktur serta sebagai konsultan spektroskopi.

Semua staf Dosen Kimia Organik dan Kimia Medisinal Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan masukan-masukan dalam perbaikan disertasi. Semua staf Laboran Lab Multiguna yang telah turut membantu pelaksanaan penelitian ini. Teman-teman peserta program Doktor MIPA Pascasarjana Universitas Airlangga yaitu: N. Rai Widjaja, Bambang P., Muh.Amir, Suddin S., Setijono S., Sutriyono, Fredy L., Imam M., Muslimin, Tommy M. P., Herman H., Evi Hanizar, N.W.S.Wardhani, Wahyu Utami, atas kebersamaan berbagi suka dan duka, dan kerja sama dalam keilmuan selama menempuh pendidikan.

Ketua Yayasan Supersemar di Jakarta, Pemda Tkt I Sulawesi Utara, Pemda Tkt II Bolaang Mongondow yang telah memberikan bantuan dana penelitian. Keluarga Jelantik Mokodompit, Drs., yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil dalam rangka penyelesaian studi ini.

Ayahanda Manaf Gugule (Almarhum) dan Ibunda Hj. Rohana Peasuh, yang telah bersusah payah membimbing, mendidik dan menyekolahkan hingga memperoleh keberhasilan dalam studi. Bapak dan Ibu Mertua H.Slamet dan Hj.Munsicha; Kel. Hamdi Gugule, Drs.,MS.; Kel.Abdul Aziz, Ir., yang telah banyak memberi bantuan, dorongan serta doa selama penyelesaian studi ini.

Istriku tercinta Feti Fatimah, Dra., MSi., serta anak-anakku tersayang Dina Gama Kemistriana dan Fedisa Erga Rizkiah, yang dengan begitu tabah, sabar dan telah banyak berkorban, memohonkan doa dan memberikan semangat kepada penulis untuk segera menyelesaikan pendidikan ini. Kepada semua pihak yang tak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah turut serta membantu pelaksanaan penelitian ini.

Akhirnya, semoga tulisan dalam bentuk karya yang sederhana ini dapat bermanfaat bagi mereka yang memerlukan.

Surabaya, Juni 2004

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh Jenis Pereaksi terhadap Persentase Hasil Transformasi Safrol [Hasil Isolasi dari Minyak Lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL)] menjadi Sesamol

Sanusi Gugule

Dewasa ini sesamol, banyak digunakan sebagai antioksidan. Disamping itu, banyak juga digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan obat-obatan seperti ayapin. Senyawa tersebut merupakan senyawa alami yang terdapat dalam minyak wijen.

Adanya gugus metilendioksi, fenil dan hidroksil pada struktur sesamol, memungkinkan untuk ménsintesisnya dari bahan dasar alami yang lain yakni dari safrol hasil isolasi dari minyak lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL). Pada proses transformasi tersebut diperlukan beberapa tahapan reaksi, mulai dari isomerisasi, oksidasi serta substitusi.

Untuk itu, telah dilakukan penelitian tentang pengaruh jenis pereaksi terhadap persentase hasil transformasi safrol yang diperoleh dari minyak lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL) menjadi sesamol. Minyak lawang yang digunakan dalam penelitian ini adalah cap X yang diperoleh dari Ambon. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan jenis pereaksi yang dapat memberikan persentase hasil reaksi yang tertinggi dalam transformasi safrol menjadi sesamol.

Untuk mencapai tujuan tersebut, diperlukan terlebih dahulu pemisahan safrol dari minyak lawang. Pemisahan dilakukan dengan cara distilasi fraksi pengurangan tekanan. Selanjutnya dilakukan transformasi safrol menjadi isosafrol menggunakan lima macam pereaksi yakni *t*-BuOK/DMSO, KOH/*n*-BuOH, KOH/CH₂OHCH₂OH, NaOH/CH₂OHCH₂OH, KOH/C₂H₅OH. Transformasi isosafrol menjadi piperonal menggunakan tiga macam pereaksi yaitu: Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄/H₂O, Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄/H₂O/asam sulfanilat serta KOH/DMSO-nitrobenzena. Sedangkan transformasi piperonal menjadi sesamol dengan pereaksi MCPBA-CH₂Cl₂/KOH – CH₃OH dan H₂O₂/NaOH.

Pemurnian hasil dilakukan dengan distilasi pengurangan tekanan dan kolom kromatografi, sedangkan uji kemurnian hasil dilakukan dengan kromatografi lapis tipis dan penentuan sifat-sifat fisik seperti indeks bias, berat jenis dan titik leleh. Selanjutnya struktur diidentifikasi dengan spektrofotometer inframerah, resonansi magnetik inti ¹H dan ¹³C serta spektrometer massa.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa safrol yang diperoleh dari minyak lawang sebesar 7,05%. Untuk reaksi isomerisasi safrol menjadi isosafrol, pereaksi *t*-BuOK/DMSO memberikan persentase hasil yang tertinggi yakni sebesar 97%. Selanjutnya, reaksi oksidasi isosafrol menjadi piperonal, pereaksi Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄/H₂O/asam sulfanilat memberikan persentase hasil yang tertinggi yakni 80%, sedangkan dengan pereaksi KOH/DMSO – nitrobenzena, tidak berhasil. Untuk tahap terakhir yakni reaksi IGF piperonal menjadi sesamol, pereaksi MCPBA – CH₂Cl₂/KOH –

CH_3OH memberikan hasil sebesar 50%, sedangkan pereaksi $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$, tidak memberikan hasil. Selanjutnya, persentase hasil total transformasi safrol menjadi sesamol adalah 39%.



SUMMARY

The Effect of Reagent Type on the Percentage Yield of Transformation of Safrole [Isolated Product of Oil of Lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL)] into Sesamol

Sanusi Gugule

In recent times, sesamol is widely used as antioxidant. Besides, it is also extensively utilized as the starting material in drug preparation, such as ayapin. Sesamol is naturally occurring in Sesame oil.

The presence of methylenedioxy, phenyl and hydroxyl groups in sesamol molecule enables it to be synthesized from other naturally occurring starting material, i.e. safrole, a product of isolation from Oil of Lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL). The transformation process needs some step of reactions, namely isomerization, oxidation and substitution.

For that reason, a study has been done about the effect of reagent type on the percentage yield of transformation of safrole, that was obtained from Oil of Lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL)] into sesamol. The Oil of Lawang used in this experiment is brand X obtained from Ambon. This study aims to determine which reagent produces the highest percentage yield in the transformation safrole into sesamol.

The safrole was firstly separated from Oil of Lawang by fractional distillation under reduced pressure. Afterwards, transformation safrole into isosafrole was done using five different reagents, namely *t*-BuOK/DMSO, KOH/*n*-BuOH, KOH/CH₂OHCH₂OH, NaOH/CH₂OHCH₂OH, and KOH/C₂H₅OH. The transformation of isosafrole into piperonal was carried out using three different reagents, namely Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄/H₂O, Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄/H₂O/sulfanilic acid, and KOH/DMSO/nitrobenzene and the transformation of piperonal into sesamol was implemented using MCPBA-CH₂Cl₂/KOH-CH₃OH and H₂O₂/NaOH reagents.

The separation of synthesis products were conducted with distillation under reduced pressure and column chromatography. The purities of all products were tested with thin layer chromatography and determination of the physical constants, such as refractive index, melting point, and density. Thereafter the structures were identified with infrared spectrophotometry, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectrometry, and mass spectrometry.

The experimental result showed that the percentage yield of safrole obtained from Oil of Lawang was 7.05%. Isomerization product of safrole into isosafrole with the highest percentage yield (97%) was given by *t*-BuOK/DMSO. The oxidation of isosafrole into piperonal by means of Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄/H₂O/sulfanilic acid gave the highest percentage yield, i.e. 80%, while KOH/DMSO – nitrobenzene reagent failed to produce piperonal. For the last step, the reagent MCPBA-CH₂Cl₂/KOH-CH₃OH gave 50% yield of sesamol, while H₂O₂/NaOH reagent gave no product at all. The total percentage yield of transformation of safrole into sesamol was therefore 39%.

ABSTRACT**The Effect of Reagent Type on the Percentage Yield of Transformation of Safrole [Isolated Product of Oil of Lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL)] into Sesamol****Sanusi Gugule**

A study has been carried out to find out the effect of reagent type on the percentage yield of transformation of safrole [isolated from Oil of Lawang (*Cinnamomum cullilawan*, BL)] into sesamol. Three reactions were applied in the transformation process, namely isomerization, oxidation, and substitution. Five different reagents were used in isomerization, three different reagents in oxidation, and two different reagents in substitution. This study aims to determine which reagent produces the highest percentage yield in the transformation safrole into sesamol.

Separation of the synthesis products was conducted by distillation under reduced pressure and column chromatography. The purities of all products were tested with thin layer chromatography and determination of physical constants, such as refractive index, melting point, and density, while the structures were identified by infrared spectrophotometry, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectrometry and mass spectrometry.

The experimental result showed that the content of safrole in Oil of Lawang was 7.05%. In safrole isomerization into isosafrole, the highest percentage yield (97%) was given by *t*-BuOK/DMSO. In oxidation of isosafrole into piperonal, the highest percentage yield (80%) was given by $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{sulfanilic acid}$. The highest percentage yield of piperonal substitution into sesamol (50%) was given by MCPBA- $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{KOH}-\text{CH}_3\text{OH}$ reagent. Therefore, the total percentage yield of safrole transformation into sesamol is 39%.

Key words: *Cinnamomum cullilawan*, BL; Safrole, Isosafrole, Piperonal, Sesamol