

BROMINASI EUGENOL DENGAN RAGAM EKUIVALEN Br_2 DAN AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTIMIKROB

VERUCHA FAUZIA PUTRI



**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Brominasi Eugenol dengan Ragam Ekuivalen Br₂ dan Aktivitasnya sebagai Antioksidan dan Antimikrob” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juli 2024

Verucha Fauzia Putri
G4501212037

RINGKASAN

VERUCHA FAUZIA PUTRI. Brominasi Eugenol dengan Ragam Ekuivalen Br_2 dan Aktivitasnya sebagai Antioksidan dan Antimikrob. Dibimbing oleh PURWANTINIGSIH dan BUDI ARIFIN.

Produk brominasi eugenol dengan bromin molekuler (Br_2) telah dilaporkan beragam, sehingga tahapan mekanisme brominasi belum terkonfirmasi. Penelitian ini bertujuan mengusulkan dugaan mekanisme tersebut dengan menyintesis berbagai turunan bromo eugenol yang mengandung atom bromin terikat pada gugus alkena, cincin aromatik, dan keduanya. Pengaruh penambahan atom bromin tersebut pada aktivitas antioksidan dan antimikrob juga diteliti. Metode sintesis yang digunakan melibatkan (1) brominasi langsung eugenol dengan 1,2; 2,4; dan 3,6 ekuivalen (ekuiv) Br_2 dalam kloroform, (2) brominasi eugenil benzoat dengan 2,4 ekuiv Br_2 dalam kloroform, dan (3) debrominasi gugus 1,2-dibromida dari beberapa produk brominasi dengan Zn berlebih dalam etanol. Berdasarkan komposisi produk yang diperoleh, brominasi alkena ditemukan mendominasi dengan 1,2 ekuiv Br_2 , diikuti oleh brominasi aromatik dengan Br_2 berlebih (2,4 dan 3,6 ekuiv). Substitusi aromatik pertama terjadi pada posisi 6 (*orto* terhadap gugus hidroksil), kemudian berlanjut pada posisi 5 (*para* terhadap gugus metoksi). Berdasarkan hasil ini, brominasi eugenol dengan Br_2 diusulkan berawal dengan adisi elektrofilik pada gugus alkena, kemudian diikuti dengan substitusi elektrofilik pada cincin aromatik. Proteksi fenol sebagai ester benzoil menggeser regioselektivitas brominasi aromatik dari posisi 6 ke posisi 5. Gugus 1,2-dibromida juga berhasil dieliminasi oleh Zn menghasilkan turunan dengan atom bromin pada cincin aromatik. Secara keseluruhan, delapan produk brominasi telah berhasil disintesis dengan rendemen yang baik (40% hingga kuantitatif) dan struktur molekul telah dikonfirmasi dengan spektroskopi resonans magnetik inti. Semua produk brominasi diukur aktivitas antioksidan terhadap 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) dan dibandingkan dengan eugenol serta asam askorbat sebagai kontrol positif. Semua produk brominasi menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih rendah daripada eugenol. Produk brominasi aromatik di C-6 paling besar aktivitasnya, disusul berturut-turut oleh produk brominasi alkena dan brominasi aromatik di C-5. Penambahan semakin banyak atom bromin dan penataan-ulang pada rantai samping semakin menurunkan aktivitas antioksidan. Hasil berbeda ditunjukkan oleh aktivitas antibakteri. Produk dengan lebih dari satu atom bromin pada cincin aromatik cenderung lebih kuat aktivitasnya terhadap bakteri yang diujikan meskipun masih lebih lemah daripada gentamisin sebagai kontrol positif. Terlepas dari potensi antioksidan dan antimikrob yang rendah, hasil penelitian ini merupakan laporan komprehensif pertama tentang brominasi eugenol dengan Br_2 dan yang pertama melaporkan brominasi alkena sebagai jalur utama brominasi dengan jumlah Br_2 yang hampir ekuimolar. Penelitian lanjutan masih diperlukan untuk membuktikan mekanisme brominasi, antara lain (1) brominasi dengan 1,2 ekuiv pada produk-antara brominasi, (2) brominasi bertahap dengan sedikit demi sedikit Br_2 dan dipantau instrumen kromatografi gas-spektrometri massa untuk studi kinetika, serta (3) studi komputasi termodinamika reaksi.

Kata kunci: adisi, brominasi, debrominasi, eugenol, substitusi

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



SUMMARY

VERUCHA FAUZIA PUTRI. Bromination Eugenol with Various Equivalents of Br_2 and its Activity as an Antioxidant and Antimicrobial. Supervised by PURWANTINIGSIH and BUDI ARIFIN.

Bromination products of eugenol with molecular bromine (Br_2) have been reported to be diverse, but the stages of the bromination mechanism have not been confirmed. This study aims to propose a hypothetical mechanism by synthesizing various bromo eugenol derivatives containing bromine atoms bound to alkene groups, aromatic rings, and both. The effects of adding bromine atoms on antioxidant and antimicrobial activities were also studied. The synthesis methods involved (1) direct bromination of eugenol with 1.2; 2.4; and 3.6 equivalents (equiv) of Br_2 in chloroform, (2) bromination of eugenyl benzoate with 2.4 equivalents of Br_2 in chloroform, and (3) debromination of the 1,2-dibromide group of several bromination products with excess Zn in ethanol. The composition of the products obtained show that alkene bromination dominates with 1.2 equivalents of Br_2 , followed by aromatic bromination with excess Br_2 (2.4 and 3.6 equivalents). The first aromatic substitution occurred at position 6 (ortho to the hydroxyl group) and then continued at position 5 (para to the methoxy group). Based on these results, the bromination of eugenol with Br_2 was proposed to begin with electrophilic addition to the alkene group, followed by electrophilic substitution on the aromatic ring. Protection of phenol as a benzoyl ester shifted the regioselectivity of aromatic bromination from position 6 to position 5. The 1,2-dibromide group was also successfully eliminated by Zn to produce derivatives with bromine atoms on the aromatic ring. Overall, eight bromination products were successfully synthesized with good yields (40% to quantitative), and the molecular structures were confirmed by nuclear magnetic resonance spectroscopy. All bromination products were measured for antioxidant activity against 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) and compared with eugenol and ascorbic acid as positive controls. All bromination products showed lower antioxidant activity than eugenol. The aromatic bromination product at C-6 has the highest activity, followed by the alkene bromination product and the aromatic bromination at C-5. Adding more bromine atoms and rearranging the side chain further decreases the antioxidant activity. Antibacterial testing activity resulted in varied result. Products with more than one bromine atom on the aromatic ring tend to have more potent activity against the tested bacteria, although weaker than gentamicin as a positive control. Despite is low antioxidant and antimicrobial potential, this study is the first comprehensive report on eugenol bromination with Br_2 , and the first to report alkene bromination as the main bromination pathway with an almost equal amount of Br_2 . Further research is required to prove the bromination mechanism, including (1) bromination with 1.2 equiv of the bromination intermediate product, (2) gradual bromination with little by little Br_2 and monitored by gas chromatography-mass spectrometry instruments for kinetic studies, and (3) computational thermodynamic studies of the reaction.

Keywords: addition, bromination, debromination, eugenol, substitution

@Hakcipta.neliti.com

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
- a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

BROMINASI EUGENOL DENGAN RAGAM EKUIVALEN Br_2 DAN AKTIVITASNYA SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTIMIKROB

VERUCHA FAUZIA PUTRI

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Kimia

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



@Hak cipta milik IPB University

IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tesis:
Dr. Drs. Muhammad Farid M.Si.



@Hak cipta milik IPB University

IPB University

Judul Tesis : Brominasi Eugenol dengan Ragam Ekuivalen Br₂ dan Aktivitasnya sebagai Antioksidan dan Antimikrob

Nama : Verucha Fauzia Putri
NIM : G4501212037

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih, M.S.

Pembimbing 2:
Dr. Budi Arifin, S.Si, M.Si.

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si, M.Si.
NIP 197508072005012001

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam:
Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.
NIP 197807232007011001

Tanggal Ujian: 04 Juli 2024

Tanggal Lulus:

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *subhanaahu wa ta'ala* atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Februari 2023 sampai bulan Desember 2023 ini ialah sintesis bahan organik, dengan judul “Brominasi Eugenol dengan Ragam Ekuivalen Br₂ dan Aktivitasnya sebagai Antioksidan dan Antimikrob”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, yaitu Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih, M.S. dan Dr. Budi Arifin, S.Si., M.Si. yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada moderator seminar Dr. Mersi Kurniati, S.Si., M.Si., dan penguji luar komisi pembimbing. Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Kurniawanti, S.Si., M.Si. selaku laboran Kimia Organik dan Martini Hidayanti, S.Si. selaku laboran Laboratorium Biokimia yang telah membantu selama pengumpulan data. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah Fauzi Satam, ibu Eliza Trinur Apri Yhana, S.E., adik Shalsabil Lamanda dan Nadhira Fauziah serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, dan kasih sayang serta teman seperjuangan Mira Nur Ustati dan teman-teman di Lab Organik.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Juni 2024

Verucha Fauzia Putri

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	ix
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	2
METODE	3
2.1 Waktu dan Tempat Penelitian	3
2.2 Alat dan Bahan	3
2.3 Prosedur Kerja	3
III HASIL DAN PEMBAHASAN	6
3.1 Produk-produk Brominasi Eugenol dengan Br ₂	6
3.2 Tahapan Brominasi menggunakan Br ₂	12
3.3 Aktivitas Antioksidan Produk Brominasi Eugenol	17
3.4 Aktivitas Antimikrob Produk Brominasi Eugenol	19
IV SIMPULAN DAN SARAN	22
4.1 Simpulan	22
4.2 Saran	22
DAFTAR PUSTAKA	23
LAMPIRAN	26
RIWAYAT HIDUP	43

Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR TABEL

3.1 Analisis sinyal ¹ H campuran senyawa 2 dan 3	6
3.2 Analisis sinyal ¹³ C NMR campuran senyawa 2 dan 3	7
3.3 Analisis sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 4a dan 4b	8
3.4 Analisis sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 5 dan 6	9
3.5 Analisis sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 7	10
3.6 Analisis sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 3 dari debrominasi senyawa 10	11
3.7 Analisis sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 2 dan 11 dari debrominasi senyawa 5 dan 6	12
3.8 Rendemen produk brominasi eugenol (1) dengan 1,2 ekuiv Br ₂	12
3.9 Rendemen produk brominasi menggunakan 2,4 dan 3,6 ekuivalen Br ₂	13
3.10 Rendemen setiap tahap reaksi pada pengubahan senyawa 1 ke 10	14
3.11 Rendemen debrominasi senyawa 5 , 6 , dan 10	15
3.12 Nilai aktivitas antioksidan produk brominasi eugenol menggunakan metode DPPH	17
3.13 Aktivitas antimikrob produk brominasi eugenol	20
3.14 Uji lebih lanjut aktivitas antimikrob senyawa 6 , 11	20

DAFTAR GAMBAR

1.1 Contoh modifikasi gugus alkena, eter, fenol, dan cincin aromatik pada eugenol (1)	1
3.1 Struktur senyawa 2–7	6
3.2 Analisis nisbah tinggi integrasi sinyal-sinyal ¹ H NMR campuran senyawa 2 dan 3	7
3.3 Struktur senyawa 10 dan 11	10
3.4 Mekanisme pembentukan senyawa 1 menjadi senyawa 10	14
3.5 Persamaan reaksi debrominasi	15
3.6 Mekanisme reaksi debrominasi (Anslyn <i>et al.</i> 2006)	15
3.7 Debrominasi menggunakan NbCl ₅ /In (A) dan 1,1'-bis(trimetilsilil)-1H,1'H-4,4'-bipiridinilidina (B)	16
3.8 Dugaan tahapan mekanisme reaksi brominasi	17
3.9 Nilai aktivitas antioksidan senyawa 2-(3,4-dimetoksifenil)asetonitril dengan bertambahnya atom Br	18
3.10 Mekanisme reaksi antioksidan dengan metode DPPH	19
3.11 Aktivitas antimikrob senyawa dimer resorsinol yang dibrominasi	21

DAFTAR LAMPIRAN

1 Spektrum sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 4a	27
2 Spektrum sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 4b	28
3 Spektrum sinyal ¹ H dan ¹³ C NMR senyawa 5	29



4	Spektrum sinyal ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 6	30
5	Spektrum sinyal ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 7	31
6	Spektrum sinyal ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 10	32
7	Spektrum sinyal ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 3	33
8	Spektrum sinyal ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 2	34
9	Spektrum sinyal ^1H dan ^{13}C NMR senyawa 11	35
10	Hasil pengukuran aktivitas antioksidan	36
11	Hasil awal pengukuran aktivitas antimikrob produk brominasi	38
12	Hasil uji lanjut pengukuran aktivitas antimikrob senyawa 6	41
13	Hasil uji lanjut pengukuran aktivitas antimikrob senyawa 11	42