

LAPORAN AKHIR  
PENELITIAN UNGGULAN PERGURUAN TINGGI (P)  
TAHUN ANGGARAN 2013



JUDUL

EKSPLORASI DAN PEMISAHAN  
ENANTIOMER-ENANTIOMER *p*-MENTHAN-3-OL SEBAGAI SENYAWA  
BERPOTENSI OBAT DALAM MINYAK SEREH  
MENGUNAKAN ENZIM LIPASE

(Metode "Green Chemistry" untuk Sintesis Stereoselektif Senyawa Berpotensi Obat  
Berbahan Dasar Sumber Daya Alam Minyak Sereh Indonesia)

Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun

Ketua : Dr. Elvina Dhiaul Iftitah, S.Si, M.Si  
(NIDN = 19047201)  
Anggota : Darjito, S.Si, M.Si  
(NIDN = 8077005)

Dibiayai oleh :

Dibiayai Oleh Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,  
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, melalui DIPA Universitas Brawijaya  
Nomor:DIPA-023.04.2.414989/2013, Tanggal 5 Desember 2012, dan berdasarkan  
SK Rektor Universitas Brawijaya Nomor : 153/SK/2013, tanggal 28 Maret 2013

UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
Desember 2013

HALAMAN PENGESAHAN


**Judul Kegiatan** : Eksplorasi dan Pemisahan Enantiomer-Enantiomer p-menthan-3-ol Sebagai Senyawa Berpotensi Obat dalam Minyak Sereh Menggunakan Enzim Lipase (Metode "Green Chemistry" untuk Sintesis Stereoselektif Senyawa Berpotensi Obat Berbahan Dasar Sumber Daya Alam Minyak Sereh Indonesia)

**Peneliti / Pelaksana**  
Nama Lengkap : Dr. ELVINA DHIAUL IFTITAH S.Si.,M.Si.  
NIDN : 0019047201  
Jabatan Fungsional :  
Program Studi : Kimia  
Nomor HP : 081328876526  
Surel (e-mail) : vin\_iftitah@yahoo.com, vin\_iftitah@ub.ac.id

**Anggota Peneliti (1)**  
Nama Lengkap : DARJITO  
NIDN : 0008077005  
Perguruan Tinggi : UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
**Institusi Mitra (jika ada)**  
Nama Institusi Mitra :  
Alamat :  
Penanggung Jawab :  
**Tahun Pelaksanaan** : Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun  
**Biaya Tahun Berjalan** : Rp. 50.000.000,00  
**Biaya Keseluruhan** : Rp. 110.000.000,00

  
Mengetahui  
Stekan  
  
(Prof. Dr. Mulyono, M.Phil)  
NIP/NIK 196211161988031004

Malang, 30 - 12 - 2013,  
Ketua Peneliti,

  
(Dr. ELVINA DHIAUL IFTITAH S.Si.,M.Si.)  
NIP/NIK 197204191997022001

Menyetujui,  
Ketua IPRM  
  
(Prof. Dr. Ir. Siti Chuzsami, MS)  
NIP/NIK 195305141980022001

## ABSTRAK

*p*-Menthan-3-ol merupakan senyawa monoterpen turunan *R*(+)-sitronelal. Senyawa *R*(+)-sitronelal adalah komponen utama dalam minyak sereh dan banyak digunakan sebagai starting material berbagai sintesis *fine chemical*. Berdasarkan strukturnya senyawa *R*(+)-sitronelal memiliki atom C-kiral yang dapat memungkinkan terbentuknya berbagai senyawa turunan berupa enantiomer-enantiomer *p*-Menthan-3-ol. Enantiomer-enantiomer utama *p*-Menthan-3-ol merupakan intermediet penting yang diperlukan dalam pembentukan senyawa (-)-isopulegol dan (-)-menthol. Campuran isomer isopulegol dihasilkan melalui reaksi siklisasi *R*(+)-sitronelal dengan katalis asam, dan hidrogenasinya lebih lanjut menghasilkan produk campuran isomer menthol. Senyawa (-)-menthol aplikasinya sangat luas mencakup berbagai bidang seperti industri flavor, agrokimia, farmasi, kosmetik, dan terutama obat-obatan. Pemilihan metode sintesis stereoselektif menggunakan katalis heterogen dilakukan untuk memenuhi kaidah "green chemistry" atau metode sintesis organik yang stereoselektif dan ramah lingkungan. Sistem katalis yang digunakan adalah katalis asam heterogen dari  $ZnBr_2/\gamma$ -alumina yang stereoselektif untuk siklisasi *R*(+)-sitronelal menjadi isopulegol, dan kemudian dikembangkan menjadi katalis bifungsional  $Cu/ZnBr_2/\gamma$ -alumina untuk isomerisasi dan hidrogenasi *R*(+)-sitronelal menjadi menthol.

Penelitian yang telah dilakukan adalah isolasi minyak sereh untuk mendapatkan *R*(+)-sitronelal dan pembuatan katalis heterogen untuk sintesis stereoselektif satu tahap *R*(+)-sitronelal menjadi senyawa-senyawa *p*-Menthan-3-ol. Isolasi citronelal dari minyak sereh tipe *Cymbopogon winterianus* dilakukan dengan distilasi fraksinasi pengurangan tekanan. Preparasi katalis  $ZnBr_2/\gamma$ -alumina dilakukan dengan mengadsorpsikan asam lewis  $ZnBr_2$  ke dalam pengemban katalis  $\gamma$ -alumina. Sedangkan preparasi katalis  $Cu/ZnBr_2/\gamma$ -alumina dilakukan dengan mendispersikan  $Cu$  dari garam  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  ke dalam pengemban katalis  $ZnBr_2/\gamma$ -alumina.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa citronelal hasil isolasi minyak sereh (*Cymbopogon winterianus Java Type*) dari Majingklak, Cilacap adalah senyawa enantiomer (*R*)(+)-sitronelal. Kristalinitas serta morfologi katalis  $ZnBr_2/\gamma-Al_2O_3$ , dan  $Cu/ZnBr_2/\gamma-Al_2O_3$  dipengaruhi oleh variasi komposisi jumlah senyawa prekursor aktif yang ditambahkan. Aktivitas dan selektivitas terbaik katalis  $Cu/ZnBr_2/\gamma-Al_2O_3$  didapatkan pada temperatur reaksi 120 °C dengan atmosfer gas  $N_2$  dan  $H_2$  masing-masing selama 3 dan 2 jam. Produk reaksi katalitik memberikan konversi citronelal sebesar 48,20% dengan selektivitas terhadap pembentukan *p*-menthan-3-ol atau isopulegol sebesar 46,89%

**Kata kunci:** *p*-menthan-3-ol, *R*(+)-sitronelal, (-)-isopulegol, (-)-menthol,  $Cu/ZnBr_2/\gamma$ -alumina, green chemistry

## ABSTRACT

p-Menthan-3-ol can be synthesized through two consecutive reaction steps, selective cyclization (isomerisation) and hydrogenation of (*R*)-sitroneal. One of the most interesting in the synthesis of p-Menthan-3-ol is a stereoselectivity of their product. Stereoselectivity can be improved by selection of suitable catalysts. Selected catalyst based on Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> could be expected to obtain p-Menthan-3-ol from (*R*)-(+)-sitroneal in one step reaction. The presence of both acid and metal sites in one batch reaction system is the best way for improve the stereoselectivity of reaction product. The primary objective of this research is to examine stereoselectivity of cyclization and hydrogenation reaction toward (*R*)-(+)-sitroneal based on Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as catalysts.

Isolation of lemongrass oil to get the (*R*)-citronellal and preparation of heterogeneous catalysts Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> has been done for one stage stereoselective sintesis of p-Menthan-3-ol from (*R*)-citronellal. Isolation of citronellal from citronella oil, *Cymbopogon winterianus* has been performed by fractionation distillation under reduced pressure. Preparation of ZnBr<sub>2</sub>/γ-alumina catalyst is done with impregnation of Lewis acid ZnBr<sub>2</sub> into γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst carrier. While the Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst preparation conducted by dispersing salt of Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O in ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst carrier.

The results showed that the isolated citronellal from citronella oil (*Cymbopogon winterianus* Java Type) from Majingklak, Cilacap is enantiomers (*R*)-citronellal. Crystallinity and morphology of the catalyst ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, and Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> influenced by variations in the composition of the active precursor compounds are added. The best catalytic activity and selectivity Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> obtained at reaction temperature 120 °C with atmospheric gases N<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>, respectively for 3 and 2 hours. Catalytic reaction products provide citronellal conversion of 48.20 % with selectivity towards the formation of p-menthan-3-ol or isopulegol by 46.89 %

**Key words :** Single catalyst, dual catalyst, bifunction catalyst, cyclization, hydrogenation, one step reaction, two step reaction.

## RINGKASAN

Eksplorasi terhadap sumber bahan alam atau bahan mentah di Indonesia diharapkan cenderung tetap namun konversinya menjadi berbagai bahan lain diupayakan meningkat. Peningkatan nilai tambah diperlukan melalui suatu proses, sebagian berupa proses kimia dan banyak diantaranya memerlukan satu tahap proses yang memanfaatkan katalis. Penelitian dengan alur pikir tersebut dapat diterapkan terhadap bahan alam berbasis minyak serih sehingga dapat meningkatkan teknologi bersumber potensi sumber daya alam. Sitronelal hasil isolasi dari minyak tanaman serih Indonesia (*Cymbopogon winterianus*) memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan dasar sintesis berbagai senyawa seperti isopulegol dan mentol. Keunikan yang terungkap dan menarik untuk terus dipelajari adalah struktur sitronelal yang memiliki dua buah gugus reaktif yaitu gugus karbonil dan ikatan rangkap C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>. Di samping itu keberadaan sebuah atom C stereogenik, menyebabkan sitronelal mempunyai dua buah atom karbon prokiral yang dapat dikonversi menjadi pusat asimetri dalam intermediet pulegol. Hidrogenasinya lebih lanjut menghasilkan stereoisomer mentol.

Penelitian dirancang sebagai penelitian eksperimental di laboratorium meliputi beberapa tahapan yaitu penentuan sitronelal hasil isolasi, preparasi dan karakterisasi katalis serta uji aktivitas katalitik. Karakterisasi dan uji aktivitas katalitik dilakukan terhadap katalis  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dan Cu/ZnBr<sub>2</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Parameter yang dipelajari adalah pengaruh berbagai variasi jenis aliran/atmosfir gas, serta temperatur dan durasi reaksi katalitik terhadap aktivitas dan selektivitas reaksi siklisasi dan/atau hidrogenasi (R)-(+)-Sitronelal.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sitronelal hasil isolasi minyak serih (*Cymbopogon winterianus*) dari Majingklak, Cilacap adalah senyawa enansiomer murni dengan konfigurasi absolut (R)-(+)-sitronelal. Kristalinitas serta morfologi katalis  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ZnBr<sub>2</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dan Cu/ZnBr<sub>2</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dipengaruhi oleh variasi komposisi jumlah senyawa prekursor aktif yang ditambahkan. Reaksi satu tahap

siklisasi dan hidrogenasi sitronelal dengan katalis  $\text{Cu/ZnBr}_2/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (temperatur reaksi 120 °C, 3 jam aliran gas  $\text{N}_2$  dan 2 jam aliran gas  $\text{H}_2$ ) menghasilkan p-menthan-3-ol berupa campuran enantiomer isopulegol 46,89%.

## SUMMARY

Exploitation of natural resources in Indonesia is expected to tend to remain, but their conversion to various other materials sought to increase. Increasing the value added could be done through the some series of chemical processes, and many of them require a selective catalyst for one-stage process. The idea of selective catalyst utilization can be applied to materials-based natural like citronella oil, so that the aim to increasing the potential of technology based on natural resources would be reach. Citronellal can be isolated from Indonesia's citronella plant oils (*Cymbopogon winterianus*). It has a high potential to be developed as a starting material for the synthesis of various chemical fine compounds such as isopulegol and menthol. The uniqueness of citronellal structure is revealed and continuously interesting to many research because it has two reactive groups are carbonyl ( $-C=O$ ) and  $C_6=C_7$  double bond. Moreover, the presence of one carbon atom stereogenic, resulting the citronellal structure have two carbon atoms prokiral which can be converted into the center of the asymmetry in pulegol intermediates. Further hydrogenation may produce menthol stereoisomers.

Study was designed as an experimental research study in the laboratory includes several stages such as determination of the absolute configuration of citronellal, preparation and characterization of catalysts and catalytic activity test. Characterization and catalytic activity tests conducted on  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ , and bifunction catalysts  $\text{Cu}/\text{ZnBr}_2/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Some of parameters which would be evaluated were the influence of the type of gas flow or gas atmosphere, as well as temperature and duration of catalytic cyclization and/or hydrogenation reaction of (*R*)-(+)-citronellal toward activity and selectivity of catalysts.

The results showed that the citronella from citronella plant oils (*Cymbopogon winterianus*) from Majingklak, Cilacap is enantiomerically pure compounds with absolute configuration was (*R*)-(+)-citronellal. Crystallinity, and also morphology of the catalyst  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ , and  $\text{Cu}/\text{ZnBr}_2/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  was influenced by

variations in the composition of the active precursor compounds is added, as well as the order of addition of the active compound into the catalyst precursor bearers. One stage cyclization and hydrogenation reaction of (*R*)-(+)-citronellal using bifunctional Cu/ZnBr<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst (temperature 120 °C, 3 hours of N<sub>2</sub> gas flow and 2 hours of H<sub>2</sub> gas flow) can produce (-)-isopulegol 46,89%.



## DAFTAR PUSTAKA

- Arvela, P.M., Kumar, N., Nieminen, V., Sjöholm, R., Salmi, T., and Murzin, D.Y., 2004, **Cyclization of citronellal over zeolites and mesoporous materials for production of isopulegol**, *Journal of Catalysis* **225** (2004) 155-169
- Bocuzzi, F., Coluccia, S., Martra, G., and Ravasio, N., 1999, **Cu/SiO<sub>2</sub> and Cu/SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> Catalysts**, *Journal of Catalysis*, **184**, 316-326.
- Chuah, G. K., Liu, S. H., Jaenicke, S., and Harrison L. J., 2001, **Cyclisation of Citronellal to Isopulegol Catalysed by Hydrrous Zirconia and Other Solid Acids**, *Journal of Catalysis*, **200**, (2001), 352-359.
- Corna, A., and Renz, M., 2004, **Sn-Beta zeolite as diastereoselective water-resistant heterogeneous Lewis-acid catalyst for carbon-carbon bond formation in the intramolecular carbonyl-ene reaction**, *Chem. Commun* (2004) 550-551
- Fuenthes, M., Magraner, J., De Las Pozas, C., and Malherbe, R-R., *Appl. Catal.* **47** (1989) 367
- Iftitah, E.D., Muchalal, M., Sunaryanti, W., and Armunanto, R., 2011, **One pot transformation Citronellal to Menthol Over Ni/γ-alumina**, *J.Appl.Sci.Res.*, **7** (5), 680-689
- Iftitah, E.D., Muchalal, M., Sunaryanti, W., and Armunanto, R., 2011, **A Tandem Cyclization and Hydrogenation of Citronellal to Menthol Over Mixed ZnBr<sub>2</sub>/γ-alumina and Ni/γ-alumina Catalyst**, *J.Basic.Appl.Sci.Res.*, **1**(8), 777-781
- Krokidis, X., Raybaud, P., Gobichon, A.E., Rebours, B., Euzen, P and Toulhoat, H., 2001, **Theoretical Study of the Dehydration Process of Boehmite to γ-alumina**, *J. Phys.Chem B*, **105** (2001), 5121-5130
- Milone, C., Gangemi, C., Neri, G., Pistone, A., and Galvagno, S., 2000, **Selective one step synthesis of (-)-menthol from (+)-citronellal on Ru supported on modified SiO<sub>2</sub>**, *Applied Catalysis A : General* **199** (2000) 239-244
- Milone C., Perri, A., Pistone, A., Neri, G., and Galvagno, S., 2002, **Isomerisation of (+)-citronellal over Zn(II) supported catalysts**, *Applied Catalysis A : General* **233** (2002) 151-157
- Ravasio, N., Poli, N., Psaro, R., Saba, M., and Zaccheria, F., 2000, **Bifunctional copper catalysts. Part II. Stereoselective synthesis of (-)-menthol starting from (+)-citronellal**, *Topic in Catalysis* **13** (2000) 195-199

- Ravasio, N., Zaccheria, F., Fusi, A., and Psaro, R., 2006, **One pot selective hydrogenation and dynamic kinetic resolution over Cu/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : A way to (-)-menthol starting from low value mint oils**, *Applied Catalysis A : General* **315** (2006) 114-119
- Serra, S., Brenna E., Fuganti, C., Maggioni, F., 2003, **Lipase-catalyzed resolution of *p*-menthan-3-ols monoterpenes : preparation of the enantiomer-enriched forms of menthol, isopulegol, *trans*- and *cis*-piperitol, and *cis*-isopiperitenol**, *Tetrahedron : Asymmetry* **14** (2003), 3313-3319
- Yongzhong, Z., Yuntong, N., Jaenicke, S., and Chuah, G.K., 2005, **Cyclisation of citronellal over zirconium zeolite beta, a highly diastereoselective catalyst to (±)-isopulegol**, *Journal of Catalysis* **229** (2005) 404-413