

ONE-STEP CONVERSION OF EUGENOL TO METHYL ISOEUGENOL USING MICROWAVE IRRADIATION IN SOLVENT-FREE CONDITIONS

Konversi Satu Tahap Eugenol Menjadi Metil Isoeugenol dengan Iradiasi Gelombang Mikro pada Kondisi Bebas Pelarut

Marcellino Rudyanto^{a,*}, and Lanny Hartanti^b

^a Research and Community Service Institute, Widya Mandala Catholic University, Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya 60265

^b Faculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University, Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya 60265

Received 26 September 2006; Accepted 31 October 2006

ABSTRACT

A research on conversion of eugenol to methyl isoeugenol via one-step reaction with microwave irradiation has been carried out. Mixtures containing eugenol, sodium or potassium carbonate as solid support, with or without sodium or potassium hydroxide as base, with or without tetrabutylammonium bromide as phase transfer catalyst, with dimethyl sulfate as the methylating agent were irradiated in a domestic microwave oven for 20 – 50 seconds. It was revealed that one-step methylation and isomerization required combinations of sodium or potassium hydroxide base and tetrabutylammonium bromide. Without combination of base and TBAB only one product, i.e. methyl eugenol, was formed.

Keywords: eugenol, methyl eugenol, methyl isoeugenol, microwave

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan penghasil cengkeh terbesar di dunia. Harga cengkeh cenderung merosot dari waktu ke waktu sehingga perlu ada usaha untuk meningkatkan nilai komoditas ini [1].

Cengkeh atau *Eugenia caryophyllata* Thumb. adalah tanaman asli kepulauan Maluku yang kini dibudidayakan di berbagai tempat di Indonesia dan dunia. Bunga cengkeh mengandung minyak atsiri yang disebut minyak cengkeh sesekitar 17% berat [2,3]. Komponen terbesar (80 – 90% berat) minyak cengkeh ialah eugenol atau 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propena. Pemanfaatan eugenol dalam bidang industri terbatas pada produksi parfum. Beberapa senyawa yang dibuat dari eugenol seperti vanilin dan metil eugenol memiliki manfaat yang lebih banyak [4]. Karena pada eugenol terdapat gugus-gugus fungsi yang dapat diubah secara kimia, pada prinsipnya eugenol merupakan bahan awal yang sangat berguna bagi sintesis senyawa-senyawa yang lebih bermanfaat [5].

Salah satu senyawa obat penting yang berkhasiat sebagai stimulan jantung ialah α -metilnoradrenalin. Di industri farmasi, senyawa ini dibuat dari 1-(3,4-dimetoksifenil)-1,2-epoksipropana atau dari 2-bromo-1-(3,4-dimetoksifenil)propanol [6]. Karena senyawa epoksida tersebut dapat dibuat dari metil isoeugenol melalui reaksi epoksidasi [5], dan senyawa halohidrin dapat dibuat dari epoksida [7], maka metil isoeugenol merupakan senyawa yang penting dalam sintesis stimulan jantung tersebut.

Eugenol dapat dikonversi menjadi metil isoeugenol dengan metode dua tahap dua wadah maupun dua tahap satu wadah. Yang dimaksud dengan metode dua tahap dua wadah ialah konversi eugenol menjadi metil eugenol sebagai tahap pertama, kemudian setelah dipisahkan metil eugenol dikonversi menjadi metil isoeugenol sebagai tahap kedua. Tahap pertama dapat dilakukan dengan mereaksikan eugenol dan dimetil sulfat dalam larutan natrium hidroksida [5,8], atau dengan mereaksikan minyak cengkeh dengan larutan natrium hidroksida 10%, diikuti dengan penambahan dimetil sulfat [5]. Selanjutnya, reaksi isomerisasi sebagai tahap kedua dapat dilakukan dengan mereaksikan metil eugenol dengan kalium tersierbutoksida dalam pelarut dimetil sulfoksida pada suhu kamar dilanjutkan dengan penambahan air [5]. Metil isoeugenol juga dapat diperoleh dengan mereaksikan metil eugenol secara langsung dengan kalium tersierbutoksida atau kalium hidroksida padat [5].

Yang dimaksud dengan metode dua tahap satu wadah ialah melakukan kedua tahap konversi tanpa terlebih dahulu memisahkan metil eugenol yang merupakan hasil reaksi tahap pertama. Pada metode ini eugenol direaksikan dengan kalium karbonat dan metil iodida dalam pelarut dimetil sulfoksida pada suhu kamar, kemudian setelah seluruh eugenol bereaksi, ke dalam campuran ditambahkan *t*-BuOK [5].

Idealnya, dalam sintesis diinginkan suatu metode yang efisien dalam arti jumlah tahap sesedikit mungkin dengan hasil semaksimal mungkin. Sintesis metil

* Corresponding author. Tel. +62-31-561-3283,
Fax. +62-31-561-0818, Email address : yakkou2000@yahoo.com

isoeugenol dari eugenol akan menjadi lebih efisien apabila kedua reaksi metilasi dan isomerisasi dapat dilaksanakan serentak dalam satu tahap.

Pada tahun 1997, Bogdal *et al* menemukan bahwa reaksi pembentukan eter (termasuk metil eter) dari alkohol aromatis dapat dilakukan dengan bantuan iradiasi gelombang mikro. Substrat dan pereaksi alkilasi direaksikan dengan adanya kalium karbonat atau kalium karbonat/kalium hidroksida dan katalis tetrabutylamonium bromida selama 25 – 65 detik [9]. Suwarso *et al.* (2005) melaporkan bahwa isomerisasi eugenol menjadi isoeugenol dapat dilakukan dengan mereaksikan eugenol dengan larutan kalium hidroksida 10% menggunakan iradiasi gelombang mikro selama 1 – 3 menit [10] sedangkan Kishore dan Kannan (2002) melakukan reaksi isomerisasi eugenol menjadi isoeugenol menggunakan iradiasi gelombang mikro dengan MgAl hidrotalsit sebagai katalis basa padat [11].

Penggunaan iradiasi gelombang mikro dalam reaksi kimia dimulai pada tahun 1986. Sejak saat itu banyak dipublikasikan penggunaan iradiasi gelombang mikro untuk mempersingkat waktu reaksi, mengurangi produk samping, meningkatkan rendemen dan meningkatkan keterulangan. Dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro, reaksi dapat dilakukan tanpa pelarut. Pereaksi diadsorpsikan pada permukaan alumina, silika gel, clay, dan lain-lain [9]. Microwave oven rumah tangga menggunakan radiasi gelombang mikro dengan frekuensi 2450 MHz. Energi gelombang mikro tersebut (kurang lebih 1 KJ/mol) sangat kecil bila dibandingkan dengan energi yang digunakan dalam fotokimia klasik. Pemanasan terjadi bukan melalui konduksi energi sebagaimana terjadi pada pemanasan konvensional, tetapi melalui mekanisme *dielectric loss*. Dengan reaksi menggunakan iradiasi gelombang mikro pada penyangga padat akan didapat efek kumulatif dari dua metode, yakni metode reaksi pada penyangga anorganik dan metode aktivasi oleh gelombang mikro pada kondisi tanpa pelarut [12].

Berdasarkan informasi tersebut di atas, terdapat kemungkinan untuk melakukan sintesis metil isoeugenol dengan lebih efisien, yakni melalui reaksi satu tahap dengan iradiasi gelombang mikro. Pada makalah ini dilaporkan hasil reaksi eugenol dengan dimetil sulfat dalam suasana basa dengan atau tanpa adanya katalis transfer fasa. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan bagi pengembangan metode sintesis yang lebih efisien dan ramah lingkungan.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah eugenol (Sigma-Aldrich), dimetil sulfat (Merck), kalium karbonat (Merck), natrium karbonat (Merck), kalium hidroksida (Merck), natrium hidroksida (Merck), tetrabutylamonium bromida (Sigma-Aldrich), dikloro-

metana (Merck), n-heksana (Merck), kloroform (Merck), silika gel 60 (0,063-0,200 nm) untuk kromatografi kolom (Merck), kloroform-d (Aldrich), dimetilsulfoksida-d₆ (Aldrich) dan lempeng KLT silika gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Alat

Peralatan yang digunakan ialah seperangkat alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium kimia organik, oven gelombang mikro Kirin 800 Watt, seperangkat alat kromatografi kolom, spektrofotometer FTIR JASCO 5300, dan spektrometer FTNMR Hitachi R-1900 (90 MHz).

Prosedur Kerja

Reaksi dengan media natrium karbonat, basa natrium hidroksida, tanpa katalis (entri 1-3)

Ke dalam labu Erlenmeyer kering 100 mL dimasukkan berturut-turut 2,12 g (20 mmol) natrium karbonat, 0,80 g (20 mmol) natrium hidroksida, dan 0,82 g (5 mmol) eugenol. Setelah dihomogenkan, ke dalam campuran tersebut ditambahkan secara merata 0,75 g (6 mmol) dimetil sulfat. Campuran dikocok agar homogen, kemudian diiradiasi dalam oven gelombang mikro dengan daya 240 Watt selama 30, 40, dan 50 detik. Setelah didinginkan hingga suhu kamar, campuran diekstraksi tiga kali masing-masing dengan 15 mL diklorometana. Hasil ekstraksi disaring, kemudian pelarut diuapkan. Hasil reaksi diperiksa dengan KLT, spektroskopi FTIR dan spektroskopi ¹HNMR.

Reaksi dengan media natrium karbonat, basa natrium hidroksida, katalis TBAB (entri 4-6)

Ke dalam labu Erlenmeyer kering 100 mL dimasukkan berturut-turut 2,12 g (20 mmol) natrium karbonat, 0,80 g (20 mmol) natrium hidroksida, dan 0,82 g (5 mmol) eugenol. Setelah dihomogenkan, ke dalam campuran tersebut ditambahkan secara merata 0,16 g (0,5 mmol) TBAB dan 0,75 g (6 mmol) dimetil sulfat. Campuran dikocok agar homogen, kemudian diiradiasi dalam oven gelombang mikro dengan daya 240 Watt selama 30, 40, dan 50 detik. Setelah didinginkan hingga suhu kamar, campuran diekstraksi tiga kali masing-masing dengan 15 mL diklorometana. Hasil ekstraksi disaring, kemudian pelarut diuapkan. Residu dimurnikan dengan kromatografi kolom dengan fasa diam silika gel 60 (0,063-0,200 nm) dan fasa gerak n-heksana – kloroform (3 : 2). Hasil reaksi diperiksa dengan KLT, spektroskopi FTIR dan spektroskopi ¹HNMR.

Reaksi dengan media natrium karbonat, katalis TBAB, tanpa basa (entri 7-9)

Ke dalam labu Erlenmeyer kering 100 mL dimasukkan berturut-turut 2,12 g (20 mmol) natrium karbonat, dan 0,82 g (5 mmol) eugenol. Setelah

dihomogenkan, ke dalam campuran tersebut ditambahkan secara merata 0,16 g (0,5 mmol) TBAB dan 0,75 g (6 mmol) dimetil sulfat. Campuran dikocok agar homogen, kemudian diradiasi dalam oven gelombang mikro dengan daya 240 Watt selama 30, 40, dan 50 detik. Setelah didinginkan hingga suhu kamar, campuran diekstraksi tiga kali masing-masing dengan 15 mL diklorometana. Hasil ekstraksi disaring, kemudian pelarut diuapkan. Residu dimurnikan dengan kromatografi kolom dengan fasa diam silika gel 60 (0,063-0,200 nm) dan fasa gerak *n*-heksana – kloroform (3 : 2). Hasil reaksi diperiksa dengan KLT, spektroskopi FTIR dan spektroskopi ¹H-NMR.

Reaksi dengan media kalium karbonat, katalis TBAB, tanpa basa (entri 10-13)

Prosedur serupa dengan entri 6-8, dengan mengganti natrium karbonat dengan kalium karbonat (2,8 g, 20 mmol). Waktu iradiasi 20, 30, 40 dan 50 detik.

Reaksi dengan media kalium karbonat, basa natrium hidroksida, katalis TBAB (entri 14-17)

Prosedur serupa dengan entri 7-9, dengan mengganti natrium karbonat dengan kalium karbonat (2,8 g, 20 mmol) dan natrium hidroksida dengan kalium hidroksida (1,10 g (20 mmol)). Waktu iradiasi 20, 30, 40 dan 50 detik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pelaksanaan reaksi sesuai prosedur tersebut di atas memberikan metil eugenol atau campuran metil eugenol dan metil isoeugenol, sebagaimana tercantum pada Tabel 1. Senyawa-senyawa yang dihasilkan memberikan spektra ¹H-NMR dan FTIR yang identik dengan hasil penelitian terdahulu [5].

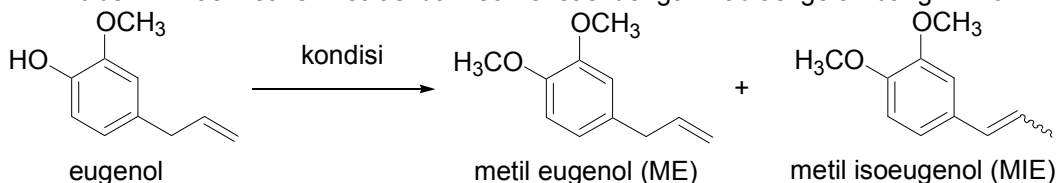
Produk yang berupa metil eugenol murni memberikan serapan inframerah pada 3076 dan 3001 cm⁻¹ (C-H aril), 1591, 1514, 1464 cm⁻¹ (C=C aril), 1261 dan 1030 cm⁻¹ (aril eter), serta 1637 cm⁻¹ (alkena alifatis); sedangkan spektrum ¹H-NMR senyawa tersebut memberikan puncak pada geseran kimia (ppm) 6,86 – 6,71 (multiplet, 3H aromatis), 6,11 – 5,74 (multiplet, 1H dari CH alkena), 5,15 – 4,98 (multiplet, 2H dari CH₂ ujung), 3,85 (singlet, 6H metil), dan 3,33 (doblet, *J*=6,6 Hz, 2H dari CH₂).

Produk yang berupa campuran antara metil eugenol dan metil isoeugenol tidak dapat dipisahkan secara kromatografi kolom gravitasi biasa. Keberadaan metil isoeugenol terdeteksi dengan adanya serapan yang berbeda baik pada spektrum FTIR maupun ¹H-NMR. Puncak metil isoeugenol yang terpisahkan dari puncak-puncak metil eugenol pada spektrum ¹H-NMR ialah puncak pada 1,86 ppm (doblet, *J*=6,4 Hz) yang berasal dari gugus metil ujung dari isomer *trans*, sementara isomer *cis* memberikan puncak kecil sedikit

di sebelah kiri menempel pada puncak *trans*. Pada penelitian ini tidak dihitung perbandingan komposisi *cis-trans*. Adanya metil isoeugenol juga tampak pada spektrum FTIR pada bilangan gelombang 962 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya *trans*-alkena.

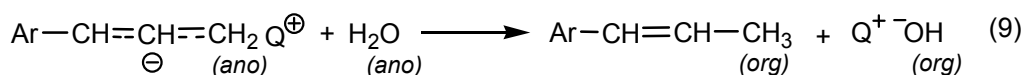
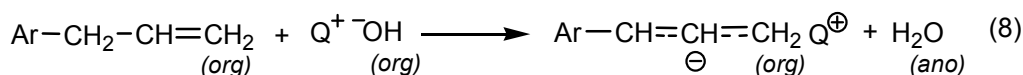
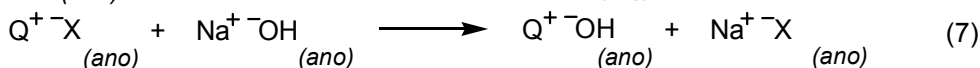
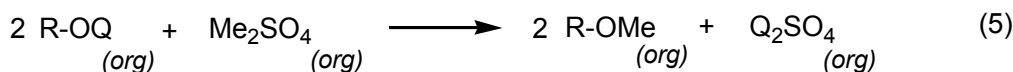
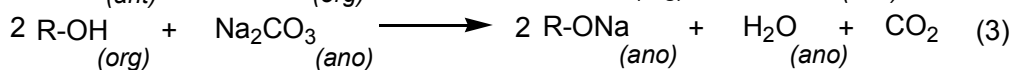
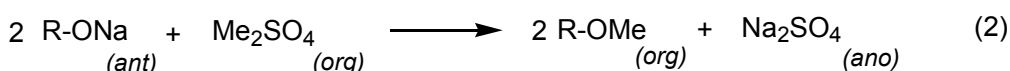
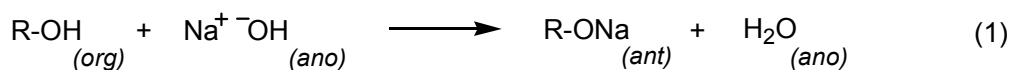
Reaksi antara eugenol dengan dimetil sulfat pada kondisi percobaan dengan media natrium karbonat dan basa natrium hidroksida (entri 1-3) memberikan metil eugenol sebagai produk tunggal, tanpa disertai produk isomerisasi. Bila dibandingkan, peningkatan waktu iradiasi dari 30 detik, 40 detik dan 50 detik cenderung memberikan peningkatan rendemen. Tetapi sungguh patut disayangkan bahwa waktu iradiasi tidak dapat diperpanjang karena terbukti bila dilakukan iradiasi lebih dari 50 detik selalu terjadi api yang mengakibatkan campuran reaksi menjadi hangus. Pada kondisi ini reaksi dapat dijelaskan berlangsung melalui mekanisme substitusi nukleofilik bimolekuler dengan ion fenoksida sebagai nukleofil. Menggunakan analogi sistem reaksi dengan pelarut heterogen (pelarut organik – air), dapat disusun mekanisme reaksi sebagai berikut. Mula-mula eugenol (fasa organik/org) bereaksi dengan natrium hidroksida (fasa anorganik/ano) membentuk natrium eugenolat (persamaan 1), kemudian ion fenoksida yang terjadi bereaksi dengan dimetil sulfat (persamaan 2). Reaksi antara ion fenolat dengan dimetil sulfat kemungkinan terjadi pada antarfasa (ant).

Dengan penambahan katalis tetrabutylamonium bromida (TBAB) tanpa adanya NaOH atau KOH (entri 4-6 dan 10-13), produk reaksi juga hanya metil eugenol. Dengan media natrium karbonat hasil maksimum (71%) dicapai pada iradiasi 40 detik (entri 4), sedangkan dengan media kalium karbonat hasil maksimum (81%) dicapai pada iradiasi 30 detik (entri 11). Bila dibandingkan entri 4-6 dengan entri 1-3, terlihat bahwa penggunaan TBAB memberikan rendemen hasil yang jauh lebih tinggi. Fenomena ini menunjukkan bahwa untuk reaksi metilasi fenol dengan dimetil sulfat pada kondisi bebas pelarut, penambahan TBAB sebagai katalis transfer fasa memberikan pengaruh yang lebih baik dibanding penambahan NaOH atau KOH sebagai basa kuat untuk membentuk ion fenolat. Peran katalis transfer fasa ialah memindahkan nukleofil ke fasa yang sama dengan elektrofil sehingga probabilitas terjadinya tumbukan jauh lebih tinggi dibanding bila nukleofil dan elektrofil berada pada fasa berbeda. Pada kasus ini, setelah terbentuk ion fenolat (persamaan 3), terjadi pertukaran antara kation natrium (Na⁺) dengan kation tetrabutylamonium (Q⁺) (persamaan 4). Tetrabutylamonium eugenolat (ROQ) dapat berpindah dari fasa anorganik ke fasa organik sehingga mudah bereaksi dengan dimetil sulfat (persamaan 5). Siklus katalisis terjadi bila Q₂SO₄ berpindah ke fasa anorganik dan bereaksi dengan NaBr sehingga dihasilkan kembali QBr (persamaan 6).

Tabel 1. Hasil reaksi metilasi dan isomerisasi dengan iradiasi gelombang mikro

No.	Kondisi	Waktu (detik)	Rendemen (%) ¹⁾		
			MIE	ME	TOTAL
1	Na ₂ CO ₃ /NaOH, Me ₂ SO ₄	30	-	37	37
2	Na ₂ CO ₃ /NaOH, Me ₂ SO ₄	40	-	40	40
3	Na ₂ CO ₃ /NaOH, Me ₂ SO ₄	50	-	47	47
4	Na ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	30	-	67	67
5	Na ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	40	-	71	71
6	Na ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	50	-	65	65
7	Na ₂ CO ₃ /NaOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	30	-	68	68
8	Na ₂ CO ₃ /NaOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	40	15	58	73
9	Na ₂ CO ₃ /NaOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	50	10	59	69
10	K ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	20	-	63	63
11	K ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	30	-	81	81
12	K ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	40	-	71	71
13	K ₂ CO ₃ , TBAB, Me ₂ SO ₄	50	-	62	62
14	K ₂ CO ₃ /KOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	20	8	72	80
15	K ₂ CO ₃ /KOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	30	29	58	87
16	K ₂ CO ₃ /KOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	40	22	54	76
17	K ₂ CO ₃ /KOH, TBAB, Me ₂ SO ₄	50	32	32	64

¹⁾ Perbandingan rendemen dihitung berdasarkan integrasi pada spektra ¹H-NMR



Penggunaan kombinasi basa (NaOH atau KOH) dan TBAB (entri 7 – 9 dan 14 – 17) memberikan produk berupa campuran metil eugenol dan metil isoeugenol yang tidak dapat dipisahkan dengan kromatografi lapis tipis atau kromatografi kolom gravitasi. Oleh karena itu pada penelitian ini perbandingan rendemen dihitung dengan menggunakan integrasi pada spektra $^1\text{H-NMR}$.

Hasil penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya menunjukkan bahwa dibanding reaksi metilasi, reaksi isomerisasi memerlukan kondisi yang lebih kuat, misalnya dengan basa kalium tersier butoksida atau pemanasan pada suhu tinggi [5]. Hasil percobaan (Tabel 1) mendukung fakta tersebut dan menunjukkan bahwa reaksi isomerisasi terjadi setelah reaksi metilasi. Dengan demikian, karena metil isoeugenol juga merupakan produk reaksi metilasi, maka rendemen reaksi metilasi yang sesungguhnya ialah yang tercantum pada kolom rendemen total pada Tabel 1.

Pada percobaan yang telah dilakukan, meskipun kondisi yang digunakan cukup lunak (iradiasi gelombang mikro selama 50 detik menghasilkan panas yang tidak lebih dari 70 °C), kombinasi basa dan TBAB telah menyebabkan terjadinya reaksi isomerisasi. Karena hasil percobaan menunjukkan bahwa kombinasi basa dan TBAB diperlukan agar terjadi isomerisasi, maka dapat disusun mekanisme terjadinya isomerisasi sebagai berikut. Pertama, terjadi reaksi antara basa dengan TBAB menghasilkan tetrabutylamonium hidroksida (QOH) (persamaan 7). Kemudian terjadi transfer QOH dari fasa anorganik ke fasa organik sehingga ion hidroksida dapat mengabstraksi proton alilik dari metil eugenol (persamaan 8). Selanjutnya, anion alil yang terjadi mengambil proton dari air (persamaan 9). Pada tahap ini pengikatan proton pada atom karbon ujung lebih disukai karena alkena yang terbentuk lebih terstabilkan. Karena faktor kestabilan pula, secara teoritis isomer *trans* akan terbentuk lebih banyak dibanding isomer *cis*. Hal ini sesuai dengan hasil percobaan yang teramati pada spektra $^1\text{H-NMR}$.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa reaksi metilasi dan isomerisasi eugenol dapat dilakukan dalam satu tahap reaksi dengan iradiasi gelombang mikro pada kondisi bebas pelarut. Syarat untuk terjadinya dua reaksi dalam satu tahap tersebut ialah adanya kombinasi basa kuat kalium hidroksida atau natrium hidroksida dan katalis transfer fasa tetrabutylamonium bromida. Pada reaksi metilasi eugenol, penambahan katalis transfer fasa memberikan rendemen hasil yang lebih tinggi dibanding penambahan basa kuat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pemerintah Republik Indonesia c.q. Direktorat Jenderal

Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional, yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Penelitian Fundamental 2006. Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yaitu Ida Sutopo, Catherina Nimas Titis W. dan David Sanjaya, yang berperan sebagai eksekutor percobaan-percobaan pada penelitian ini. Penulis juga berterimakasih kepada pimpinan Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga atas fasilitas instrumen NMR dan FTIR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harian Kompas, 27 Maret 2003.
2. Fitriany, R., Fahrurrozi, M., Sediawan, W. B., 2003, *Peningkatan recovery isolasi eugenol dari minyak daun cengkeh dengan penggunaan NaOH berlebih dan solven organik n-hexane*. Seminar nasional Teknik Kimia Indonesia, Yogyakarta, 16-17 September 2003.
3. Nurdin, A., Mulyana, A., Suratno, H., 2001, *Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia*, 3 (9), 58-62.
4. Hong, T. K., 1991, *Peranan ekoteknologi dan bahan semiokimia dalam pengurusan serangga perosak*. Siri Syarahan Perlantikan Profesor, Universiti Sains Malaysia, Pulau Pinang.
5. Anwar, C., 1994, *The conversion of eugenol into more valuable substances*, Doctoral dissertation, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
6. Payne, K. R., 1961, *Indust. Chem.*, 523-527.
7. Inokuchi, T., Kawafuchi, H., Torii, S., 1992, *Synlett*, 510-512.
8. Marfu'ah, S., 1991, *Sintesis Williamson metil dan benzil eugenil eter*. Tesis S2. Institut Teknologi Bandung.
9. Bogdal, D., Pielichowski, J., Boron, A., 1997, *Synthesis of aromatic ethers under microwave irradiation in dry media*. First International Electronic Conference in Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-1) /www.mdpi.org/ecsoc, September 1-30, 1997.
10. Suwarso, W. P., Hasanah, S., Kurniawan, H., 2005, *Microwave Chemistry: Semi-sintesis vanili dari eugenol dengan menggunakan gelombang mikro (microwave)*. Seminar Bersama ITB-UKM VI. http://www.chem.itb.ac.id/jschem/download/abstrak/wahyudi_priyo_suwarso.pdf
11. Kishore, D., Kannan, S., 2002, *Green. Chem.*, 4, 607-610.
12. Bram, G., Loupy, A., Vilemia, D., 1992, *Microwave activation of reactions on organic solid supports*. In: Smith, K. (ed), *Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis*. Ellis Horwood, Chichester.