

**SINTESIS
4-HIDROKSI-5-KLORO-3-METOKSIBENZALDEHID
DAN ELUSIDASI STRUKTURNYA**

**SYNTHESIS OF
5-CHLORO-4-HYDROXY-3-METHOXYBENZALDEHYD
E AND ELUCIDATION OF ITS STRUCTURE**

Warsi, Sardjiman, Sugeng Riyanto

*Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Jl. Prof. Dr. Soepomo Yogyakarta, Telp. (0274) 379418*

Abstrak

Telah dilakukan sintesis senyawa baru dengan reaksi klorinasi vanilin yang bertujuan untuk menghasilkan vanilin terklorinasi sebagai bahan dasar dalam sintesis analog kurkumin dengan substituen -Cl pada inti aromatiknya. Senyawa ini telah dilakukan elusidasi strukturnya. Reaksi klorinasi vanilin dilakukan dengan gas Cl₂, yang merupakan hasil reaksi dari kaporit dengan asam klorida pekat. Reaksi ini berlangsung pada temperatur 35°C selama 30 menit dalam katalis AlCl₃ dan digunakan THF sebagai pelarut. Kemurnian senyawa hasil sintesis ditentukan berdasarkan titik leburnya serta kromatografi lapis tipis. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan teknik spektrometri, meliputi spektra UV-Vis, spektra inframerah (cm⁻¹, KBr) dan spektra resonansi magnetik inti proton (δ, ppm, DMSO-d₆, ¹H-NMR, 500 MHz). Reaksi klorinasi vanilin menghasilkan 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid yang berwarna kuning, dengan titik lebur 163,3-164,8°C. Rendemen rata-rata yang dihasilkan sebesar 40,54 %.

Kata kunci : *4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid, vanilin terklorinasi, klorinasi, halogenasi*

Abstract

The new compound have been synthesis with the chlorination reaction of vanillin which aims to produce vanillin chlorinated as raw material in the synthesis of analogues of curcumin with Cl substituents on the aromatic ring. The structure of this compound have been elucidated. Chlorination of vanillin performed using Cl_2 gas, which produced by reaction of kaporit with concentrated hydrochloric acid. This reaction takes at temperature 35°C for 30 minutes, with the AlCl_3 as catalyst and THF as solvent. The purity of compound synthesized are determined by melting point and thin layer chromatography. The structure identification of the compound synthesized conducted using spectrometry techniques, including UV-Vis spectra, infrared spectra (cm^{-1} , KBr) and Nuclear Magnetic resonance proton spectra (δ , ppm, DMSO- d_6 , $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz). Chlorination reaction of vanillin produced yellow crystal of 5-chloro-4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, its melting point is 163.3 to 164.8°C . The average yield obtained of the this reseach is 40.54%.

Key words : 5-chloro-4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, vanillin chlorinated, chlorination, halogenation

PENDAHULUAN

Pengembangan obat dapat dilakukan dengan mengembangkan senyawa yang berasal dari alam sebagai senyawa penuntun. Salah salah satu senyawa alam yang telah ditemukan dan dilakukan pengembangan dengan modifikasi struktur melalui sintesis adalah kurkumin. Aktivitas biologis kurkumin diantaranya ialah sebagai antioksidan (Sharma, 1976), anti-inflamasi, antikarsinogenik, anti-mutagen, antibakteri, antifungi, anti-protozoa, antivirus, antiulser, anti-hipertensi, antihiperkolesterol (Chattopadhyay dkk., 2004) serta antikanker (Ramachandran dkk., 2001; Dong-Li dkk., 2007; Watson dkk., 2008).

Kurkumin mempunyai aktivitas farmakologis yang luas sehingga dalam pengobatan tidak akan efektif. Oleh karena itu, dilakukan pengembangan dengan modifikasi struktur melalui sintesis. Untuk mensintesis kurkumin dan analognya tersebut diperlukan bahan dasar yang mudah diperoleh. Salah satu senyawa yang dapat digunakan adalah vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid). Reaksi kondensasi antara vanilin dengan siklopentanon terbentuk 2,5-bis(4-hidroksi-3-metoksibenzilidin)siklopentanon, yang merupakan salah satu analog kurkumin (Sardjiman, 2000).

Vanilin merupakan suatu senyawa aromatik sehingga dapat mengalami reaksi substitusi aromatik elektrofilik, diantaranya adalah halogenasi (klorinasi). Penelitian tentang reaksi

halogenasi pada senyawa aromatik, diantaranya oleh Binsack dkk., (2001) yang telah melakukan klorinasi terhadap quersetin dengan asam hipoklorat sebagai sumber klorin. Penelitian lain dilakukan oleh Gusdinar dkk. (2009), yang telah melakukan klorinasi terhadap quersetin dengan gas Cl_2 yang dihasilkan dari reaksi antara NaOCl dan HCl .

Vanilin yang merupakan senyawa aromatik, dengan gugus aktivatornya ($-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$) dan gugus deaktivatornya ($-\text{HC}=\text{O}$) akan mengarahkan substitusi berikutnya ke arah *orto* terhadap $-\text{OH}$ atau *meta* terhadap $-\text{HC}=\text{O}$ (Fessenden & Fessenden, 1997). Adanya reaksi klorinasi vanilin dengan gas Cl_2 dalam katalis AlCl_3 diperkirakan akan dihasilkan vanilin terklorinasi (4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan metode sintesis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid, yang merupakan bahan baku dalam sintesis senyawa analog kurkumin.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan untuk sintesis ialah : rangkaian alat reaksi klorinasi, labu 2000 ml, penjepit statis, Cimarec *hot plate stirrer*, corong Büchner, labu hisap, cawan penguap, alat-alat gelas, kertas saring dan oven. Sedangkan peralatan yang digunakan untuk analisis produk sintesis terdiri dari: seperangkat alat KLT, Büchi *melting point*, spektrofotometer UV-Vis (UV-1800), spektrofotometer *infra red* (IR) (Perkin Elmer) dan spektro-

fotometer *nuclear magnetic resonance* (^1H NMR) (JEOL, JNM-ECA 500).

Bahan

Bahan-bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah : vanilin (Sigma Aldrich.Co), gas Cl_2 , tetrahidrofuran (THF) (E. Merck), AlCl_3 (Fakultas Farmasi UGM) serta aseton (E. Merck). Bahan-bahan yang digunakan untuk membuat gas Cl_2 adalah: kaporit teknis, H_2SO_4 pekat (E. Merck), HCl pekat (E. Merck) dan *aquadest*. Sedangkan bahan-bahan yang diperlukan untuk analisis kromatografi lapis tipis (KLT) adalah : lempeng silika gel 60 F_{254} (E. Merck), diklormetan (E. Merck), dikloroetan (E. Merck), etil asetat (E. Merck). Kecuali dinyatakan lain, semua bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini berderajat pro analisis.

Jalannya Penelitian

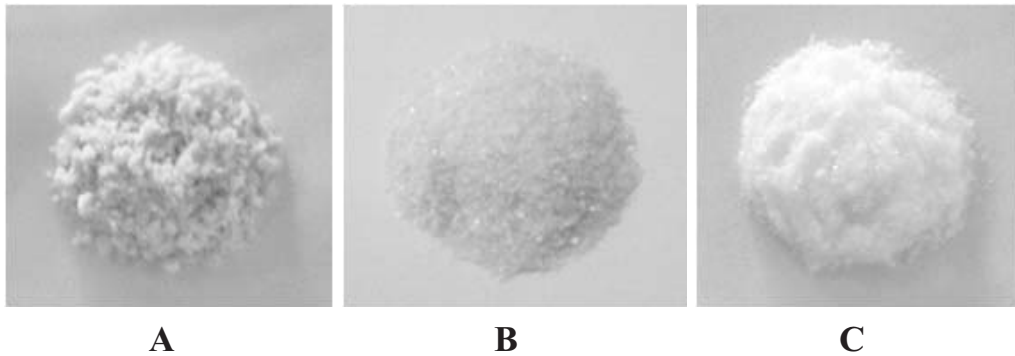
a. Sintesis

Sebanyak 1,2 g (0,0079 mol) vanilin dalam labu alas bulat ditambahkan 0,0105 g (0,00009 mol) AlCl_3 , campuran kemudian dilarutkan dalam 2,5 ml THF. Labu alas bulat kemudian dirangkaikan pada alat reaksi klorinasi. Sambil terus diaduk pada suhu 35°C , ke dalamnya dialirkan gas Cl_2 . Reaksi klorinasi dilakukan selama 30 menit. Hasil reaksi kemudian didiamkan 10 menit pada suhu kamar untuk menyempurnakan reaksi.

Gas Cl_2 dibuat dengan cara sebagai berikut: melalui corong pisah, campuran HCl -*aquadest* bebas O_2 (1:1) sebanyak 20 ml, diteteskan ke dalam

Tabel I. Hasil sintesis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid

Replikasi	SM (gram)	Crude product (gram)	Pure compound (gram)	Rendemen (%)	Jarak lebur (°C)
1	1,2005	0,9340	0,6088	41,30	163,3-164,8
2	1,2000	0,8890	0,5730	38,87	
3	1,2006	0,9270	0,5786	39,25	
4	1,2000	0,9282	0,6301	42,74	
Rerata				40,54	



Gambar 1. Crude product 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid (A), 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid hasil rekristalisasi (B), Vanilin (C)

kolom yang berisi 6 g kaporit. Gas Cl_2 yang terbentuk kemudian dilairkan ke erlenmeyer yang telah berisi H_2SO_4 pekat. Gas kering ini kemudian dialirkan ke dalam campuran reaksi.

b. Isolasi

Produk sintesis diisolasi dengan cara menguapkan pelarutnya. Kristal yang diperoleh dicuci dengan *aguadest* bebas O_2 dingin sebanyak 400 ml sampai netral. Kristal dikeringkan di oven pada suhu 35°C .

c. Pemurnian

Kristal yang diperoleh dimurnikan dengan rekristalisasi menggunakan campuran pelarut aseton-*aguadest* bebas O_2 (2 : 3). Cara rekristalisasinya adalah : kristal ditambahkan aseton dan dipanaskan di atas *water bath* sampai semua kristal larut. Larutan disaring panas dan langsung ditambahkan air dingin. Kristal disaring, kemudian dikeringkan di oven pada suhu 35°C . Kristal ditimbang dan dihitung rendemennya. Selanjutnya, dicek menggunakan KLT dengan fase gerak diklorometana-etil asetat (96:4), diklorometana-etil asetat (99:1) dan

dikloroetana-etil asetat (95:5). Kristal selanjutnya diukur jarak leburnya dengan alat Büchi *melting point*. Produk kemudian diidentifikasi dengan spektroskopi UV-Vis, IR dan ^1H NMR.

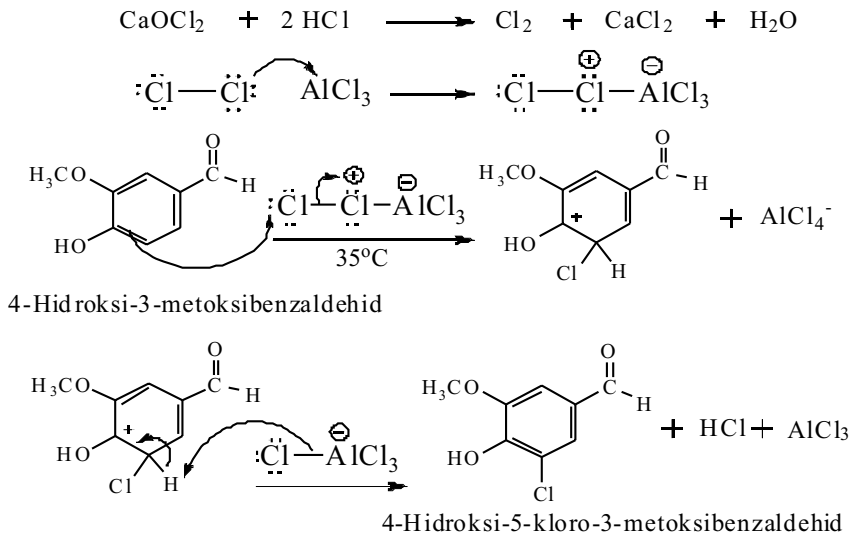
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3\text{Cl}$) dilakukan dengan reaksi klorinasi vanilin. Hasil sintesis disajikan pada Tabel I. Produk sintesis berbentuk kristal warna kuning (Gambar 1).

Senyawa 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid merupakan turunan benzaldehid dengan penambahan satu substituen klor ($-\text{Cl}$). Untuk memasukkan unsur Cl ke dalam inti aromatik diperlukan gas Cl_2 . Gas ini dapat diperoleh dari hasil reaksi antara kaporit (CaOCl_2) dengan HCl . Reaksi sintesis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid termasuk reaksi substitusi aromatik elektrofilik (halogenasi). Substituen $-\text{Cl}$, dalam

reaksi ini, menggantikan atom hidrogen (H) dari vanilin yang diikat oleh atom karbon (C) nomor 5, yaitu posisi *meta* terhadap aldehid dan *orto* terhadap hidroksi ($-\text{OH}$). Substituen $-\text{Cl}$ mudah masuk pada posisi tersebut, karena adanya efek dari substituen yang telah ada sebelumnya. Gugus aldehid adalah gugus pengarah *meta*, sedangkan gugus hidroksi merupakan gugus pengarah *orto* dan *para*. Struktur vanilin juga mengandung gugus metoksi ($-\text{OCH}_3$). Gugus ini juga mengarahkan substitusi berikutnya ke posisi *orto* dan *para*, namun efek pengarah gugus $-\text{OH}$ lebih kuat daripada $-\text{OCH}_3$ (Fessenden & Fessenden, 1997). Dengan demikian atom Cl lebih mudah masuk pada posisi *orto* terhadap $-\text{OH}$ tersebut.

Adapun katalis yang digunakan dalam reaksi klorinasi ini adalah asam Lewis (AlCl_3). Katalis ini berperan untuk melemahkan ikatan $\text{Cl}-\text{Cl}$. AlCl_3 (Al^{13} : $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^1$) mempunyai orbital $3p$ yang kosong (Brady, 1999), sehingga



Gambar 2. Mekanisme reaksi sintesis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid

mampu menerima pasangan elektron bebas dari Cl. Dengan demikian ikatan Cl-Cl terpolarisasi. Ikatan suatu senyawa yang terpolarisasi adalah lemah, sehingga Cl-Cl terputus secara heterolitik dan akhirnya terbentuk Cl^+ (elektrofil) serta Cl^- . Elektrofil tersebut kemudian diserang oleh vanilin (nukleofil) membentuk 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid. Katalis AlCl_3 terbentuk kembali di akhir reaksi. Selain itu juga terbentuk HCl sebagai produk samping. Mekanisme reaksi selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 2.

Reaksi pembentukan senyawa 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid berlangsung pada suhu 35°C selama 30 menit. Apabila reaksi dilakukan di atas suhu 40°C dapat terbentuk produk samping. Pada suhu di atas 40°C , posisi *orto* terhadap $-\text{OCH}_3$ dari vanilin dapat teraktivasi, sehingga substituen $-\text{Cl}$ juga masuk ke posisi *orto* terhadap $-\text{OCH}_3$. Pembentukan *orto* kloro terhadap gugus $-\text{OH}$ serta $-\text{OCH}_3$ dari vanilin mudah terjadi karena kedua gugus tersebut bersifat pendonor elektron (aktivator cincin) dan reaksi juga berlangsung dalam waktu relatif singkat. Gusdinar dkk. (2009), sebelumnya telah melakukan reaksi klorinasi quersetin (mengandung gugus aktivator cincin) membentuk 6-kloro-3,3',4',5,7-penta-hidroksiflavon, berlangsung dalam waktu 3 menit dan pada suhu 25°C . Binsack dkk., (2001), juga telah melakukan reaksi klorinasi quersetin dan rutin dalam waktu singkat. Quersetin dan rutin segera terklorinasi setelah ditambahkan asam hipoklorat (HOCl). Penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa quersetin dan rutin monoklorinasi

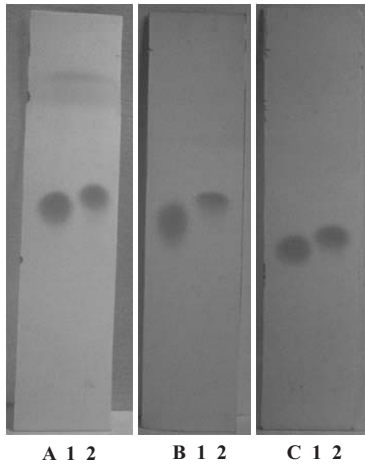
aktivitas antioksidannya lebih tinggi dibandingkan senyawa induknya. Begitu juga dengan quersetin dan rutin diklorinasi aktivitas antioksidannya juga lebih tinggi dibandingkan dengan quersetin dan rutin monoklorinasi.

Adapun untuk halogenasi senyawa aromatik yang mengandung gugus penarik elektron (deaktivator cincin), reaksi dapat berlangsung dalam waktu lebih lama serta suhu lebih tinggi. Penelitian yang dilakukan oleh Ratton & Desmurs (1989), telah mensintesis 2,4,6-triklorofenol dari 2,6-diklorofenol dalam waktu 54 menit dan suhu 70°C dengan gas Cl_2 murni.

Produk sintesis kemudian dilakukan analisis menggunakan KLT untuk memastikan bahwa reaksi telah optimal. Berdasarkan hasil pengujian tersebut (Tabel II) dapat diketahui bahwa reaksi telah optimal. Hal ini dapat diketahui dengan dilihat nilai *Rf*-nya yang berbeda dengan *starting material*-nya (vanilin). Hasil analisis KLT juga dapat digunakan untuk menentukan kemurnian produk sintesis. Hasil analisis dengan fase gerak yang perbandingannya berbeda-beda tersebut diperoleh spot tunggal (Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis sudah murni. Kemurnian produk sintesis juga ditentukan berdasarkan jarak leburnya. Hasil pengujian jarak lebur dengan alat Buchi *Melting Point* (Tabel I), diperoleh jarak lebur yang pendek ($< 2^\circ\text{C}$). Hasil ini menunjukkan bahwa produk sintesis adalah murni. Senyawa hasil sintesis mempunyai titik lebur jauh lebih tinggi daripada *starting material*-nya. Hal ini karena adanya penambahan substituen $-\text{Cl}$ sehingga akan meningkatkan BM-nya. Titik lebur vanilin adalah

80–81°C atau 81–83°C, dengan BM 152,14 (Windholz dkk., 1983).

Produk sintesis kemudian dilakukan identifikasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Spektrum beserta panjang gelombang maksimum (λ maksimum) 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid (30 μ M dalam etanol) serta vanilin (30 μ M dalam etanol) dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 3. Profil kromatogram 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid (2); Vanilin (1) dalam FD silika gel 60 F₂₅₄ dan FG diklormetan-etil asetat (96:4) [A], diklormetan-etil asetat (99:1) [B] dikloroetan-etil asetat (95:5) [C]

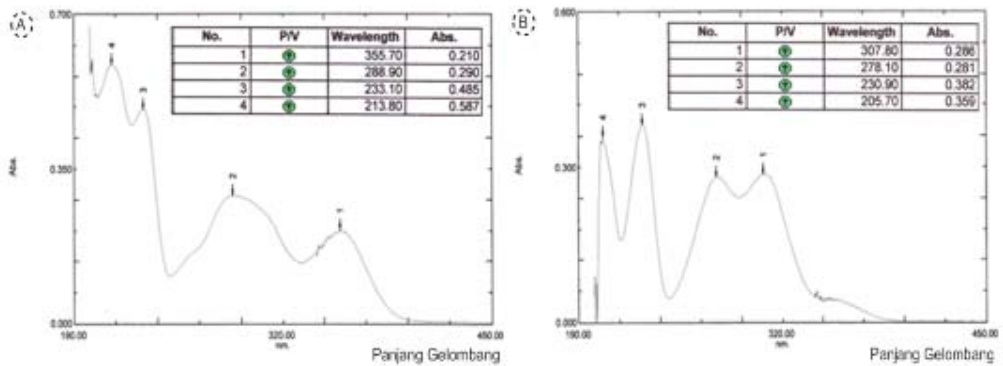
Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa adanya penambahan substituen -Cl dapat menggeser panjang gelombang maksimum ke arah yang lebih panjang.

Produk sintesis selanjutnya dilakukan analisis menggunakan spektroskopi inframerah (IR). Spektrum IR (cm^{-1} , KBr) 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid (Gambar 5) dibandingkan dengan spektrum vanilin (Gambar 6), untuk mengetahui perbedaan gugus fungsinya sebelum dan sesudah terklorinasi.

Vibrasi vanilin hampir sama dengan vanilin terklorinasi (4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid). Namun yang membedakan adalah pada vanilin terklorinasi terdapat dua puncak serapan identik yang kuat dan agak lebar pada bilangan gelombang 1297,612 dan 1163,047 cm^{-1} . Dua puncak serapan tersebut menunjukkan adanya vibrasi rentangan (*stretching*) dari C-Cl aromatik. Vibrasi gugus tersebut biasanya muncul pada 1250 dan 1100 cm^{-1} (Sastrohamidjojo, 1992). Selain itu, pada vanilin terklorinasi (aromatik tetrasubstitusi) juga terdapat

Tabel II. Hasil KLT 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid (2); Vanilin (1) deteksi sinar UV₂₅₄

Diklormetan-etil asetat (96:4)			Diklormetan-etil asetat (99:1)		Dikloroetan-etil asetat (95:5)		Jarak elusi 8 cm
Senyawa	Jarak spot (cm)	Rf	Jarak spot (cm)	Rf	Jarak spot (cm)	Rf	
1	4,2	0,53	3,9	0,49	3,3	0,41	
2	4,6	0,58	4,4	0,55	3,7	0,46	

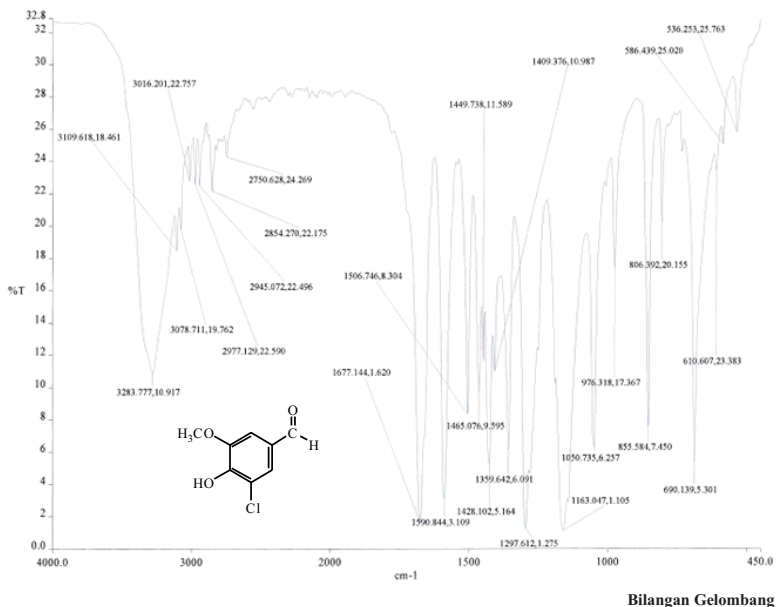


Gambar 4. Spektrum UV-Vis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid (A) Vanilin (B)

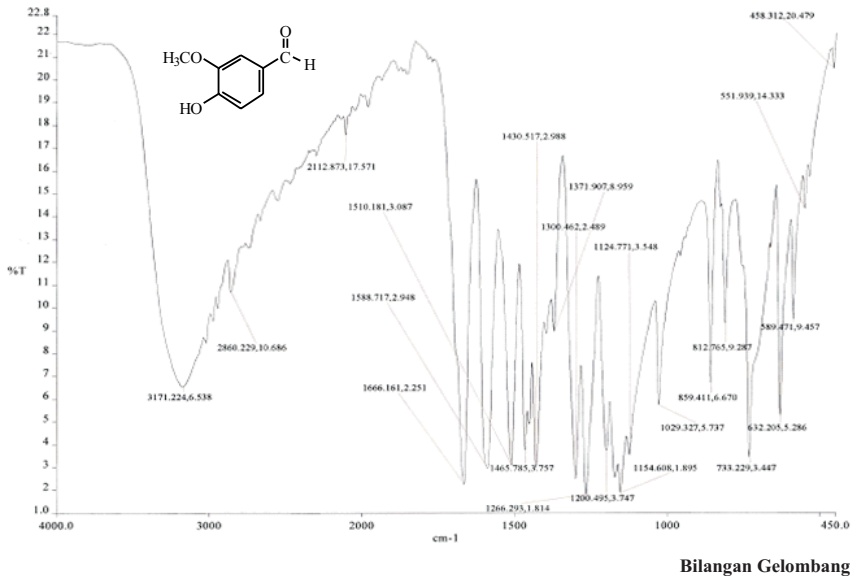
puncak serapan yang lebih tajam pada bilangan gelombang 855,584 cm^{-1} apabila dibandingkan dengan vanilin (aromatik trisubstitusi, 859,411 cm^{-1} , medium).

Senyawa 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid sebagai hasil

klorinasi vanilin kemudian dilakukan analisis dengan spektroskopi $^1\text{H-NMR}$. Hasil analisis dengan spektroskopi $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) disajikan dalam Tabel III dan spektrumnya dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 5. Spektrum IR 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid



Gambar 6. Spektrum IR vanilin

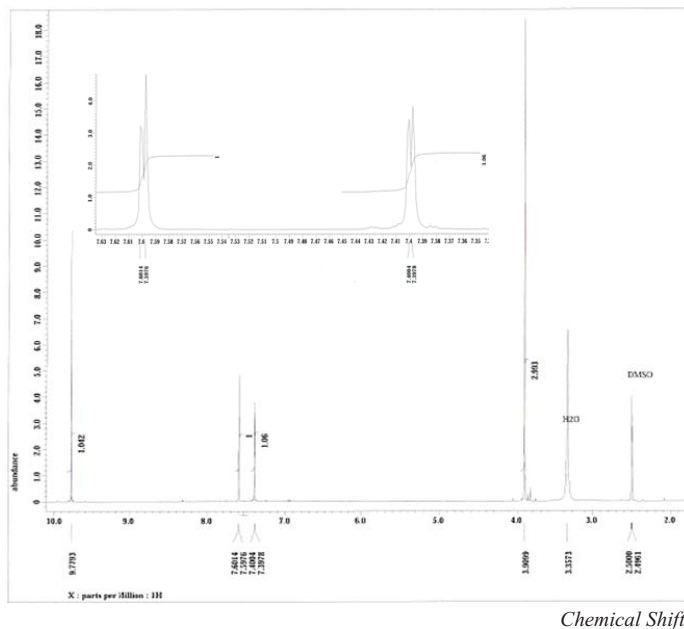
Tabel III. Hasil $^1\text{H-NMR}$ 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid

Signal	δ (ppm)	Integrasi	Proton
Singlet	9,7793	1,042	1 H dari HC=O
Doublet	7,5995, J = 1,9 Hz	1,000	1 H dari H ₆
Doublet	7,3991, J = 1,3 Hz	1,060	1 H dari H ₂
Singlet	3,9099	2,993	3 H dari -OCH ₃

Hasil analisis tersebut dapat diketahui bahwa gugus -Cl sudah masuk ke cincin benzen dari vanilin. Hal ini dapat diketahui dari lingkungan atom hidrogennya yaitu terdapat empat lingkungan hidrogen yang berbeda-beda, tiga diantaranya integrasinya satu (1 H HC=O/aldehid, 1 H dari H₆, 1 H dari H₂), yang menunjukkan bahwa masing-masing lingkungan hanya terdapat satu atom hidrogen. Satu diantara lingkungan tersebut integrasinya tiga, yang menunjukkan adanya tiga H yang terikat

oleh satu atom karbon (3 H dari -OCH₃). Lingkungan-lingkungan tersebut sudah sesuai dengan produk sintesis.

Hasil analisis dengan teknik spektroskopi, yaitu UV-Vis, IR dan $^1\text{H-NMR}$; menunjukkan bahwa produk sintesis sudah benar; yaitu klorinasi vanilin dihasilkan 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid. Senyawa ini merupakan bahan baku dalam sintesis analog kurkumin. Diharapkan adanya kondensasi lebih lanjut antara 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzalde



Gambar 7. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid

hid dengan bahan baku lainnya (senyawa keton) akan dihasilkan senyawa baru yang merupakan analog kurkumin.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan yaitu :

1. Reaksi klorinasi vanilin dengan gas Cl_2 pada temperatur 35°C selama 30 menit dalam katalis AlCl_3 dan dalam pelarut THF menghasilkan 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid dengan rendemen rata-rata sebesar 40,54 %.
2. Senyawa 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid berupa kristal warna kuning, dengan jarak lebur $163,3-164,8^\circ\text{C}$.

SARAN

Perlu dilakukan optimasi terhadap metode sintesis 4-hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid, sehingga diharapkan akan diperoleh rendemen yang lebih banyak. Perlu dilakukan reaksi substitusi aromatik elektrofilik dengan substituen yang lain terhadap vanilin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional Republik Indonesia, atas biaya penelitian ini melalui anggaran BPPS Program S2 tahun 2010. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia Serpong, yang telah membantu analisis struktur senyawa hasil sintesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Brady, J. E., 1999, *Kimia Universitas, Asas & Unsur*, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A. H. dan Achmadi, S., Jilid 1, Edisi ke-5, Jakarta, 245.
- Binsack, R., Boersma, B. J., Patel R. P., Kirk, M., and White, C. R., 2001, Enhanced Antioxidant Activity After Chlorination of Quercetin by Hypochlorous Acid, Alcohol. *Clin. Exp. Res.*, **25** (3), 434-443.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U. and Banerjee, R. K., 2004, Turmeric and Curcumin: Biological Actions and Medicinal Applications, *Curr. Sci.*, **87** (1), 10 July 2004.
- Dong-Li, Z., Ming-zhong, LI, Shu-wen, W. and Ju-zhan, S., 2007, Experimental Study on The Anticancer effect of Curcumin on Mouse of S180 *In Vivo*, *Journal of Medical Colleges of PLA*, **22** (2).
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., 1997, *Kimia Organik*, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A. H., Jilid 1, Edisi ke-3, Erlangga, Jakarta, 466-483.
- Gusdinar, T., Herowati, R., Kartasmita, R. E. dan Adnyana, I. K., 2009, Sintesis Kuersetin Terklorinasi dan Aktivitas Perlindungan terhadap Tukak Lambung, *Majalah Farmasi Indonesia*, **20** (4), 171-177.
- Ramachandran, C., Fonseca, H. B., Jhabvala, P., Escalon, E. A. and Melnick, S. J., 2002, Curcumin Inhibits Telomerase Activity through Human Telomerase Reverse Transcriptase in MCF-7 Breast Cancer Cell Line, *Cancer Lett.*, **184**, 1-6.
- Ratton, S. and Desmurs, I.J.R., 1989, Chlorination of Ortho-Substituted Phenols, *United States Patent*, Patent Number: 4,885,408.
- Sardjiman, 2000, Syntheses of some New Series of Curcumine Analogue, Antioxidative, Anti Inflammatory, Antibacterial Activities and Qualitative Structure Activity Relationships, *Dissertation*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- Sastrohamidjojo, H., 1992, *Spektroskopi Inframerah*, Edisi Pertama, Cetakan Pertama, Liberty, yogyakarta, 3-78.
- Sharma, O. P., 1976, Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1811-1812.
- Watson, J. L., Hill, R., Lee, P. W., Giacomantonio, C. A. and Hoskin, D. W., 2008, Curcumin Induces Apoptosis in HCT-116 Human Colon Cancer Cells in A p21-independent Manner, *Exp. Mol. Pathol.*, **84**, 230-133.
- Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R. F. and Otterbein, E. S., 1983, *The Merk Index, An Encyclopedia of Chemical, Drugs and Biologicals*, Tenth Edition, Merck & Co., Inc, Rahway, New York, USA, 1419.

