

Analisis Produk Reaksi α -Hidroksilasi Keton pada Senyawa Turunan Eugenol Menggunakan Katalis Iodin

Khoirotul Ummah,^{*a}, Mahdiya Nayla^b

^a Jurusan Pendidikan Ilmu Pengetahuan Alam, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya, Indonesia

^b Departemen Teknik Industri, Fakultas Teknik Industri Universitas Jenderal Achmad Yani, Yogyakarta, Indonesia

INFO ARTIKEL

Diterima 4 September 2022

Disetujui 31 Oktober 2022

Key word:

eugenol; eugenol derivatives; α -hydroxylation of ketones, iodine

Kata kunci:

eugenol; turunan eugenol; α -hidroksilasi keton, iodin

ABSTRACT

Eugenol derivatives have pharmacological properties as antioxidants, antibacterial and anti-inflammatory. Eugenol derivatives are also widely used as precursors in the synthesis of other compounds that have higher potential through the transformation of their functional groups. This study reports the transformation of eugenol derivatives by hydroxylation of ketone reactions. The hydroxylation process was catalysed by 20% mol I₂ using dimethyl sulfoxide (DMSO) solvent for 28 hours at room temperature. Four products of the reaction were purified by column chromatography and characterized by FTIR, MS and NMR spectroscopy. The products obtained are 1-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-propan-2-one (1), 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-propan-1,2-dione (2), vanillin (3) and 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-iodo-propane-2-one (4)

ABSTRAK

Senyawa turunan eugenol memiliki berbagai sifat farmakologi sebagai antioksidan, antibakteri dan antiinflamasi. Senyawa turunan eugenol juga banyak dijadikan sebagai prekursor dalam berbagai sintesis senyawa lain yang memiliki potensial lebih tinggi melalui transformasi gugus fungsinya. Dalam penelitian ini dilakukan transformasi gugus fungsi pada senyawa turunan eugenol melalui reaksi α -hidroksilasi keton. Proses reaksi hidroksilasi keton dilakukan menggunakan katalis I₂ 20% mol dan pelarut dimetil sulfoksida (DMSO) selama 28 jam pada suhu ruang. Senyawa hasil reaksi berupa campuran empat senyawa dan dipisahkan menggunakan kolom kromatografi serta dikarakterisasi menggunakan spektroskopi FTIR, MS dan NMR. Produk yang dihasilkan dari reaksi tersebut yaitu senyawa 1-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-propan-2-on (1), senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-propan-1,2-dion (2), senyawa vanillin (3) dan senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-1-iodo-propan-2-on (4).

*e-mail: ummah3005@gmail.com

*Telp: 085733033995

Pendahuluan

Gugus α -hidroksi keton banyak ditemukan dalam berbagai senyawa alam yang bersifat aktif secara farmakologis [1] [2]. Senyawa yang mengandung α -hidroksi keton memiliki aktifitas sebagai anti virus, inhibitor urease dan digunakan untuk sinyal regulasi gen pada bakteri [3] [4] [5]. Gugus α -hidroksi keton juga berperan

penting dalam reaksi sintesis senyawa lain sehingga banyak digunakan sebagai *building block* dalam berbagai sintesis senyawa organik [6]. Oleh karena itu, beberapa metode telah dikembangkan untuk pembuatan gugus α -hidroksi keton. Metodologi yang paling sering digunakan adalah dengan mengoksidasi senyawa enolat atau silil enol eter dengan beberapa oksidan seperti logam

tembaga, okson, peroksida, dan oksaziridine [7] [8]. Liang, *et al.*, (2015) melakukan reaksi α -hidroksilasi keton menggunakan katalis I_2 dan dimetilsulfoksida (DMSO) sebagai pelarut sekaligus sebagai oksidan. Reaksi tersebut bersifat efisien, mudah dilakukan, toksisitasnya rendah, dan memungkinkan konversi berbagai ikatan Csp³-H tersier maupun sekunder [9].

Senyawa eugenol merupakan komponen utama dari minyak cengkeh yang memiliki struktur utama fenil propana. Gugus alil pada eugenol dapat ditransformasi menjadi berbagai gugus fungsional lain sehingga dapat dijadikan sebagai prekursor sintesis berbagai senyawa lain yang bernilai lebih tinggi. Eugenol telah digunakan untuk sintesis senyawa-senyawa turunannya seperti flavonoid, metileugenol, dan bahan dasar polimer terbarukan [10].

Vijendra dkk. (2012) menggunakan eugenol sebagai bahan dasar 6-gingerol yang berpotensi sebagai antioksidan, anti-inflamasi, anti-tumor dan antibakteri melalui transformasi gugus alil menjadi gugus nitro [11]. Transformasi gugus alkena pada eugenol menjadi gugus alkohol dapat digunakan sebagai bahan dasar sintesis senyawa hidroksitirosol yang dikenal sebagai antioksidan dan antiinflamasi [12]. Banyaknya alternatif sintesis senyawa turunan eugenol tersebut, maka dengan mentransformasi gugus alil pada eugenol menjadi gugus lain melalui reaksi hidroksilasi keton diharapkan dapat menambah manfaat senyawa eugenol menjadi senyawa yang memiliki potensi lebih tinggi.

Bahan dan Metode

Bahan yang digunakan adalah vanilil metil keton hasil sintesis [13], Iodin (I_2), $Na_2S_2O_3$ anhidrat, pelarut dimetilsulfoksida (DMSO) p.a, n-heksana teknis, etil asetat teknis, diklorometana teknis, Silika gel 70-230 mesh (Merck) dan Plat KLT Keisegel 60 F254 (Merck).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rotary Evaporator (BuChi), seperangkat alat destilasi (Ruchi), alat-alat gelas, lampu UV (Bosecon), neraca analitis (Sartorius), Kromatografi cair vakum dan Kromatografi kolom gravitasi. Karakterisasi senyawa hasil sintesis dilakukan menggunakan spektroskopi NMR, FTIR dan MS. Spektroskopi ¹H-NMR dan ¹³C-NMR diukur pada Agilent DD2 dan JEOL

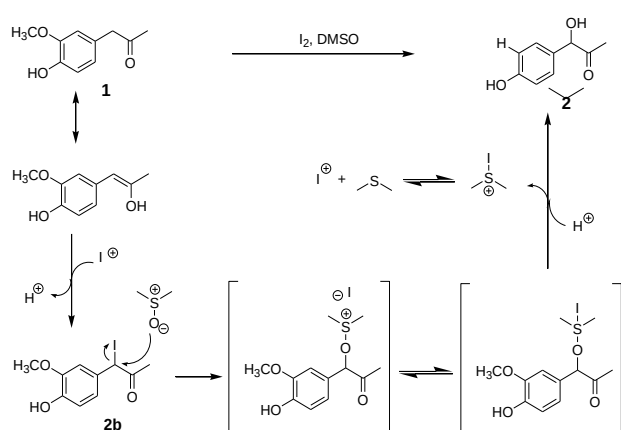
ECA 500 MHz dengan pelarut chloroform-d ($CDCl_3$). Spektroskopi IR menggunakan spektrometer Alpha Bruker FTIR dan spektroskopi masa (MS) menggunakan (HRESIMS) Waters LCT Premiere XE.

Langkah kerja dalam penelitian ini yaitu sebanyak 1 mmol vanilil metil keton dilarutkan kedalam 1 mL DMSO, kemudian dimasukkan kedalam labu alas bulat 5 mL. Selanjutnya ditambahkan 20% mol I_2 . Campuran tersebut diaduk pada suhu ruang selama 28 jam dan jalannya reaksi dipantau dengan KLT. Hasil reaksi dilarutkan dalam etil asetat (20 mL) dan ditambahkan $Na_2S_2O_3$ 0,1 M (10 mL) kemudian diekstraksi kembali dengan etil asetat. Fasa organik (etil asetat) diuapkan menggunakan vacuum evaporator dan diperoleh campuran hasil reaksi berwarna kuning kecoklatan. Campuran tersebut dipisahkan menggunakan kolom kromatografi dengan degradasi eluen mulai dari campuran n-heksan : etil asetat (9:1) hingga etil asetat 100%. Uji kemurnian senyawa yang diperoleh dilakukan dengan uji kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan eluen diklorometana 100%, n-heksan : etil asetat (8:2) dan n-heksan : etil asetat (7:3), sedangkan analisis struktur dilakukan menggunakan ¹H dan ¹³C NMR, MS dan FTIR.

Hasil dan Pembahasan

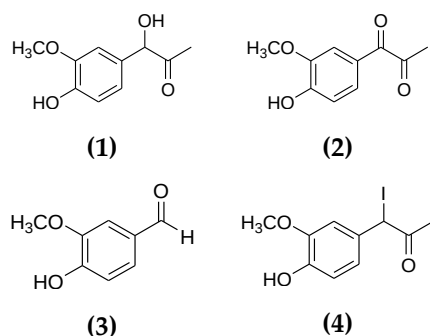
Hidroksilasi α -keton pada senyawa vanilil metil keton dilakukan menggunakan reagen dimetilsulfoksida (DMSO) dan katalis I_2 . Mekanisme reaksi hidroksilasi α -karbonil diawali dengan perubahan kesetimbangan dari gugus keton menjadi bentuk enol. Posisi enol yang terbentuk dari gugus keton sangat dipengaruhi oleh keasaman dari hidrogen alfa (H- α). Hidrogen alfa pada posisi benzil memiliki tingkat keasaman yang lebih tinggi dibandingkan dengan hidrogen alfa pada alkil terminal. Hal ini dikarenakan adanya efek elektronik dari cincin aromatik sehingga proton pada posisi benzil lebih mudah lepas dibandingkan dengan proton pada posisi alkil terminal. Oleh karena itu bentuk enol pada posisi benzil lebih banyak terbentuk daripada posisi terminal [14].

Bentuk enol yang merupakan suatu nukleofil akan menyerang ion I^+ membentuk alfa iodo keton. Adanya gugus iodo pada posisi alfa yang merupakan suatu gugus pergi (leaving group) yang cukup baik, akan mempermudah terjadinya reaksi substitusi dengan nukleofil yang lain dalam hal ini yaitu oksigen dari dimetilsulfoksida (DMSO). Oksigen dari DMSO yang terikat pada posisi alfa dapat berikatan dengan atom hidrogen sehingga membentuk gugus alkohol [9].



Gambar 1. Mekanisme reaksi hidroksilasi α -karbonil dengan I_2 dan DMSO

Senyawa hasil reaksi hidroksilasi α -karbonil berupa campuran produk yang kemudian dipisahkan dengan kromatografi kolom gravitasi menggunakan degradasi campuran eluen n-heksana: etil asetat (9:1) hingga etil asetat 100%. Senyawa yang dihasilkan dari reaksi hidroksilasi keton seperti pada Gambar 2.



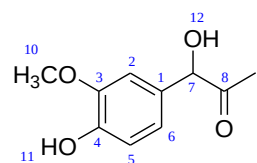
Gambar 2. Struktur senyawa hasil reaksi α -hidroksilasi keton

Senyawa 1 yang dihasilkan dari pemisahan campuran tersebut berupa padatan kuning

sebanyak 59,1 mg. Analisis struktur menggunakan spektroskopi NMR diperoleh 10 sinyal karbon pada spektrum ^{13}C -NMR yaitu satu sinyal karbon keton pada pergeseran 207,49 ppm, enam sinyal karbon aromatik pada daerah 108,95–147,07 ppm, dan tiga sinyal karbon sp^3 . Pada spektrum ^{13}C -NMR terdapat sinyal karbon sp^3 yang cukup *deshielding* yaitu pada pergeseran 79,85 ppm. Sinyal tersebut diidentifikasi sebagai sinyal dari karbon C- sp^3 yang berikatan dengan atom oksigen. Hal ini juga dibuktikan dengan adanya satu sinyal proton (CH) singlet pada pergeseran 5,02 ppm dalam spektrum 1H -NMR. Selain itu juga terdapat sinyal proton *singlet broad* pada daerah 4,26 ppm, dimana sinyal tersebut adalah sinyal dari gugus hidroksi (OH) yang terikat pada karbon sp^3 .

Tabel 1. Data spektrum NMR senyawa 1

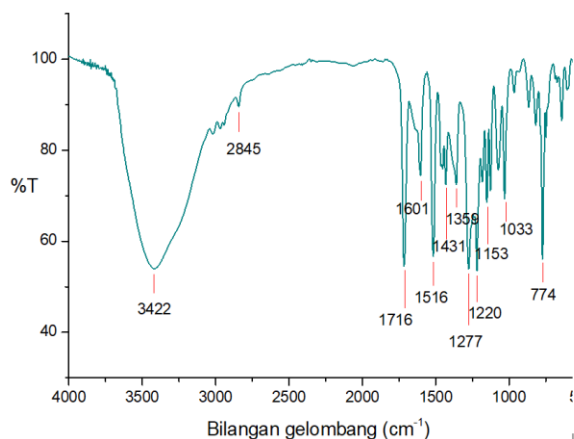
Atom C/H	δ (1H -NMR)	δ (^{13}C -NMR)
1 (C)	–	129,74
2 (CH)	6,74 (s, 1H)	108,95
3 (C)	–	147,07
4 (C)	–	146,12
5 (CH)	6,85 (d, 1H, $J=8$ Hz)	114,65
6 (CH)	6,88 (dd, 1H, $J_1=8$ Hz, $J_2=1,2$ Hz)	121,08
7 (CH)	5,02 (s, 1H)	79,85
8 (C=O)	–	207,49
9 (CH ₃)	2,08 (s, 3H)	25,22
10 (OCH ₃)	3,87 (s, 3H)	55,95
11 (OH)	5,75 (s, br, 1H)	–
12 (OH)	4,26 (s, br, 1H)	–



Gambar 3. Struktur senyawa 1

Hasil pengukuran spektroskopi MS, diperoleh massa molekul relatif senyawa 1 adalah 196 dengan data (M-H) m/z 195,0654. Berdasarkan data pada spektroskopi NMR, diketahui bahwa terbentuk gugus hidroksi pada posisi alfa dari keton. Senyawa 1 dapat disimpulkan sebagai senyawa 1-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-propan-2-on yang merupakan produk utama

reaksi hidroksilasi keton dari senyawa vanilil metil keton menggunakan katalis I₂.



Gambar 4. Spektrum IR senyawa 1

Analisis struktur senyawa 1 juga didukung dengan analisis spektroskopi IR yang terlihat pada **Gambar 4**. Pada spektrum IR terdapat beberapa puncak karakteristik yaitu pada bilangan gelombang 3422 cm⁻¹ yang merupakan serapan dari vibrasi ikatan O-H gugus alkohol dari fenol, pada bilangan gelombang 1716 cm⁻¹ merupakan serapan dari gugus karbonil (C=O) dan pada bilangan gelombang 1601, 1516, 1431 cm⁻¹ merupakan vibrasi dari ikatan C=C aromatik. Vibrasi asimetrik dari gugus metoksi yang terikat pada cincin benzena (C-O-CH₃) muncul pada bilangan gelombang 1277 cm⁻¹.

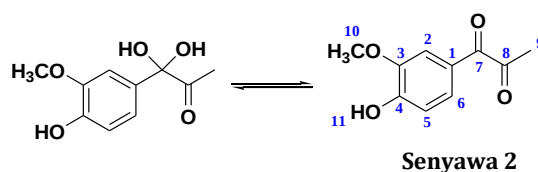
Reaksi hidroksilasi α -karbonil dari senyawa vanilil metil keton menghasilkan beberapa produk lain diantaranya yaitu cairan berwarna kuning dengan massa sebanyak 24,8 mg. Identifikasi produk tersebut menggunakan beberapa sistem eluen yang berbeda menunjukkan adanya dua noda yang saling bertumpang tindih dan memiliki warna yang berbeda dengan penanda serum sulfat. Oleh karena itu dilakukan analisis menggunakan spektroskopi NMR untuk mengetahui struktur senyawa tersebut.

Berdasarkan hasil analisis spektroskopi NMR, kedua senyawa tersebut diidentifikasi sebagai senyawa (2) dan senyawa (3). Senyawa 2 merupakan senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-propan-1,2-dion yang dibuktikan melalui adanya dua sinyal karbonil keton pada

pergeseran 201,22 ppm dan 190,22 ppm pada ¹³C-NMR. Sinyal keton yang *shielding* (190,22 ppm) disebabkan karena terkonjugasi oleh dua ikatan rangkap yaitu gugus aromatik dan ikatan karbonil pada gugus keton (201,22 ppm). Untuk sinyal karbon dan proton aromatik pada senyawa 2 masih muncul pada spektrum NMR seperti pada senyawa 1. Terbentuknya senyawa 2 sebagai produk samping dari reaksi hidroksilasi α -karbonil disebabkan adanya reaksi hidroksilasi lebih lanjut dari senyawa 1 dengan I₂ dan DMSO membentuk α,α -dihidroksi keton. Gugus dihidroksi tersebut akan membentuk kesetimbangan dengan bentuk keton (senyawa 2) seperti pada **Gambar 5** [15].

Tabel 2. Data spektrum ¹H-NMR dan ¹³C-NMR senyawa 2

Atom C/H	δ (¹ H-NMR)	δ (¹³ C-NMR)
1 (C)	–	124,41
2 (CH)	7,58 (d, 1H, $J=1,7$ Hz)	111,03
3 (C)	–	152,02
4 (C)	–	146,41
5 (CH)	6,98 (d, 1H, $J=8,3$ Hz)	114,35
6 (CH)	7,61 (dd, 1H, $J_1=1,8$ Hz, $J_2=8,4$ Hz)	126,88
7 (C=O)	–	190,22
8 (C=O)	–	207,49
9 (CH ₃)	2,51 (s, 3H)	26,65
10 (OCH ₃)	3,97 (s, 3H)	56,11
11 (OH)	6,34 (s, br, 1H)	–



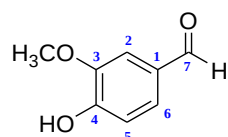
Gambar 5. Kesetimbangan bentuk dihidroksi dengan keton

Analisis ¹³C-NMR dari senyawa 3 dihasilkan delapan sinyal karbon yaitu enam sinyal karbon aromatik, satu sinyal karbonil dan satu sinyal karbon alifatik. Sinyal karbonil pada pergeseran 190,94 ppm merupakan sinyal karbon aldehid yang dibuktikan juga dengan sinyal proton aldehid pada pergeseran 9,83 ppm. beberapa sinyal proton Tiga sinyal proton

aromatik dan satu sinyal dari substituen metoksi masih muncul pada spektrum $^1\text{H-NMR}$ seperti pada senyawa **1**. Akan tetapi sinyal proton aromatik pada senyawa **3** lebih *deshielding* dibandingkan dengan senyawa **1**. Hal ini dikarenakan adanya substituen aldehyd yang merupakan gugus penarik elektron menyebabkan kerapatan elektron dari proton pada posisi orto dan para menjadi lebih kecil [16]. Berdasarkan analisis tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa senyawa **3** adalah senyawa vanilin. Pembentukan senyawa vanilin disebabkan adanya penataan ulang dari bentuk hidroksi keton yang disertai dengan pemutusan ikatan C-C membentuk gugus aldehyd [17].

Tabel 3. Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa **3**

Atom C/H	δ ($^1\text{H-NMR}$)	δ ($^{13}\text{C-NMR}$)
1 (C)	–	129,86
2 (CH)	7,43 (d, $J = 0,4$ Hz)	114,37
3 (C)	–	151,68
4 (C)	–	146,91
5 (CH)	7,05 (d, $J = 8,5$ Hz)	108,74
6 (CH)	7,44 (dd, $J = 5,8$ & $1,7$ Hz)	127,56
7 (HC=O)	9,83 (s)	190,94
OCH ₃	3,97 (s)	56,14
OH	6,28 (s, br)	–



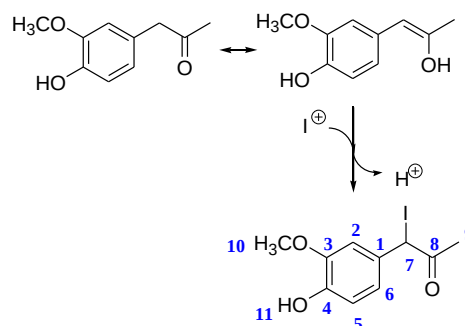
Gambar 6. Struktur senyawa **3**

Produk samping yang lain dari reaksi hidroksilasi α -keton adalah senyawa **4** sebanyak 38,7 mg. Senyawa **4** merupakan senyawa intermediet dari reaksi pembentukan senyawa **1**, yaitu ketika bentuk enol pada senyawa **1** menyerang ion I^+ sehingga membentuk alfa iodo keton [9]. Senyawa **4** diidentifikasi melalui adanya sinyal proton metin (-CH-) singlet pada $^1\text{H-NMR}$ dengan nilai geseran kimia 4,24 ppm. Proton tersebut merupakan proton pada metin yang terikat dengan atom halogen yaitu iodin. Hal ini juga didukung dengan geseran kimia karbon

metin tersebut yang muncul pada 61,62 ppm. Sementara sinyal proton yang lain yaitu masih terdapat proton aromatik trisubstitusi (6,37, 6,44 dan 6,69 ppm), proton metoksi (3,27 ppm) dan proton alkohol pada fenol (5,58 ppm). Berdasarkan analisis tersebut maka disimpulkan bahwa senyawa **4** adalah 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-1-iodo-propan-2-on.

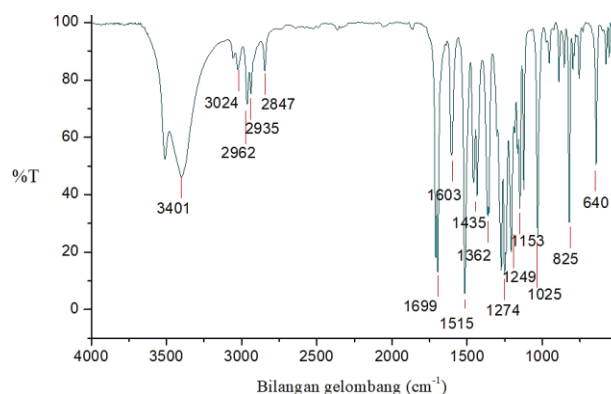
Tabel 4. Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa **4**

Atom C/H	δ ($^1\text{H-NMR}$)	δ ($^{13}\text{C-NMR}$)
1 (C)	–	127,37
2 (CH)	6,37 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz)	110,91
3 (C)	–	146,54
4 (C)	–	144,87
5 (CH)	6,69 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz)	114,49
6 (CH)	6,44 (dd, 1H, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz)	121,84
7 (CH)	4,24 (s, 1H)	61,62
8 (C=O)	–	208,50
9 (CH ₃)	2,16 (s, 3H)	29,29
10 (OCH ₃)	3,72 (s, 3H)	55,91
11 (OH)	5,58 (s, br, 1H)	–



Gambar 7. Mekanisme pembentukan senyawa **4**

Selain analisis menggunakan NMR, dilakukan juga analisis infra merah (IR) terhadap senyawa **4**. Pada spektrum IR senyawa **4** (**Gambar 8**), menunjukkan pita serapan gugus alkohol (fenol) pada bilangan gelombang 3401 cm^{-1} dan serapan gugus keton ($\text{C}=\text{O}$) muncul pada bilangan gelombang 1699 cm^{-1} . Vibrasi ikatan $\text{C}=\text{C}$ aromatik muncul pada bilangan gelombang 1603, 1515, 1450 cm^{-1} sedangkan gugus metoksi muncul pada bilangan gelombang 1274 cm^{-1} . Vibrasi dari ikatan (C-I) muncul pada bilangan gelombang 640 cm^{-1} .



Gambar 8. Spektrum IR senyawa 4

Kesimpulan

Reaksi α -hidroksilasi keton pada senyawa vanilil metil keton menggunakan katalis iodin dan pelarut DMSO dihasilkan empat produk yaitu senyawa 1-hidroksi-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil) -propan-2-on (1), senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-propan-1,2-dion (2), senyawa vanillin (3) dan senyawa 1-(4-hidroksi-3-metoksi-fenil)-1-iodo-propan-2-on (4).

Daftar Pustaka/ References

- Han, B.-N.; Hong, L.-L.; Gu, B.-B.; Sun, Y.-T.; Wang, J.; Liu, J.-T.; Lin, H.-W. Natural Products from Sponges. In *Symbiotic Microbiomes of Coral Reefs Sponges and Corals*; Li, Z., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2019; pp. 329–463 ISBN 978-94-024-1610-7.
- Ma, X.; Qi, S.-H. Marine Natural Products from Marine Coral-Derived Microorganisms. In *Symbiotic Microbiomes of Coral Reefs Sponges and Corals*; Li, Z., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2019; pp. 311–328 ISBN 978-94-024-1610-7.
- Simpson, J.S.; Garson, M.J.; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G.; Hooper, J.N.A. Mycalamides C and D, Cytotoxic Compounds from the Marine Sponge *Stylinos* n. Species. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 704–706, doi:10.1021/np990431z.
- Tanaka, T.; Kawase, M.; Tani, S. α -Hydroxyketones as Inhibitors of Urease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 501–505, doi:10.1016/j.bmc.2003.10.017.
- Tiaden, A.; Spirig, T.; Hilbi, H. Bacterial Gene Regulation by α -Hydroxyketone Signaling. *Trends in Microbiology* **2010**, *18*, 288–297, doi:10.1016/j.tim.2010.03.004.
- Trost, B.M.; Yang, H.; Probst, G.D. A Formal Synthesis of (–)-Mycalamide A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 48–49, doi:10.1021/ja038787r.
- Li, H.-L.; An, X.-L.; Ge, L.-S.; Luo, X.; Deng, W.-P. Catalytic α -Hydroxylation of Ketones under CuBr₂ or HBr/DMSO Systems. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3247–3252, doi:10.1016/j.tet.2015.03.116.
- Yu, J.; Cui, J.; Zhang, C. A Simple and Effective Method for α -Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds Using Oxone as an Oxidant without a Catalyst. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 7020–7026, doi:10.1002/ejoc.201000940.
- Liang, Y.-F.; Wu, K.; Song, S.; Li, X.; Huang, X.; Jiao, N. I₂- or NBS-Catalyzed Highly Efficient α -Hydroxylation of Ketones with Dimethyl Sulfoxide. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 876–879, doi:10.1021/ol5037387.
- Harvey, B.G.; Guenther, A.J.; Yandek, G.R.; Cambrea, L.R.; Meylemans, H.A.; Baldwin, L.C.; Reams, J.T. Synthesis and Characterization of a Renewable Cyanate Ester/Polycarbonate Network Derived from Eugenol. *Polymer* **2014**, *55*, 5073–5079, doi:10.1016/j.polymer.2014.08.034.
- Vijendra Kumar, N.; Srinivas, P.; Bettadaiah, B.K. New Scalable and Eco-Friendly Synthesis of Gingerols. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 2993–2995, doi:10.1016/j.tetlet.2012.03.092.
- Deffieux, D.; Gossart, P.; Quideau, S. ChemInform Abstract: Facile and Sustainable Synthesis of the Natural Antioxidant Hydroxytyrosol. *ChemInform* **2014**, *45*, no-no, doi:10.1002/chin.201439235.
- Ummah, K.; Mahardika, R.G.; Mardiyah, A. Sintesis Senyawa Vanilil Metil Keton Dan Uji Aktivitas Antiinflamasi Terhadap Enzim COX-1 Dan COX-2 Melalui Analisis In Silico. *Al* **2020**, *8*, 1–11, doi:10.18860/al.v8i2.10863.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.G. *Organic Chemistry*; 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford; New York, 2012; ISBN 978-0-19-927029-3.
- Liang, H.; Liu, H.; Jiang, X. Research on the Conversion of α -Hydroxy Ketones into 1,2-Diketones and Subsequent Transformations. *Synlett* **2016**, *27*, 2774–2782, doi:10.1055/s-0036-1588085.

16. Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J.; Bryce, D.L. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; Eighth edition.; Wiley: Hoboken, NJ, 2015; ISBN 978-0-470-61637-6.
17. Paquette, L.A.; Hofferberth, J.E. The α -Hydroxy Ketone (α -Ketol) and Related Rearrangements. *ChemInform* **2005**, *36*, doi:10.1002/chin.200512270.