

STRUCTURE – ANTIOXIDANT ACTIVITIES RELATIONSHIP ANALYSIS OF ISOEUGENOL, EUGENOL, VANILIN AND THEIR DERIVATIVES

Analisis Hubungan Struktur – Aktivitas Antioksidan dari Isoeugenol, Eugenol, Vanilin dan Turunannya

Nur Aini¹, Bambang Purwono¹ and Iqmal Tahir^{2,*}

¹ Laboratory of Organic Chemistry, Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia 55281

² Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry (AIC) Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia 55281

Received 30 October 2006; Accepted 24 November 2006

ABSTRACT

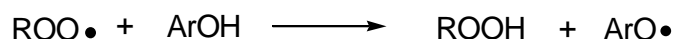
Structure Activity Relationship (SAR) technique between the theoretical parameters and antioxidant activities of isoeugenol, eugenol, vanillin and their derivatives as Mannich reaction products, have been analyzed. Antioxidant activities were examined by oxidation reaction of oleic acid at 60 °C with β -carotene methods, whereas theoretical parameters of the activities were determined by calculating Bonding Dissociation Enthalpy (BDE) and net charge of oxygen atom(-OH) using AM1 semi empiric methods. The result from both test showed in the following orders: BHT > Mannich product of isoeugenol > isoeugenol > Mannich product of eugenol > eugenol > Mannich product of vanillin > vanillin. The antioxidant activities increase with small the BDE value and high the net charge. Electron donating groups will increase the antioxidants activity with lowering the BDE value and increasing the net charge, while electron-withdrawing groups will decrease antioxidants activity.

Keywords: SAR, antioxidants, Bonding Dissociation Entalphy, eugenol.

PENDAHULUAN

Antioksidan adalah senyawa yang mampu menghambat proses autooksidasi pada semua bahan yang mengandung lipid. Nawar [1] dan Puspita-Nienaber dkk. [2] berpendapat bahwa antioksidan menghambat pembentukan radikal bebas dengan bertindak sebagai donor H terhadap radikal bebas sehingga radikal bebas berubah menjadi bentuk yang lebih stabil. Antioksidan banyak digunakan sebagai zat aditif untuk mencegah kerusakan terutama ketengikan bahan pangan. Beberapa kriteria senyawa antioksidan di antaranya adalah memiliki kelarutan yang tinggi dalam lipid dan lemak, efektif dalam jumlah relatif sedikit, toksisitas rendah, dan radikal yang terbentuk harus lebih stabil daripada radikal bebasnya [3,4].

Untuk menentukan aktivitas antioksidan, selama ini telah dilakukan penelitian baik secara eksperimental maupun teoritis dengan bantuan kimia komputasi. Dari kedua aspek, dipercaya bahwa mekanisme antioksidan erat hubungannya dengan proses transfer atom hidrogen dari gugus fenolik senyawa antioksidan ke substrat [5]. Antioksidan alami kebanyakan dalam bentuk fenolik. Gugus fenol pada antioksidan inilah yang memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas dari rantai peroksida (ROO•) dengan reaksi sebagai berikut:



Efektivitas radikal bebas ArO• harus relatif lebih stabil, sehingga mampu menghambat reaksi dengan substrat namun cepat bereaksi dengan ROO•, atau yang dikenal sebagai pemutusan rantai antioksidan [6]. Antioksidan akan bereaksi lebih cepat dengan radikal peroksida, sehingga mampu menghambat reaksi dengan substrat. Kemudahan antioksidan untuk memberikan atom hidrogennya pada radikal bebas menunjukkan aktivitas dari antioksidan tersebut. Oleh karena itu, besaran entalpi disosiasi ikatan (BDE) pada ArOH erat kaitannya dengan aktivitas antioksidan. Lemahnya energi disosiasi ikatan O-H akan mempercepat reaksi dengan radikal bebas [4]. Selain itu aktivitas antioksidan juga dipengaruhi oleh kelarutan senyawa pada suatu pelarut [7]. Untuk mempelajari aktivitas antioksidan secara teoritis telah banyak dilakukan melalui bantuan kimia komputasi.

Harga entalpi disosiasi ikatan (BDE) dipengaruhi oleh gugus yang terikat pada senyawa antioksidan. Substituen pendonor elektron mampu meningkatkan aktivitas antioksidan sedangkan gugus penarik elektron akan menurunkan aktivitasnya sebagai antioksidan [5].

Liu dkk [8] menyatakan hal yang sama melalui pengkajian hubungan struktur dari tokoferol dan beberapa senyawa antioksidan fenolik lainnya dengan menggunakan pendekatan teoritik yaitu metode

* Corresponding author. tel/fax ; 0062-274-545188
Email address : iqmal@ugm.ac.id

perhitungan mekanika molekul dan mekanika kuantum (*ab initio*). Aktivitas antioksidan erat kaitannya dengan kemampuan menyumbangkan hidrogen aktif, populasi elektron hidroksil pada gugus (-OH). Populasi elektron hidroksil pada molekul $\alpha < \gamma \leq \beta < \delta$, yang sebanding dengan aktivitasnya sebagai antioksidan. Migliavacca dkk (1997) melaporkan bahwa dengan metode semiempirik AM1, aktivitas antioksidan dapat ditentukan dengan parameter perhitungan mekanika kuantum yaitu energi *Highest Occupied Molecular Orbital* (E_{HOMO}) yang ada hubungannya dengan aktivitas antioksidan secara eksperimen yaitu konstanta laju reaksi dengan radikal bebas ($\log k_s$). Semua parameter teoritik ini menunjukkan mekanisme antioksidan mengikuti mekanisme pelepasan elektron dari antioksidan dan pelepasan atom hidrogen dari antioksidan. Menurut Foti, dkk [10] aktivitas antioksidan dipengaruhi oleh efek elektronik, sterik dan stereoelektronik yang akan cenderung menurunkan entalpi disosiasi ikatan ($\text{BDE}_{\text{-OH}}$) pada fenol sehingga akan menaikkan laju reaksi dengan radikal bebas.

Model analisis hubungan struktur dan aktivitas termasuk untuk aktivitas antioksidan, dapat dilakukan dengan teknik *Quantitative Structure Activity Relationship* (QSAR). Hal ini telah dilaporkan oleh Tahir dkk [11] untuk data senyawa turunan flavon/flavonol, akan tetapi kajian ini membutuhkan satu seri senyawa dengan jumlah senyawa relatif banyak. Untuk jumlah senyawa terbatas maka kajian dapat diprediksi hanya berdasarkan model *Structure Activity Relationship* (SAR) saja. Pilihan representasi struktur untuk analisis SAR berupa parameter BDE, cukup menarik untuk dilakukan mengingat perhitungan BDE dapat dilakukan dengan bantuan kimia komputasi dan hasilnya cukup akurat. Terdapat banyak perhitungan kimia komputasi yang dapat digunakan untuk perhitungan BDE, salah satunya dengan metode semiempirik AM1 [12]. Penelitian SAR yang dikembangkan adalah pemilihan antioksidan yang efisien dengan tingkat toksisitas serendah mungkin. Pemilihan antioksidan dapat ditentukan dengan mencari hubungan antara struktur dasar antioksidan dengan aktivitasnya yang dilakukan secara langsung dalam sintesis dan pemilihan antioksidan [13].

Isoeugenol, eugenol, vanilin dan turunannya dari hasil reaksi Mannich diketahui telah menunjukkan aktivitas antioksidan pada uji empiris terhadap reaksi oksidasi asam lemak. Beberapa uji empiris yang dilakukan adalah uji Thiobarbituric Acid (TBA), pemucatan β -karoten, Thiosianat dan bilangan peroksida. Dengan asumsi yang analog antara isoeugenol, eugenol dan vanilin memiliki struktur dasar yang sama maka dapat ditentukan hubungan antara energi dan struktur dasar dengan aktivitas antioksidan. Pada penelitian ini dititik beratkan pada tiga aspek. Pertama, uji kualitatif terhadap aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode β -karoten. Kedua,

analisis struktur antioksidan isoeugenol, eugenol dan vanilin yang dioptimasi dengan metode semiempirik AM1 untuk memperoleh struktur yang paling stabil dan mendekati struktur sebenarnya. Ketiga, penentuan besaran entalpi disosiasi ikatan O-H (BDE) digunakan untuk memprediksi aktivitas antioksidan dan mencari korelasi dengan data eksperimen.

METODE PENELITIAN

Bahan

Penelitian ini digunakan senyawa-senyawa eugenol, isoeugenol, vanilin beserta hasil reaksi Mannichnya. Untuk analisis antioksidan dibutuhkan kemikalia yang terdiri dari β -karoten (Calbiochem), tween 80 (Brataco).

Alat

Peralatan laboratorium terdiri dari satu set alat refluks, alat-alat gelas, evaporator Buchi R-124, necara analitis (Libror EB-330H), pemanas listrik dan spektrofotometer UV-vis. Perhitungan kimia komputasi menggunakan komputer dengan spesifikasi prosesor tipe Pentium 4 CPU 2,4 GHz dengan Hard disk 40 GB dan RAM 256 MB. Untuk perangkat lunak pemodelan molekul menggunakan program *HyperChem*TM 7.0. Penggambaran struktur molekul secara dua dimensi dilakukan dengan menggunakan program *CS ChemDraw Ultra*.

Prosedur Kerja

Pengujian aktivitas antioksidan dengan metode β -karoten

Lima mililiter β -karoten (0,2 mg/mL kloroform) ditambahkan ke dalam labu evaporasi berisi 0,1 mL asam oleat 0,02 M dan 1 mL Tween 80. Kloroform diuapkan dari campuran dengan pengurangan tekanan pada suhu 50 °C. Kemudian ditambahkan 250 mL aquades lalu dikocok hingga terbentuk emulsi. Sebanyak 50 mL emulsi ditambahkan pada 2 mL larutan sampel 0,5% (b/v) dan ditempatkan pada penangas air pada suhu 50 °C selama 60 menit. Absorbansi diukur setiap 15 menit pada panjang gelombang 470 nm. Sebagai kontrol digunakan 2 mL etanol untuk menggantikan sampel sedangkan larutan blanko berupa etanol.

Pemodelan molekul senyawa antioksidan

Pemodelan molekul terhadap keenam struktur senyawa antioksidan dilakukan dengan menggunakan program *HyperChem* 7.0, optimasi geometri dilakukan dengan metode semiempirik AM1 pada tingkat *RHF spin pairing* (*Restricted Hartree Fock*). Optimasi dilakukan dengan algoritma Polak Ribiere dengan batas gradien energi sebesar 0,001 kkal/Å.mol.

Selanjutnya, masing-masing antioksidan dibuat menjadi bentuk radikal dengan menghilangkan satu atom hidrogen pada gugus hidroksi (-OH), kemudian dihitung secara single point. Untuk senyawa asal : setting muatan = 0 dan spin multiplisitas = 1, sedangkan untuk model radikal : setting muatan = 0 dan spin multiplisitas = 2. Struktur senyawa asal dan radikal, masing-masing dicatat energi ikat dan muatan. Perhitungan harga entalpi disosiasi ikatan (BDE) dengan persamaan :

$$\Delta BDE = E_{\text{molekul radikal}} - E_{\text{ikat antioksidan}}$$

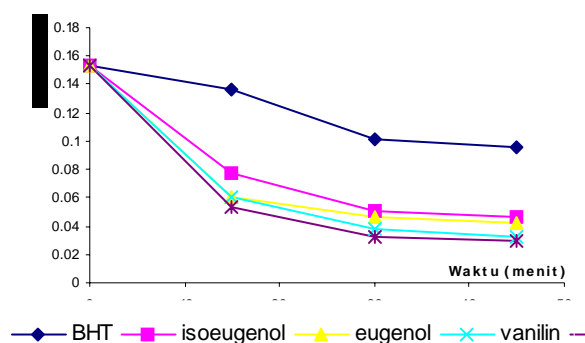
Penentuan aktivitas antioksidan dengan menganalisis energi pemutusan ikatan (BDE) dari masing-masing senyawa antioksidan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode β -Karoten

Metode ini didasarkan pada pemucatan warna emulsi sistem β -karoten dan asam oleat. BHT sebagai pembanding karena BHT memiliki keefektifan sebagai antioksidan yang paling tinggi walaupun memiliki satu gugus hidroksi (-OH) dan jumlah resonansi yang sama dengan eugenol tetapi lebih bersifat nonpolar dibanding senyawa lainnya karena adanya gugus alkil yang lebih tersubstitusi yaitu t-butil (-C(CH₃)₃).

Pemucatan warna dari sistem merupakan parameter terjadinya reaksi oksidasi. Semakin besar penurunan nilai absorbansinya, semakin tinggi tingkat oksidasi yang terjadi pada sistem tersebut. Adapun hasil aktivitas antioksidan ditampilkan pada Gambar 1. Gambar 1 menunjukkan tingkat oksidasi pada sistem emulsi β -karoten dan asam oleat yang diberi antioksidan yaitu eugenol, isoeugenol dan vanilin. Dari grafik tersebut terlihat bahwa tingkat oksidasi yang terjadi pada sistem yang ditambahkan zat antioksidan lebih rendah daripada kontrolnya. Hal ini mengindikasikan bahwa dengan penambahan senyawa antioksidan tersebut dapat menghambat atau memperlambat reaksi pembentukan peroksida dari senyawa asam lemak. Hal ini ditunjukkan dengan nilai absorbansi yang secara



Gambar 1. Hasil pengukuran uji aktivitas antioksidan dari eugenol, isoeugenol dan vanilin menggunakan metode β -karoten berturut-turut : BHT > isoeugenol > eugenol > vanilin > kontrol.

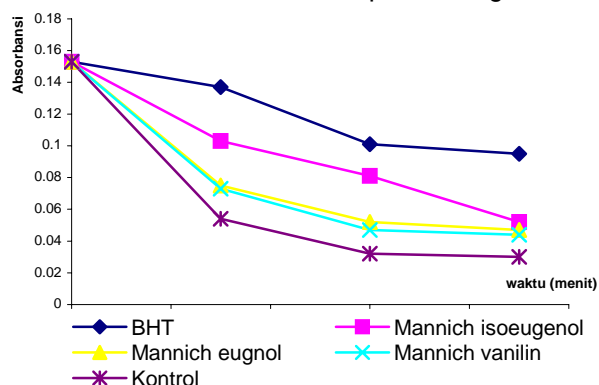
Dilihat dari urutan faktor perlindungan autooksidasinya: BHT > isoeugenol > eugenol > vanilin. Urutan ini menunjukkan tingkat aktivitas antioksidan tersebut pada sistem emulsi β -karoten dan asam oleat terhadap reaksi oksidasi.

Hasil yang sama ditemukan pada hasil uji aktivitas dari senyawa hasil reaksi Mannichnya. Besarnya tingkat oksidasi yang terjadi pada sistem emulsi β -karoten dan asam oleat yang ditandai dengan penurunan nilai absorbansi dapat dilihat pada Gambar 2.

Besarnya nilai absorbansi dan perlindungan autooksidasi secara berturut-turut : BHT > Mannich isoeugenol > Mannich eugenol > Mannich vanilin > kontrol. Terlihat bahwa ada hubungan antara senyawa awal dan turunannya, yaitu nilai absorbansi dari senyawa turunannya relatif lebih besar dibanding dengan senyawa awalnya. Ini berarti senyawa turunannya lebih efektif menghambat reaksi oksidasi asam lemak tak jenuh dibanding senyawa awalnya. Hal ini disebabkan oleh adanya pengaruh dari gugus (-CH₂N(CH₃)₂) yang cenderung mendonorkan elektronnya pada cincin aromatis sehingga akan memberikan efek sterik dan bentuk resonansi yang lebih efektif sehingga membentuk radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif terhadap reaksi oksidasi lebih lanjut.

Evaluasi Struktur dan Aktivitas Antioksidan

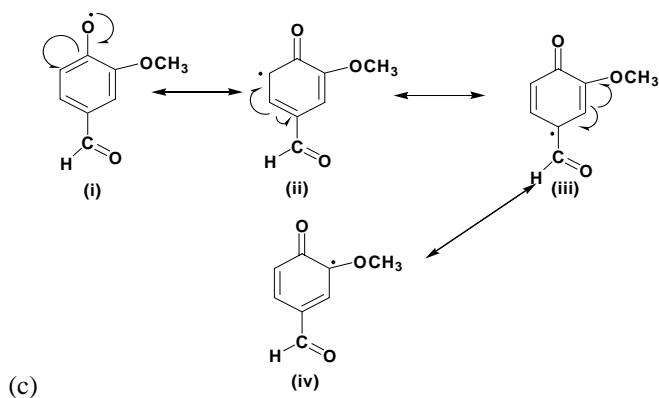
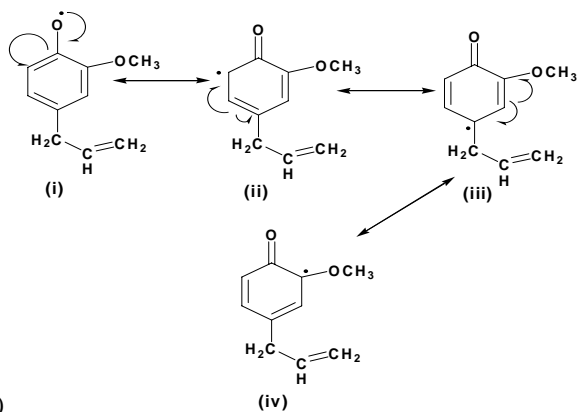
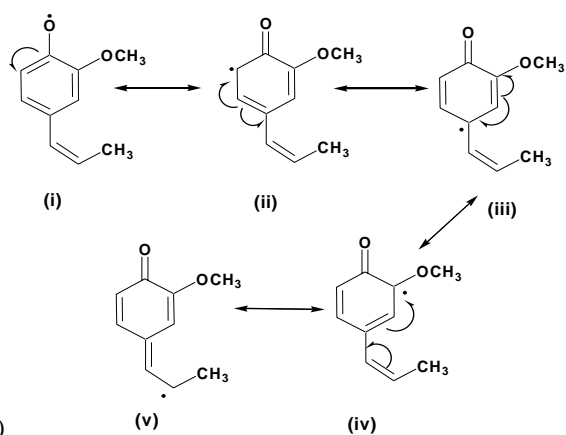
Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mempelajari secara teoritik pengaruh substituen pada posisi para terhadap aktivitas antioksidan. Senyawa antioksidan sebelum ditentukan parameter teoritisnya dilakukan optimasi geometri terlebih dahulu dengan menggunakan metode semiempirik AM1. Optimasi merupakan langkah dalam pemodelan yang bertujuan mendapatkan bentuk geometri yang paling stabil, yaitu ditunjukkan dengan harga energi potensial yang minimum. Konformasi molekul pada energi terendah



Gambar 2 Hasil pengukuran uji aktivitas antioksidan senyawa produk reaksi Mannich dari eugenol, isoeugenol dan vanilin menggunakan metode β -karoten

Tabel 1. Data energi ikat dari senyawa antioksidan

Senyawa antioksidan	E_{ikat} (kkal/mol)
BHT	-3931,53
Isoeugenol	-2507,69
Eugenol	-2502,38
Vanilin	-2054,79
Mannich isoeugenol	-3491,89
Mannich eugenol	-3486,19
Mannich vanilin	-3037,27

**Gambar 3.** Struktur resonansi radikal dari (a) isoeugenol, (b) eugenol dan (c) vanilin**Tabel 2.** Entalpi disosiasi ikatan dari struktur resonansi

Senyawa	Resonansi	BDE (kkal/mol)
Isoeugenol	i	104,39
	ii	150,08
	iii	150,04
	iv	135,14
	v	145,58
Eugenol	i	104,54
	ii	145,49
	iii	142,87
	iv	113,66
Vanilin	i	106,73
	ii	148,89
	iii	158,73
	iv	130,55

inih konformasi yang memiliki kestabilan yang tertinggi dan mendekati struktur konformasi yang sebenarnya. Adapun data energi ikat dari masing-masing senyawa antioksidan dapat ditampilkan pada Tabel 1.

Hubungan BDE dan Aktivitas Antioksidan

BDE menunjukkan kemudahan antioksidan mentransfer atom hidrogen pada gugus hidroksi (-OH) ke radikal bebas hasil oksidasi lemak menjadi senyawa non-radikal. BDE yang terukur merupakan selisih antara energi ikat senyawa antioksidan dengan bentuk radikalnya.

Kestabilan radikal dari masing-masing senyawa antioksidan dapat ditentukan dengan menggunakan perhitungan BDE dari setiap bentuk resonansinya (Gambar 3). Kestabilan radikal tertinggi jika BDE terendah. Terlihat dari Tabel 2 bahwa nilai entalpi disosiasi ikatan yang terendah dari masing-masing senyawa dimiliki oleh bentuk resonansi (i). Urutan kestabilan dari ketiga senyawa antioksidan berdasarkan nilai BDE-nya adalah isoeugenol > eugenol > vanilin.

Ditinjau dari tingkat kemudahannya untuk melepas atom hidrogen pada gugus hidroksi (-OH) maka isoeugenol lebih mudah melepaskan atom hidrogen dibanding eugenol maupun vanilin. Dengan adanya gugus propenil (-CH=CH-CH₃) pada posisi para membuat isoeugenol lebih reaktif dibanding lainnya. Hal ini karena gugus propenil merupakan gugus pendonor elektron yang bersifat pengaktif cincin aromatis yang dapat menyumbangkan elektron dan mampu meningkatkan laju reaksi pembentukan produk (radikal antioksidan itu sendiri). Dilihat dari kemudahan untuk melepaskan atom hidrogen maka adanya gugus substituen pendonor elektron pada posisi para dapat meningkatkan aktivitas antioksidan sedangkan gugus penarik elektron akan menurunkan aktivitas antioksidan.

Selain itu, dilihat dari kelarutan senyawa dalam lemak yang merupakan salah satu faktor penting dalam penentuan aktivitas antioksidan, isoeugenol lebih bersifat larut dalam lemak. Hal ini karena adanya perbedaan polaritas dari gugus-gugus yang terikat pada cincin aromatis. Gugus alkil pada isoeugenol lebih tersubstitusi daripada eugenol sehingga lebih bersifat nonpolar, sedangkan gugus karbonil pada vanilin cenderung bersifat polar. Sesuai dengan kaidah "Like dissolved like", isoeugenol lebih larut dalam lemak daripada eugenol dan vanilin sehingga efektivitasnya sebagai antioksidan lebih besar daripada eugenol maupun vanilin.

Untuk vanilin, walaupun memiliki jumlah resonansi radikal fenolat yang sama dengan eugenol tetapi mempunyai aktivitas antioksidan terendah dari ketiga senyawa tersebut. Hal ini terjadi karena gugus substituen pada posisi *para* yakni gugus aldehida (-CHO) yang bersifat penarik elektron. Dengan adanya gugus penarik elektron ini membuat vanilin kurang reaktif karena kerapatan elektron pada cincin aromatis berkurang sehingga akan mengurangi kemudahan untuk melepaskan atom hidrogen pada gugus hidroksinya. Selain itu juga karena polaritas vanilin cenderung bersifat polar dibanding dari senyawa lainnya. Gugus aldehida (-CHO) pada posisi *para* cenderung bersifat polar sehingga vanilin kurang larut dalam lemak.

Tabel 2 menunjukkan tingkat kemudahan mentransfer atom hidrogen pada gugus hidroksi ke radikal bebas hasil oksidasi lemak untuk membentuk senyawa non-radikal. Nilai entalpi pemutusan ikatan (BDE) berturut-turut adalah : BHT < isoeugenol < eugenol < vanilin.

Nilai entalpi disosiasi ikatan yang dimiliki oleh BHT relatif kecil yang menandakan bahwa pengaruh gugus pendonor elektron yaitu *t*-butil (-C(CH₃)₃) dan (-CH₃) akan mampu meningkatkan kerapatan elektron pada cincin sehingga dengan mudah dapat melepaskan atom hidrogen pada gugus OH.

Sebaliknya, pada vanilin nilai entalpi disosiasi ikatannya terbesar karena adanya gugus penarik elektron yaitu gugus aldehida (-CHO) yang akan mengurangi kerapatan elektron sehingga membuat cincin kurang reaktif dalam melepaskan atom hidrognya.

Semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan (-O-H) maka semakin mudah untuk memberikan atom hidrogen ke radikal bebas hasil oksidasi lemak menjadi senyawa non-radikal sehingga semakin cepat pula laju penghambatan terhadap reaksi pembentukan peroksida. Hal ini berarti aktivitas antioksidan meningkat.

Fenomena yang demikian pula terjadi pada senyawa turunannya seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3. Dari kedua tabel terlihat bahwa nilai entalpi disosiasi ikatan pada senyawa turunannya relatif lebih kecil dibandingkan dengan senyawa awalnya. Berarti

Tabel 3. Data entalpi disosiasi ikatan dari senyawa hasil reaksi Mannich

Senyawa Mannich	BDE (kkal/ mol)
BHT	83,39
Mannich Isoeugenol	103,60
Mannich Eugenol	104,16
Mannich Vanilin	105,76

Tabel 4. Muatan bersih atom oksigen dan karbon terdekat dengan gugus -OH

Senyawa	q _{awal} (Coulomb)		q _{radikal} (Coulomb)	
	C	O	C	O
BHT	0,096	-0,262	0,178	-0,334
Isoeugenol	0,069	-0,249	0,172	-0,312
Eugenol	0,063	-0,250	0,160	-0,306
Vanilin	0,042	-0,248	0,083	-0,218
Mannich isoeugenol	0,029	-0,263	0,168	-0,362
Mannich eugenol	0,085	-0,244	0,175	-0,298
Mannich vanilin	0,124	-0,228	0,187	-0,260

aktivitas antioksidan dari senyawa turunan lebih besar dibanding dengan senyawa awalnya. Hal ini karena adanya gugus dimetilaminometilen sebagai gugus pendonor elektron yang diperoleh dari elektrofil ion iminium pada posisi *orto* dari gugus hidroksi. Gugus ini akan menambah kerapatan elektron pada sistem sehingga meningkatkan kemudahan untuk melepaskan atom hidrogen.

Hubungan muatan bersih atom oksigen dan aktivitas antioksidan

Dilihat dari muatan atom karbon yang terdekat dengan gugus -OH pada bentuk radikalnya, maka gugus pendonor elektron akan menambah kerapatan elektron pada situs aktifnya (atom oksigen pada gugus hidroksi), sedangkan gugus penarik elektron akan mengurangi kerapatan elektron pada situs aktifnya. Hal ini berarti kerapatan elektron pada atom karbon (C) ditarik oleh atom oksigen (O) yang lebih elektronegatif sehingga menyebabkan pelepasan atom hidrogen semakin mudah, harga BDE_{-OH} semakin kecil. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa semakin negatif muatan pada atom oksigen maka semakin besar pula aktivitas antioksidan tersebut dalam menghambat pembentukan radikal bebas. Muatan bersih dari masing-masing atom oksigen dan karbon yang terdekat dengan oksigen pada antioksidan ditampilkan pada Tabel 4.

Pada dasarnya hasil uji aktivitas baik dengan menggunakan metode β -karoten maupun dengan perhitungan nilai entalpi disosiasi ikatan (BDE) memberikan hasil urutan aktivitas antioksidan yang sama. Emulsi β -karoten dan asam oleat sebagai

komponen lemak mudah mengalami peristiwa pembentukan senyawa peroksida yang bersifat radikal bila dipanaskan pada suhu tinggi.

Dari kedua metode penelitian ini juga dapat dijelaskan bahwa aktivitas antioksidan bertambah dengan adanya gugus pendonor elektron dan akan berkurang oleh adanya gugus penarik elektron. Semakin banyak resonansi radikal pada antioksidan akan memberikan tingkat efektivitas yang semakin tinggi. Demikian juga, dengan semakin besar kelarutannya dalam lemak maka efektivitas sebagai antioksidan menjadi meningkat.

KESIMPULAN

Hasil uji aktivitas antioksidan dengan metode β -karoten adalah sebagai berikut: Mannich isoeugenol > isoeugenol > Mannich eugenol > eugenol > Mannich vanilin > vanilin. Hal ini memperlihatkan hubungan kesetaraan kenaikan aktivitas antioksidan senyawa-senyawa tersebut dengan penurunan nilai BDE hasil perhitungan metoda semiempirik AM1. Substituen pendonor elektron akan meningkatkan aktivitas antioksidan dengan turunannya BDE dan semakin elektronegatifnya muatan bersih atom oksigen (-OH).

DAFTAR PUSTAKA

1. Nawar, W. W., 1985, *Lipid, Food Chemistry*, edited by O. R. Fennerma Marcel Dekker, Inc, New York
2. Puspita-Nienaber, N. L., Rahayu, W. P., dan Andarwulan, N., 1997, *Sifat Antioksidan dan Antimikroba Rempah-Rempah dan Bumbu Tradisional*, Makalah Seminar Sehari Khasiat Keamanan Pangan Bumbu dan Jamu Tradisional, Yogyakarta
3. Destrosier, N.W., 1970, *The Technology of Food Preservation*, Third Edition, The Avi Publishing Company & Inc., Wesport, Connecticut, pp. 280-302.
4. Wright, J.S., Johnson, E.R. and Dilabio, G.A., 2001, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 1173-1183.
5. O'Malley, P.J., 2002, *Chem. Phys. Let.*, 364, 318-322.
6. Burton, G.W., Doba, T. and Gobe, E.J., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 7053-7065
7. Hussain, H.H., Babic, G., Durst, T., Wright, J.S., Flueraru, M., Chichicau, A. and Chepelev, L.L., 2003, *J. Org. Chem.*, 68, 7023-7032.
8. Liu, S.L., Pan, J.H., Shi, D.Y., Chen, K.X., Wang, Q.M, Chen, S.M. and Yan, X.M, 1998, *Acta Pharmacologica Sinica*, 19 (6), 513-518
9. Migliavacca, E., Carrupt, P.A. and Testa, B., 1997, *Helv. Chim. Acta*, 80 (5), 1613-1626
10. Foti, M.C., Johnson, E. R., Vinqvist, M. R, and Wright, J. S., 2002, *J. Org. Chem.*, 67, 5190-5196
11. Tahir, I., Wijaya, K. Widianingsih, D. dan Purwono. B., 2003, *Indo. J. Chem.*, 3 (1), 48-54
12. Dewar, M. J. S., Zoeblich, E. G., Nealy, E. F., and Stewart, J. J. P., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902-3905
13. You-Min, Xian-Jie, L., Ruo-Xi, W. and ShingLing, Y., 2004, *Chinese J. Chem.*, 22, 827-830.