

SINTESIS KLOVANADIOL DARI KARIOFILENA

Oleh:

Asep Kadarohman¹, Hardjono Sastrohamidjojo², M. Muchalal²

¹Pend. Kimia FPMIPA UPI, ²Kimia FMIPA UGM

Abstrak

Klovanadiol telah disintesis dari kariofilena. Reaksi dilakukan dengan epoksidasi, esterefikasi dan hidrolisis. Hasil dianalisis dengan GC, GC-MS, IR, ¹H-NMR dan ¹³C-MNR.

Epoksidasi kariofilena dengan oksigen menghasilkan 84,1% kariofilena oksida; esterefikasi kariofilena oksida dengan asam format menghasilkan 67,8% klovanadil format; dan hidrolisis ester dalam suasana basa dihasilkan 100% klovanadiol.

Kata kunci: Kariofilena, kariofilena oksida, klovanadil format dan klovanadiol

SYNTHESIS OF CLOVANADIOL FROM CARYOPHYLLENE

By:

Asep Kadarohman¹, Hardjono Sastrohamidjojo², M. Muchalal²

¹Chemistry educ. of FPMIPA UPI, ²Chemistry of FMIPA UGM

Abstract

Clovanadiol has been synthesized from caryophyllene. The reaction was carried out by epoxidation, esterification and hydrolysis. Products were analyzed by GC, GC-MS, IR, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR.

Caryophyllene epoxidation by oxygen resulted 84.1% caryophyllene oxide; esterification of caryophyllene oxide by formic acid resulted 67.8% clovanadil formic; and hydrolysis the ester in base condition resulted 100% clovandiol.

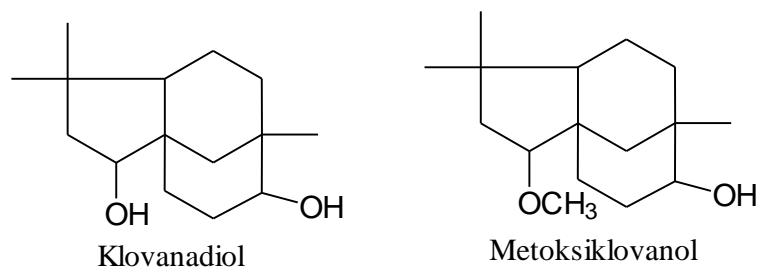
Key words: Caryophyllene, caryophyllene oxide, clovanadil formic, clovanadiol

I. PENDAHULUAN

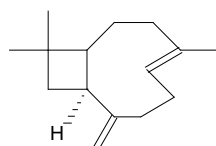
β -Kariofilena ($C_{15}H_{24}$) atau biasa disebut kariofilena merupakan senyawa seskueterpena terbanyak dalam minyak daun cengkeh dengan kadar sekitar 12% (Sastrohamidjojo, 1981 dan Muchalal & Crouzet, 1985). Kariofilena sebagai hasil samping pada isolasi eugenol belum banyak diteliti pemanfaatan dan sintesis senyawa turunannya di Indonesia. Selain itu juga diperoleh informasi bahwa harga ekspor kariofilena jauh lebih rendah dari eugenol dan isoeugenol serta sukar dipasarkan. Oleh karena itu pada isolasi eugenol dari minyak daun cengkeh kariofilena biasanya merupakan limbah yang dibuang. Dengan demikian semakin banyak eugenol yang diisolasi maka akan semakin banyak pula kariofilena yang dibuang.

Hasil penelusuran pustaka ditemukan bahwa, kariofilena dan senyawa turunannya mempunyai banyak kegunaan baik sebagai bahan obat maupun parfum. Kariofilena atau senyawa turunannya dapat digunakan sebagai pemikat kumbang jantan *Collops vittatus* (Flint, *et.al.*, 1981), bahan kosmetik (Brunke and Rojahn, 1988; Mussinan *et.al.*, 1980, Opdyke, 1977), bahan dasar membuat antibiotik (Abraham, *et.al.*, 1990), anti karsinogenik (Zheng, *et.al.*, 1992); anti bakteri karies gigi (Muroi dan Kubo, 1993), anti jerawat (Muroi, *et.al.*, 1993; Kubo, *et.al.*, 1994), insektisida biologi (Tahid dan Connolly, 1994) dan penghambat tumbuhnya tanaman patogen *Botrytis cinerea* (Collado, *et. al.*, 1997).

Kovanadiol merupakan senyawa trisiklik yang memiliki struktur mirip dengan metoksi kloanol (senyawa penghambat tumbuhnya tanaman patogen *Botrytis cinerea*).

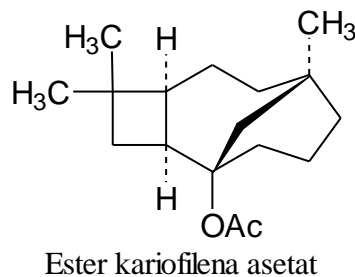


Kariofilena mempunyai dua ikatan rangkap dua serta dua cincin yang tersusun oleh 4 dan 9 atom C.

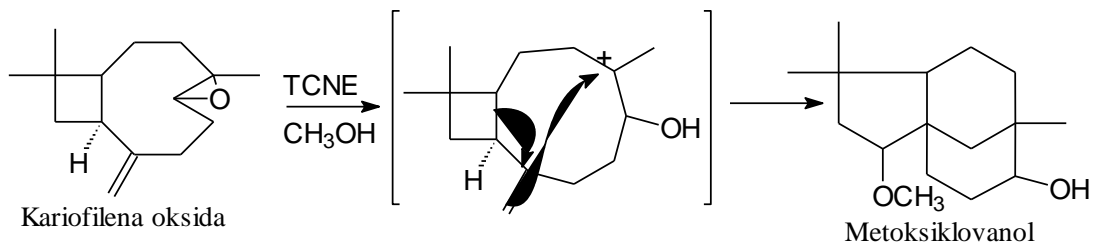


Kedua cincin ini mempunyai efek regang yang besar, sehingga kariofilena bersifat sangat reaktif (Shankar dan Coates, 1997). Oleh karena itu reaksi terhadap kariofilena dan turunannya umumnya bersifat tidak selektif (Mussinan, *et. al.*, 19880; Yang *et.al.*, 1993; Yang dan Deizer, 1994; Fitjer *et.al.*, 1995).

Opdyke (1977) telah berhasil membuat ester kariofilena asetat sebagai bahan kosmetik dan parfum dengan rumus struktur



Collado, *et.al.* (1997) membuat metoksiklovanol dari kariofilena oksida dengan menggunakan tetrasianometilena.



Treibs (1947) mensintesis kariofilena oksida secara selektif dengan pereaksi H_2O_2 dan Arata, *et. al.*, (1993) dengan menggunakan pereaksi m-kloroperbenzoat.

Sintesis klovanadiol dilakukan dengan tahap-tahap epoksidasi kariofilena, esterefikasi kariofilena oksida dan hidrolisis ester. Berbeda dengan Treibs (1947), Opdyke (1977), Arata, *et. al.*, (1993) dan Collado, *et.al.* (1997) pada epoksidasi digunakan oksigen sebagai pereaksi, pembentukan cincin trisiklik klovena digunakan asam format serta pembentukan alkohol dilakukan dengan hidrolisis ester dalam suasana basa.

II. METODOLOGI

A. Bahan penelitian

Kariofilena, gas oksigen, asam format, eter, heksan, aseton, metanol, etanol, akuades, indikator universal, vaselin untuk vakum, kertas saring, KOH.

B. Alat penelitian

Seperangkat alat distilasi bertingkat pengurang tekanan, seperangkat alat refluks yang dilengkapi dengan corong pisah bertekanan sama, seperangkat reaktor oksidasi, hot plate and magnetic stirrer, seperangkat alat evaporator Buchi, seperangkat alat pengalir gas oksigen, kromatografi gas (GC), spektrofotometer infra merah (IR) dan resonansi magnetik inti (NMR), kromatografi gas-spektrograf massa (GC-MS), corong pisah, alat-alat gelas lain serta alat-alat penunjang laboratorium lainnya.

C. Jalannya penelitian

1. Epoksidasi kariofilena

Lima gram kariofilena dimasukkan ke dalam reaktor yang telah dilengkapi dengan pendingin dan selang pengalir gas oksigen. Sambil dialiri gas oksigen 20 mL/menit reaktor dipanaskan pada suhu 80°C selama 3 jam. Cairan kuning kental jernih didinginkan dalam freezer selama satu malam. Padatan disaring dalam keadaan dingin kemudian dicuci dengan heksan. Hasil diuji titik lelehnya dan dianalisis dengan menggunakan GC, GC-MS, IR, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR.

2. Esterifikasi kariofilena oksida

Ke dalam labu leher tiga yang telah dilengkapi dengan seperangkat alat refluks dimasukan kariofilena oksida dan asam format dengan perbandingan mol 1 : 40. Campuran direfluks sambil diaduk pada suhu 50°C selama 4 jam.

Setelah reaksi selesai, kelebihan asam format dipisahkan dengan cara distilasi biasa. Ester kariofilena oksida format dimurnikan dengan distilasi bertingkat dengan pengurang tekanan. Hasil yang diperoleh dinalisis dengan GC, GC-MS, IR, dan ¹H-NMR.

3. Hidrolisis ester klovanadil format

Ke dalam labu leher tiga yang telah dilengkapi dengan seperangkat alat refluks dimasukan 30 mL metanol dan 3,36 gram KOH campuran diaduk hingga semua KOH larut. Selanjutnya ke dalam campuran tersebut ditambahkan 5,88 gram ester klovanadil format (perbandingan mol ester : KOH = 1 : 3). Campuran direfluks sambil diaduk selama 3 jam.

Setelah reaksi selesai, pelarut metanol diuapkan dengan evaporator Buchi. Campuran hasil reaksi diekstrak dengan eter kemudian dicuci dengan air hingga netral. Hasil reaksi direkristalisasi dan dianalisis dengan GC, GC-MS, IR, $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kariofilena yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari PT Indesso Aroma di Purwokerto, dengan kadar 98,20%. Spektra IR dan spektra massa kariofilena ditunjukkan pada gambar 1.

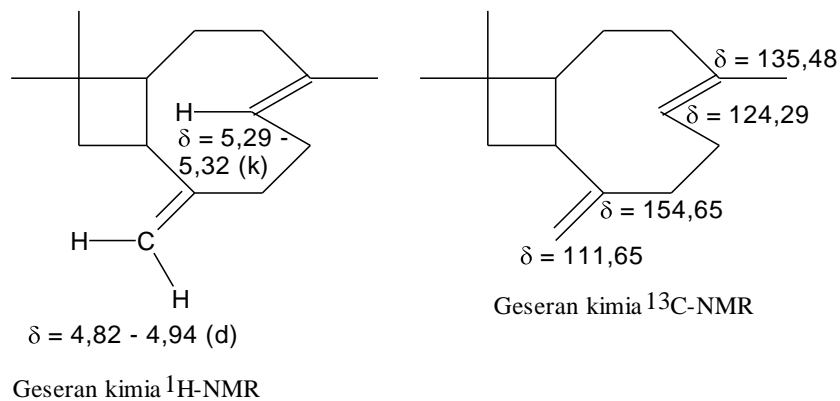
Gambar 1. Spektra IR dan massa kariofilena

Serapan $3068,5\text{ cm}^{-1}$ pada spektra IR yang diikuti dengan serapan $1670,2\text{ cm}^{-1}$, $1629,2\text{ cm}^{-1}$ dan serapan $885,3\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya ikatan rangkap dua vinil. Serapan $2927,7\text{ cm}^{-1}$ dan serapan $2850,3\text{ cm}^{-1}$ yang diikuti serapan $1450,4\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus CH_2 sedangkan serapan kembar $1380,9\text{ cm}^{-1}$ dan $1367,4\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus alkil bercabang.

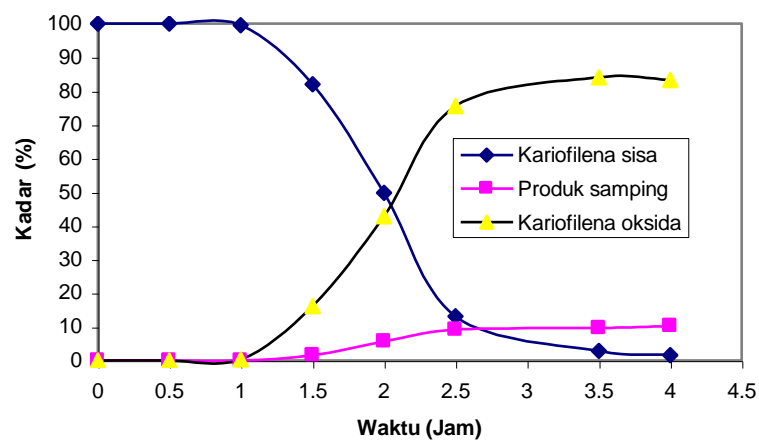
Pada spektra massa tampak M^+ 204 yang menunjukkan massa molekul relatif kariofilena. m/z 189 menunjukkan adanya gugus metil yang lepas, m/z 175, 161, 147, 133, 119, 105, 91 menunjukkan adanya gugus CH_2 yang lepas dan m/z 41 merupakan limbah utama.

Adanya ikatan rangkap dua pada kariofilena teramati dari hasil analisis $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$.

Gambar 2. Spektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ kariofilena



Kariofilena mudah teroksidasi apabila disimpan di udara terbuka. Hasil *spiking* terhadap senyawa kariofilena yang teroksidasi dengan kariofilena oksida murni ditemukan mempunyai puncak yang sama. Berdasarkan temuan ini selanjutnya dilakukan reaksi oksidasi kariofilena dengan menggunakan oksigen sebagai pereaksi. Optimalisasi terhadap pengaruh suhu dan lama waktu reaksi ditemukan, reaksi optimum pada suhu 80°C dengan lama reaksi 3,5 jam. Data hasil reaksi ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Grafik pengaruh waktu terhadap produk utama hasil reaksi oksidasi kariofilena dengan oksigen pada suhu

Pemurnian terhadap hasil reaksi dilakukan dengan rekristalisasi dengan menggunakan pelarut heksan-eter. Diperoleh padatan dengan titik leleh $61-62^\circ\text{C}$.

Analisis terhadap senyawa hasil reaksi oksidasi kariofilena dengan IR, GC-MS, $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ ditemukan pada spektra IR masih terdapat serapan 3064 cm^{-1} yang diikuti serapan $1627,8\text{ cm}^{-1}$ dan $889,1\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan masih terdapatnya ikatan rangkap dua vinil.

Gambar 4. Spektra IR dan spektra massa kariofilena oksida

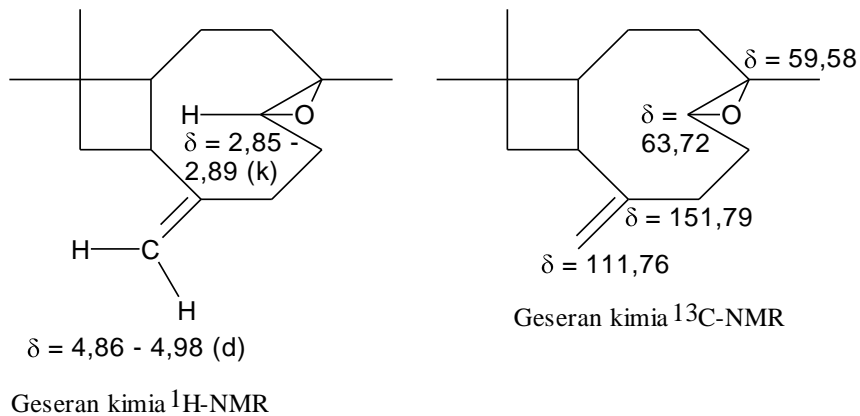
Data menarik dari spektra IR, yaitu harapan adanya kenaikan serapan pada 1200 cm^{-1} s.d. 1100 cm^{-1} akibat terbentuknya gugus epoksida tidak teramati. Spektra massa menunjukkan bahwa senyawa mempunyai massa molekul relatif 220 sebagai M^+ yang diikuti dengan m/z 205 yang menunjukkan lepasnya gugus metil, m/z 187 lepas H_2O , m/z 161 lepas etuna. Naiknya massa molekul dari 204 kariofilena menjadi 220 menunjukkan telah masuk satu atom oksigen pada kariofilena membentuk kariofilena oksida. Dugaan ini diperkuat oleh data $^1\text{H-NMR}$ (gambar 5) yang ditunjukkan dengan hilangnya geseran kimia (δ) multiplet 5,29 - 5,32 dan timbul geseran kimia (δ) 2,85 – 2,89 kuartet yang menunjukkan adanya atom H yang terikat pada gugus epoksida. Berubahnya ikatan rangkap C=C pada cincin kariofilena menjadi C-C pada produk setelah dioksidasi diperkuat oleh data spektra $^{13}\text{C-NMR}$ (gambar 5), yang ditandai dengan hilangnya geseran kimia (δ) 135,48 (C_4) dan 124,29 (C_5) untuk ikatan C=C pada cincin dan timbul geseran kimia (δ) 59,58 (C_4) dan 63,72 (C_5) untuk ikatan C-C epoksida.

Gambar 5. Spektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ kariofilena oksida

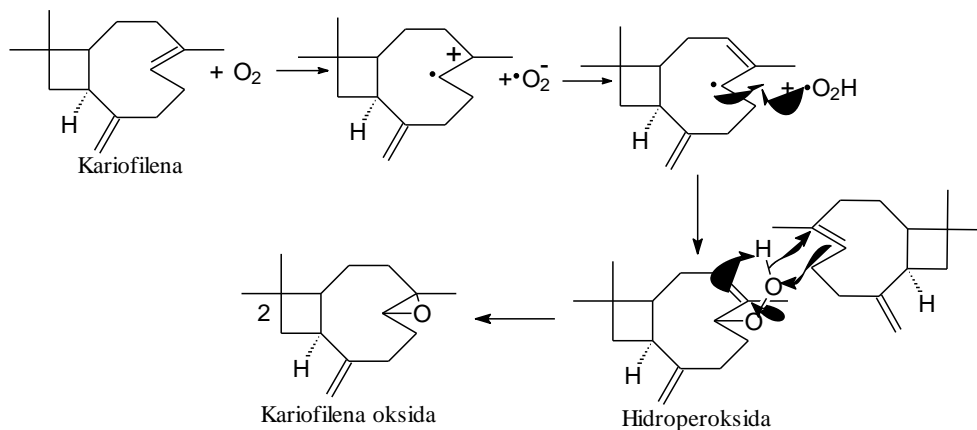
Temuan data spektra $^{13}\text{C-NMR}$ dari produk oksidasi yang dihasilkan mirip dengan spektra $^{13}\text{C-NMR}$ untuk kariofilena oksida yang ditemukan Tahid dan Connolly (1994). Perbandingan data spektra $^{13}\text{C-NMR}$ ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan geseran kimia (δ) $^{13}\text{C-NMR}$ produk hasil oksidasi kariofilena dengan geseran kimia (δ) $^{13}\text{C-NMR}$ kariofilena oksida pustaka

Karbon	Geseran Kimia (δ) C-NMR	
	Produk oksidasi kariofilena	Kariofilena oksida pembeding
C-1	50,68	50,68
C-2	30,15	30,15
C-3	39,10	39,10
C-4	59,58	59,76
C-5	63,72	63,69
C-6	29,86	29,51
C-7	29,73	29,73
C-8	151,79	151,76
C-9	48,70	48,68
C-10	39,71	39,70
C-11	22,99	33,96
C-12	16,96	16,95
C-13	27,16	27,15
C-14	21,56	21,58
C-15	112,73	112,70



Stewart (1964) mengemukakan reaksi oksidasi dengan oksigen akan melalui zat antara hidroperoksida. Oleh karena itu mekanisme reaksi pembentukan kariofilena oksida pada oksidasi kariofilena dengan oksigen diduga melalui zat antara hidroperoksida seperti ditunjukkan pada gambar 6.



Gambar 6. Mekanisme reaksi oksidasi kariofilena dengan oksigen menjadi kariofilena oksida

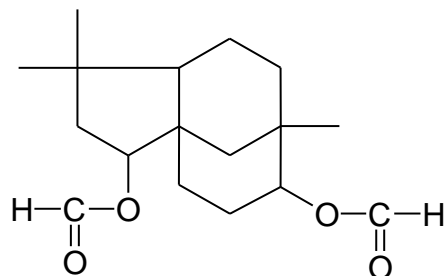
Baumgarten (1973) mengemukakan terpena yang memiliki ikatan rangkap dua dapat diesterefikasi secara langsung dengan menggunakan asam format membentuk ester format. Kariofilena oksida memiliki ikatan rangkap dua. Collado *et. al.* (1997) mengemukakan pada reaksi kariofilena oksida asam akan menyerang oksigen epoksida yang akan diikuti dengan penataan ulang membentuk cincin trisiklis. Berdasarkan temuan tersebut telah dilakukan reaksi esterefikasi kariofilena oksida menggunakan asam format sebagai pereaksi. Hasil reaksi menunjukkan produk yang dihasilkan cukup selektif. Optimasi produk dilakukan dengan variasi suhu, perbandingan mol kariofilena oksida dan asam format, serta lama waktu reaksi. Ditemukan reaksi optimum pada suhu $50^{\circ}C$, perbandingan kariofilena asam format 1:40, dengan lama waktu reaksi 4 jam. Jumlah ester yang dihasilkan 67,80%.

Pemurnian ester yang dihasilkan dilakukan dengan distilasi fraksinasi pengurang tekanan. Pada tekanan 1 atmosfer fraksi I berwarna kebiruan ke luar pada suhu $140-168^{\circ}C$, fraksi II berwarna kuning kebiruan ke luar pada suhu $175-182^{\circ}C$ dan fraksi III tidak berwarna ke luar pada suhu $185-188^{\circ}C$. Analisis GC menunjukkan fraksi III mempunyai tingkat kemurnian 100%.

Gambar 7. Spektra IR, spektra massa dan spektra ^1H-NMR kloanadil format

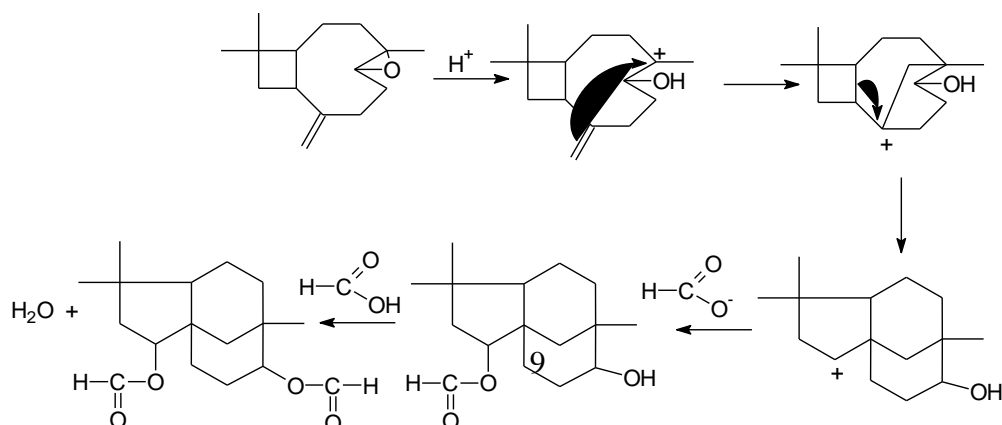
Membandingkan spektra IR kariofilena oksida (gambar 4) dengan spektra IR ester (gambar 7) hasil reaksi kariofilena oksida dengan asam format tampak serapan $3064,7\text{ cm}^{-1}$ yang diikuti dengan serapan $1627,8\text{ cm}^{-1}$ dan $889,1\text{ cm}^{-1}$ (gugus vinil) hilang pada kariofilena oksida dan timbul serapan kuat $1724,2\text{ cm}^{-1}$ dan $1182,3\text{ cm}^{-1}$ pada produk yang karakteristik untuk ester.

Spektra massa ester kariofilena oksida (gambar 7) menunjukkan fragment m/z 248. Mengacu pada pendapat Collado *et.al.* (1997) dan data fragmentasi spektra massa ester format dari kariofilena oksida menunjukkan adanya fragmen asam format dan gugus metil yang lepas dengan urutan bisa gugus asam format dulu atau gugus metil dulu. M^+ 294 pada spektra massa tidak terdeteksi, tetapi limpahan m/z 248 hasil pelepasan asam format dari 294, limpahan m/z 233 yang menunjukkan lepasnya CH_3 dari 248, limpahan m/z 202 yang menunjukkan lepasnya asam format dari 248, limpahan m/z 187 yang menunjukkan lepasnya CH_3 dari 202 teramati dengan jelas. Hal ini menunjukkan reaksi esterifikasi kariofilena oksida dengan asam format menghasilkan ester klovanadilformat.



Terdapatnya atom hidrogen yang terikat pada gugus karbonil ester teramati dengan jelas pada spektra $^1\text{H-NMR}$ yaitu dengan teramatinya geseran kimia (δ) 8,2 singlet dan H yang terikat C-O ester pada geseran kimia (δ) 4,8-5,1 dua triplet.

Mekanisme pembentukan ester format dari kariofilena oksida ditunjukkan pada gambar 8.

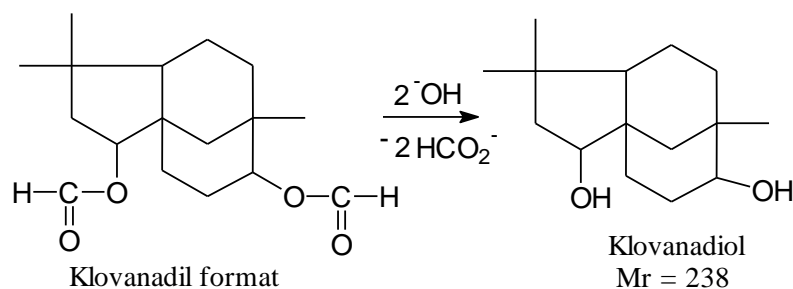


Gambar 8. Mekanisme pembentukan klovanadil format dari kariofilena oksida

Hidrolisis klovanadil format dengan KOH dalam metanol dilakukan dengan refluks selama 3 jam. Setelah reaksi selesai, pelarut metanol diuapkan dengan evaporator Buchi. Campuran hasil reaksi diekstrak dengan eter kemudian dicuci dengan air hingga netral. Padatan direkristalisasi dengan etanol-heksan. Dihasilkan padatan berwarna putih dengan titik leleh 147-148°C. Padatan dianalisis dengan IR, GC-MS, ¹H-NMR dan ¹³C-NMR.

Gambar 9. Spektra IR dan spektra massa klovanadiol

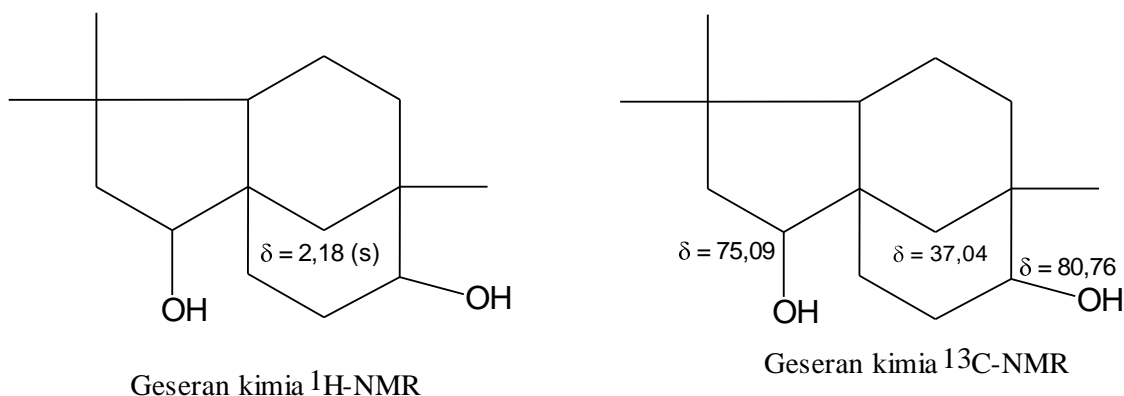
Spektra IR (gambar 9) menunjukkan serapan 1724,2 cm⁻¹ dan 1182,3 cm⁻¹ (gugus ester) hilang dan timbul serapan 3373,3 cm⁻¹ (gugus OH). Berarti klovanadil format telah berubah menjadi klovanadiol. Data GC menunjukkan tingkat kemurnian klovanadiol yang dihasilkan 100%.



Dihasilkannya klovanadiol sebagai hasil hidrolisis klovanadilformat juga didukung data spektra massa (gambar 9) yang menunjukkan adanya M⁺ 238 massa molekul relatif klovanadiol. Limpahan *m/z* 220 hasil pelepasan H₂O, *m/z* 205 pelepasan CH₃, *m/z* 187 pelepasan H₂O dengan limpahan utama *m/z* 164.

Gambar 10. Spektra $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ klovanadiol

Spektra $^1\text{H-NMR}$ (gambar 10) menunjukkan hilangnya geseran kimia (δ) 8,2 singlet H-C=O dan timbul geseran kimia (δ) 3,32 singlet dan geseran kimia (δ) 3,77-3,81 kuartet yang menunjukkan ada dua gugus OH yang berbeda. Selain itu teramatinya geseran kimia (δ) 2,18 singlet menunjukkan adanya gugus CH_2 jembatan yang terisolasi. Hal ini juga didukung dengan data spektra $^{13}\text{C-NMR}$ yang menunjukkan adanya geseran kimia (δ) 37,05 untuk gugus CH_2 jembatan. Adanya atom C yang terikat gugus OH masing-masing pada C_2 dan C_9 ditunjukkan oleh geseran kimia (δ) 75,09 dan 80,76.



IV. KESIMPULAN

Klovanadiol secara selektif dapat disintesis dari kariofilena dengan melalui tahap reaksi epoksidasi kariofilena, esterefikasi kariofilena oksida dan hidrolisis ester. Epoksidasi kariofilena dengan oksigen menghasilkan 84,1% kariofilena oksida; esterefikasi kariofilena oksida dengan asam format menghasilkan 67,8% klovanadil format; dan hidrolisis klovanadil format dalam suasana basa dihasilkan 100% klovanadiol.

UCAPAN TERIMA KASIH

- PT INDESSO AROMA di Purwokerto yang telah memberi kariofilena sebagai bahan penelitian
- Yuli dan Yhonson yang telah membantu pelaksanaan penelitian

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, Wolf-Rainer, Ernst, L., dan Stumpf, B., 1990, "Biotransformation of Caryophyllene by *Diplodia Gossypina*", *Phytochemistry*, 29:1, 115-120
- Arata, K., Hayano, K dan Shirahama, H., 1993, "Isomerization of Caryophyllene Oxide Catalyzed by Solid Acids and Bases", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 66:1, 218-223
- Baumgarten, H.E., 1973, *Organic Syntheses*, Collective Volume 5, John Wiley and Sons, New York
- Brunke, E.J. dan Rojahn, W., 1989, "Perfumed Containing Tetrahydro-caryphyllenon" *Chem. Abstr.*, 110, 179-895
- Collado, I.G., Hamson, J.R., Hitchcock, dan Macias-Sanchez, A.J., 1997, "Stereochemistry of Epoxidation of Some Caryophyllene", *J. Org. Chem.*, 62, 1965-1969
- Fitjer, L., Malich, A., Paschke, C., Kluge, S., Gerke, R., Rissom, B., Weiser J., dan Noltemeyer, M., 1995, "Rearrangement of (β)-Caryophyllene. A Product Analysis and Force Field Study", *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 9180-9189
- Flint, H.M., Merkle, J.R., dan Sledge, M., 1981, "Attraction of Male *Collops Vittatus* in the Field by Caryophyllene Alcohol", *Chemical Abstracts*, 86, 129873c
- Kubo, I, Muroi, H., dan Kubo, A., 1994, "Naturally Occurring Antiacne Agents", *J. of Natural Products*, 57:1, 9-17
- Muchalal, M. dan Crouzet, J., 1985, "Volatile Components of Clove Essential Oil (*Eugenia caryophyllus* Spreng): Neutral Fraction", *Agric. Bio. Chem.*, 49:6, 1583-1589
- Muroi, H. dan Kubo, I., 1993, "Combination Effects of Antibacterial Compounds in Green Tea Flavour Against *Streptococcus Mutans*", *J. Agric. Food Chem.*, 41:1102-1105
- Muroi, H., Kubo, A. dan Kubo, I., 1993, "Antimicrobial Activity of Cashew Apple Flavor Compounds", *J. Agric. Food Chem.*, 41:1106-1109

- Mussinán, C.J., Mookherjee, B.D., Vock, M.H., Vinals, J.F., Kiwala, J. dan Schmitt, F.L., 1980, "Preparation of a Caryophyllene Alcohol Mixture", *United States Patent*, 4, 229, 599
- Mussinán, C.J., Mookherjee, B.D., Vock, M.H., Vinals, J.F., Kiwala, J., dan Schmitt, F.L., 1981, "Caryophyllene Alcohol Mixture", *Chem. Abstr.*, 95, 75145
- Opdyke, D.L.J., 1977, "Monographs on Fragrance Raw Materials Caryophyllene Acetate", *Chem. Abstr.*, 86, 364
- Sastroamidjojo, H., 1981, *A Study of Some Indonesian Essential Oils*, Disertasi, FPMIPA UGM, Yogyakarta
- Shankar, S. dan Coates, R.M., 1997, "Cyclobutylcarbinyl Rearrangement of Caryophyllenyl Derivatives", <http://www.scs.uiuc.edu/~shankar/summary1.html>
- Stewart, R., 1964, *Oxidation Mechanism Applications to Organic Chemistry*, W.A. Benjamin, Inc., New York
- Tahid dan Connolly, J.D., 1994, "Computer-Assisted Structure Elucidation of Humelene Epoxide and Caryophyllene Epoxide Mixture of *Turraea Brownii*", *Jurnal Kimia Terapan Indonesia*, 4:1, 45-47
- Treibs, W., 1947, "Caryophyllene Oxide, Its Preparation by Autooxidation of Caryophyllene and its Occurrence in Vegetable Oils", *Chem. Ber.*, 80, 56-63, lihat *Chemical Abstract*, 41, 3075-3077
- Yang, X., Lederer, C., McDaniel, M., dan Deinzer, M., 1993, "Hydrolysis Products of Caryophyllene Oxide in Hops and Beer", *J. Agric. Food Chem.*, 41, 2082-2085
- Yang, X. dan Deinzer, M., 1994, "Hydrolysis and Rearrangement Reactions of Caryophyllene Oxide", *Journal of Natural Products*, 57:4, 514-517
- Zheng, G.Q., Kenney, P.M. dan Lam, L.K.T., 1992, "Sesquiterpenes from Clove (*Eugenia Caryophyllata*) as Potential Anticarcinogenic Agents", *Journal of Natural Products*, 55:7, 999-1003

