

## Sintesis Turunan Eugenol dan Uji Inhibisinya Terhadap Alfa-Amilase

## Synthesis of Eugenol Derivatives and Their Inhibition Assay Against Alpha-Amylase

Vicka Andini\*, Chairil Anwar, Respati Tri Swasono

Departemen Kimia, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara 55281, Yogyakarta, Indonesia

\*The corresponding author : vickaandini@mail.ugm.ac.id

**Abstrak.** Empat senyawa turunan eugenol, 4-(2-bromopropil)-2-metoksifenol (**1**), 4-(2-bromopropil)-1,2-dimetoksi benzena (**2**), 4-(2-kloropropil)-2-metoksifenol (**3**), dan 4-(2-kloropropil)-1,2-dimetoksi benzena (**4**) telah berhasil disintesis. Sintesis turunan eugenol berlangsung melalui reaksi adisi Markovnikov dengan hidrobrominasi dan hidroklorinasi terhadap bahan dasar eugenol dan metileugenol masing-masing menggunakan HBr 47% dan HCl 37% yang dimediasi silika gel 60 dalam kondisi bebas pelarut organik pada suhu 5 °C selama 1 jam. Reaksi dilanjutkan dalam suhu ruang selama 288 jam, kemudian campuran diekstraksi menggunakan pelarut dietil eter dan dihilangkan asam halida yang masih tersisa dengan larutan NaHCO<sub>3</sub> jenuh. Hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan KLT, GC-MS, FTIR, dan NMR. Diperoleh senyawa turunan eugenol **1**, **2**, **3**, dan **4** dengan persen hasil masing-masing 78,27%, 76,68%, 94,17%, dan 76,63%. Uji inhibisi senyawa turunan eugenol **1**, **2**, **3**, dan **4** terhadap  $\alpha$ -amilase menunjukkan senyawa turunan eugenol **1**, **2**, dan **3** berpotensi sebagai inhibitor  $\alpha$ -amilase dengan aktivitas inhibisi tertinggi senyawa **1** dan **3** masing-masing 99,91 dan 99,38% pada konsentrasi 10 mM, sedangkan aktivitas inhibisi tertinggi senyawa **2** 99,94% pada konsentrasi 12,5 mM, dengan aktivitas inhibisi kuersetin sebagai kontrol positif sebesar 100% pada konsentrasi 12,5 mM. Hasil penelitian menunjukkan senyawa turunan eugenol dengan ikatan Br memiliki interaksi penghambatan yang lebih kuat terhadap  $\alpha$ -amilase daripada Cl. Selain itu, penggantian gugus hidroksil oleh gugus metoksi dapat menurunkan aktivitas senyawa.

**Kata kunci:** eugenol, metileugenol, hidrobrominasi, hidroklorinasi, alfa-amilase

**Abstract.** Four eugenol derivatives, 4-(2-bromopropyl)-2-methoxyphenol (**1**), 4-(2-bromopropyl)-1,2-dimethoxy benzene (**2**), 4-(2-chloropropyl)-2-methoxyphenol (**3**), and 4-(2-chloropropyl)-1,2-dimethoxy benzene (**4**) have been successfully synthesized. Synthesis of eugenol derivatives has been performed through the Markovnikov addition reaction with the hydrobromination and hydrochlorination of eugenol and methyl eugenol compounds using 47% HBr and 37% HCl mediated by silica gel 60 under organic solvent-free conditions at 5 °C for 1 hour. The reaction was continued at room temperature for 288 hours, then the mixture was extracted with diethyl ether and removed halide acid residues with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. Synthesized products were characterized using TLC, GC-MS, FTIR, and NMR. The results obtained the derivatives of eugenol **1**, **2**, **3**, and **4** with percentage yields of 78.27%, 76.68%, 94.17%, and 76.63%, respectively. The result of the inhibition of eugenol derivatives **1**, **2**, **3**, and **4** against the  $\alpha$ -amylase showed the derivatives of eugenol **1**, **2**, and **3** have the potential as an  $\alpha$ -amylase inhibitor with the highest inhibitory activity of compounds **1** and **3** 99.91 and 99.38%, respectively, at concentrations of 10 mM, while the highest inhibitory activity of compound **2** is 99.94 % at a concentration of 12.5 mM, with inhibitory activity of quercetin as positive control is 100% at a concentration of 12.5 mM. The results showed that eugenol derivatives with Br bonds had a stronger inhibitory interaction against  $\alpha$ -amylase than Cl. In addition, the substitution of the hydroxyl group by the methoxy group can decrease the activity of the compound.

**Keywords:** eugenol, methyleugenol, hydrobromination, hydrochlorination, alpha-amylase

## 1. Pendahuluan

Baik di negara berkembang maupun negara maju diabetes melitus tetap menjadi masalah kesehatan utama dan merupakan penyebab kematian ketiga di seluruh dunia [1]. Data terbaru menunjukkan bahwa 463 juta orang dewasa saat ini hidup dengan diabetes dan akan terus meningkat sampai tahun 2030 hingga 578 juta orang. Jumlah ini akan melonjak hingga 700 juta penderita diabetes pada tahun 2045 [2] dan didominasi oleh pasien diabetes tipe 2 [3]. Enzim  $\alpha$ -amilase memainkan peranan penting dalam pencernaan pati. Penghambatan  $\alpha$ -amilase dalam sistem pencernaan dapat memperlambat pencernaan pati sehingga penyerapan glukosa menjadi lebih lambat. Oleh karena itu, penghambatan  $\alpha$ -amilase berpotensi sebagai terapi untuk diabetes tipe 2 [4]. Obat antidiabetes seperti akarbosa, voglibosa, dan miglitol telah digunakan secara klinis untuk memperlambat hidrolisis karbohidrat dan mencegah hiperglikemia dengan cara menghambat enzim  $\alpha$ -amilase, tetapi obat ini memiliki efek samping seperti diare, gastrointestinal, perut kembung, dan hepatoksisitas [5-6].

Eugenol (3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propena) merupakan golongan fenilpropanoid yang memiliki aktivitas biologis sebagai antidiabetes [7]. Pada penelitian sebelumnya, pengaruh pemberian eugenol pada tikus dengan diabetes melalui uji *in vitro* terhadap aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase menunjukkan nilai  $IC_{50}$  sebesar 62,53  $\mu\text{g/mL}$  [8]. Senyawa turunan eugenol banyak disintesis dengan tujuan untuk meningkatkan aktivitas biologisnya, sehingga dapat menjadi senyawa alternatif yang baik dalam industri farmasi. Salah satu reaksi yang dapat dilakukan untuk memperoleh turunan eugenol adalah adisi oleh halogen [9-10]. Halogenasi menjadi pendekatan penting untuk pengoptimalan dalam pengembangan obat [11]. Banyak obat menggunakan molekul terhalogenasi untuk membentuk ikatan halogen dengan biomolekul [12].

Sintesis senyawa turunan eugenol dengan hidrobrominasi dan hidroklorinasi pada eugenol dan metileugenol, serta pengujian aktivitas sebagai antidiabetes melalui penghambatan  $\alpha$ -amilase belum pernah dilaporkan. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mensintesis turunan eugenol dengan hidrobrominasi dan hidroklorinasi melalui adisi Markovnikov dengan dimediasi silika gel dalam kondisi bebas pelarut organik dan mengevaluasi aktivitas antidiabetes dengan uji penghambatan  $\alpha$ -amilase.

## 2. Bahan dan Metode

### 2.1 Bahan Sintesis

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah eugenol dan metileugenol yang diperoleh dari PT. Indesso Niagatama. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kualitas pro analis dari Merck, antara lain silika gel 60 (63-200  $\mu\text{m}$ ), asam bromida 47%, asam klorida 35%, dietil eter, natrium hidrogen karbonat, magnesium sulfat anhidrat digunakan sebagai agen pengering, etil asetat, dan *n*-heksana. Bahan yang digunakan untuk uji penghambatan  $\alpha$ -amilase antara lain enzim  $\alpha$ -amilase (Xi'an Lyphar Biotech Co. Ltd, China), etanol, pati, larutan HCl 1%, larutan iodine 2%, kuersetin, dan larutan buffer fosfat.

### 2.2 Hidrobrominasi eugenol dan metileugenol dengan asam bromida yang dimediasi silika gel

Metode yang digunakan untuk sintesis senyawa bromoeugenol dan bromometileugenol dalam penelitian ini berdasarkan metode sintesis yang dilakukan oleh Tanemura [13] dengan sedikit modifikasi. Eugenol (993 mg, 6,0 mmol) atau metileugenol (1070 mg, 6,0 mmol) ditambahkan dalam silika gel 60 (10 g). Kemudian, 47% asam bromida (4,14 g, 24 mmol) secara bertahap ditambahkan ke dalam campuran silika gel 60 dan eugenol atau metileugenol dalam labu leher tiga pada suhu 5 °C. Campuran diaduk pada suhu 5 °C selama 1 jam, dan dilanjutkan pengadukan pada suhu ruang selama 3 jam. Setelah diaduk pada suhu ruang selama 3 jam, campuran didiamkan selama 288 jam. Dietil eter 30 mL ditambahkan ke dalam campuran silika gel, eugenol atau metileugenol, dan asam bromida pada suhu ruang. Silika gel disaring dan dicuci dengan dietil eter. Larutan dicuci dengan larutan  $\text{NaHCO}_3$  jenuh ( $3 \times 12 \text{ mL}$ ) dan kemudian air ( $2 \times 12 \text{ mL}$ ) dalam corong pisah.

Produk yang terkandung dalam lapisan organik dikeringkan dengan MgSO<sub>4</sub> anhidrat dan diuapkan. Produk yang diperoleh dikarakterisasi menggunakan GC-MS, FTIR dan NMR.

### 2.3 Hidroklorinasi eugenol dan metileugenol dengan asam klorida yang dimediasi silika gel

Eugenol (993 mg, 6,0 mmol) atau metileugenol (1070 mg, 6,0 mmol) ditambahkan dalam silika gel 60 (10 g). Kemudian, 35% asam klorida (2.502 g, 24 mmol) secara bertahap ditambahkan ke dalam campuran silika gel 60 dan eugenol atau metileugenol di dalam labu leher tiga pada suhu 5 °C. Campuran diaduk pada suhu 5 °C selama 1 jam, dan dilanjutkan pengadukan pada suhu ruang selama 3 jam. Setelah diaduk pada suhu ruang selama 3 jam, campuran didiamkan selama 288 jam. Dietil eter 30 mL ditambahkan ke dalam campuran silika gel, eugenol atau metileugenol, dan asam klorida pada suhu ruang. Silika gel disaring dan dicuci dengan dietil eter. Larutan dicuci dengan larutan NaHCO<sub>3</sub> jenuh (3 × 12 mL) dan kemudian air (2 × 12 mL) dalam corong pisah. Lapisan organik dikeringkan dengan MgSO<sub>4</sub> anhidrat dan diuapkan. Produk yang diperoleh dikarakterisasi menggunakan GC-MS, FTIR dan NMR.

### 2.4 Uji inhibisi α-amilase

Aktivitas inhibisi α-amilase mengacu pada metode Xiao dkk [14] dengan beberapa modifikasi. Sampel turunan eugenol (**1**, **2**, **3**, dan **4**) dan kuersetin sebagai kontrol positif dengan berbagai konsentrasi (2,50; 5,00; 7,50; 10,00; dan 12,50 mM). Campuran 1 mL sampel, 10 mL larutan pati, dan 0,5 mL larutan α-amilase diinkubasi pada 37 °C selama 10 menit. Setelah itu, diinkubasi 10 menit pada suhu 37 °C, 1 mL HCl 1% ditambahkan untuk menghentikan reaksi enzimatik, diikuti dengan penambahan 0,1 mL reagen iodum 0,2%. Absorbansi masing-masing sampel diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 568 nm (A<sub>568</sub>).

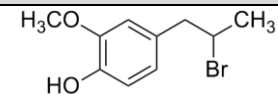
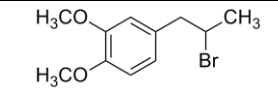
$$\% \text{ inhibisi } \alpha\text{-amilase} = \frac{(A_b - A_c) - (A_{S0} - A_{S1})}{A_b - A_c} \times 100\%$$

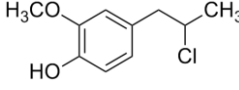
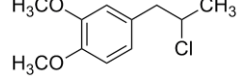
Perhitungan inhibisi α-amilase diperoleh dari pengukuran sisa pati, dimana A<sub>b</sub> adalah absorbansi blanko yang mengandung substrat tanpa enzim dan sampel, A<sub>c</sub> adalah absorbansi kontrol yang mengandung substrat dan enzim tanpa sampel, A<sub>S0</sub> adalah absorbansi sampel yang mengandung substrat dan sampel tanpa enzim, dan A<sub>S1</sub> adalah absorbansi sampel yang mengandung substrat, sampel, dan enzim.

## 3. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Sintesis turunan eugenol dilakukan dengan cara reaksi hidrobrominasi dan hidroklorinasi eugenol dan metilugenol melalui adisi Markovnikov dalam kondisi bebas pelarut organik dengan dimediasi silika gel. Keunggulan metode ini antara lain: tidak memerlukan pelarut organik berbahaya sebagai media reaksi, produk mudah dipisahkan dari silika gel 60 dengan filtrasi, dan produk diperoleh dengan hasil yang cukup baik. Hasil reaksi hidrobrominasi dan hidroklorinasi eugenol dan metilugenol dirangkum pada Tabel 1. Hasil reaksi hidrobrominasi dan hidroklorinasi terbentuk dengan hasil yang baik dengan dimediasi silika gel 60 (63-200 μm). Mekanisme umum hidrobrominasi dan hidroklorinasi ditunjukkan pada Skema 1 [15-16].

Tabel 1. Hasil reaksi hidrobrominasi dan hidroklorinasi terhadap eugenol dan metileugenol

Turunan	Produk	Hasil [%]	Kemurnian [%]
1		78,27	90,24
2		76,68	84,81

Turunan	Produk	Hasil [%]	Kemurnian [%]
3		94,17	96,62
4		76,63	73,46

#### 4-(2-bromopropil)-2-metoksifenol (**1**)

Senyawa ini diperoleh sebagai minyak coklat kehitaman dengan kemurnian 90,24% melalui GC;  $R_f$  0.475; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3480, 2963, 2932, 2847, 1605, 1512, 1373, 1234, 1126, 818, dan 648;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69 (*d*,  $J = 6$  Hz, 3H), 3,07 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,16 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,88 (*s*, 3H), 4,27 (*m*, 1H), 5,95 (*s*, 1H), 6,69 (*dd*,  $J = 8$  dan 2 Hz, 1H), 6,71 (*d*,  $J = 2$  Hz, 1H), dan 6,86 (*d*,  $J = 8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,64; 46,40; 55,96; 58,98; 111,95; 114,36; 122,15; 129,97; 144,50; dan 146,42. MS  $m/z$ : 244,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ .

#### 4-(2-bromopropil)-1,2-dimetoksibenzena (**2**)

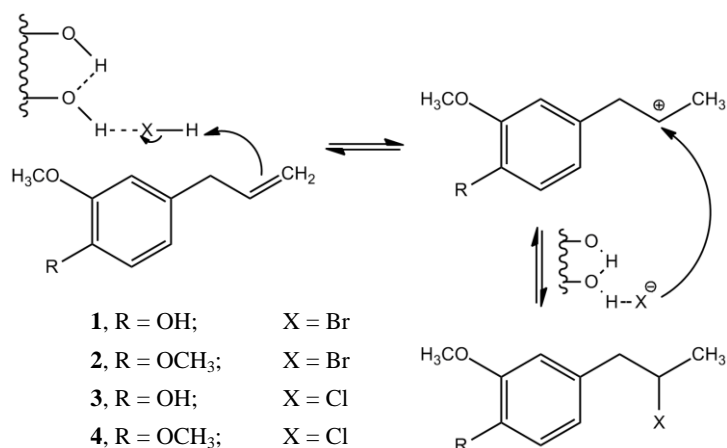
Senyawa ini diperoleh sebagai minyak coklat dengan kemurnian 84,81% melalui GC;  $R_f$  0.6; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2832, 1589, 1512, 1458, 1242, 1150, 1026, 648, dan 540;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68 (*d*,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,83 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,17 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,88 (*s*, 6H), 4,27 (*m*, 1H), 6,72 (*dd*,  $J = 7$  dan 2 Hz, 1H), 6,75 (*d*,  $J = 2$  Hz, 1H), dan 6,81 (*d*,  $J = 8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,75; 47,25; 51,11; 55,99; 111,13; 112,43; 121,41; 131,23; 147,99; dan 148,86. MS  $m/z$ : 258,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ .

#### 4-(2-kloropropil)-2-metoksifenol (**3**)

Senyawa ini diperoleh sebagai minyak coklat kehitaman dengan kemurnian 96,62% melalui GC;  $R_f$  0.450; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3503, 2932, 2847, 1605, 1512, 1373, 1211, 1126, 795, dan 563;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (*d*,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,94 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,02 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,86 (*s*, 3H), 4,17 (*m*, 1H), 5,67 (*s*, 1H), 6,68 (*dd*,  $J = 8$  dan 2 Hz, 1H), 6,70 (*d*,  $J = 2$  Hz, 1H), dan 6,85 (*d*,  $J = 8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,66; 47,29; 51,21; 56,01; 111,80; 114,39; 122,08; 130,58; 144,56; dan 146,45. MS  $m/z$ : 200,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ .

#### 4-(2-kloropropil)-1,2-dimetoksibenzena (**4**)

Senyawa ini diperoleh sebagai minyak coklat dengan kemurnian 73,46% melalui GC;  $R_f$  0.6; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2839, 1589, 1512, 1458, 1242, 1150, 1026, 764, 610, dan 554;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,50 (*d*,  $J = 7$  Hz, 3H), 2,96 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,03 (*dd*,  $J = 14$  dan 7 Hz, 1H), 3,88 (*s*, 6H), 4,19 (*m*, 1H), 6,73 (*dd*,  $J = 8$  dan 2 Hz, 1H), 6,76 (*d*,  $J = 2$  Hz, 1H), dan 6,81 (*d*,  $J = 8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,77; 46,41; 55,99; 58,94; 111,13; 112,57; 121,52; 130,67; 147,97; dan 148,85. MS  $m/z$ : 214,  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ .



**Skema 1** Mekanisme umum sintesis turunan eugenol 1-4

Aktivitas inhibisi senyawa turunan eugenol (**1**, **2**, **3**, dan **4**) dilakukan terhadap  $\alpha$ -amilase dalam berbagai konsentrasi, 2,50; 5,00; 7,50; 10,00; dan 12,50 mM dengan kuersetin sebagai kontrol positif. Hasil persentase masing-masing aktivitas hambat turunan eugenol dan kuersetin terhadap enzim  $\alpha$ -amilase disajikan pada Tabel 2. Hasil uji aktivitas senyawa inhibisi menunjukkan turunan eugenol **1** dan **3** memiliki aktivitas penghambatan  $\alpha$ -amilase dengan persentase yang tinggi disetiap konsentrasi. Aktivitas inhibisi turunan eugenol **1** dan **3** tertinggi pada konsentrasi 10,00 mM dengan persentase masing-masing 99,90% dan 99,38%. Hasil uji aktivitas inhibisi senyawa turunan eugenol **2** memiliki aktivitas penghambatan terhadap  $\alpha$ -amilase dengan persentase yang terus meningkat dari 2,50 mM hingga 12,50 mM, dengan persentase tertinggi sebesar 99,94% pada konsentrasi 12,50 mM, sedangkan hasil uji aktivitas inhibisi senyawa turunan eugenol **4** menunjukkan persentase rendah dengan persentase tertinggi 29,40% pada konsentrasi 12,50 mM.

Tabel 2. Aktivitas penghambatan  $\alpha$ -amilase dari turunan eugenol dan kuersetin

Konsentrasi (mM)	% Inhibisi				
	Turunan Eugenol 1	Turunan Eugenol 2	Turunan Eugenol 3	Turunan Eugenol 4	Kuersetin
2,50	99,27	43,25	98,31	22,23	99,79
5,00	99,72	42,19	98,13	21,44	99,56
7,50	99,74	52,23	98,35	22,95	99,84
10,00	99,90	67,56	99,38	23,81	99,94
12,50	97,68	99,94	97,44	29,40	100,00

Dari hasil uji inhibisi ini dapat disimpulkan bahwa turunan eugenol **1**, **2**, dan **3** memiliki persentase aktivitas penghambatan yang mirip dengan kuersetin, sehingga turunan eugenol **1**, **2**, dan **3** berpotensi sebagai penghambat  $\alpha$ -amilase. Kuersetin sebagai penghambat enzim  $\alpha$ -amilase memiliki aktivitas penghambatan tertinggi pada 12,50 mM, tetapi turunan eugenol **1** dan **3** juga dapat digunakan sebagai penghambat  $\alpha$ -amilase pada 10,00 mM. Turunan eugenol **2** juga dapat digunakan sebagai penghambat  $\alpha$ -amilase, tetapi pada konsentrasi yang sama dengan kuersetin, 12,50 mM. Hasil uji inhibisi ini sesuai dengan penelitian oleh Lu dkk. bahwa ikatan halogen yang lebih kuat menunjukkan interaksi pengikatan target obat yang lebih kuat juga, dimana kecenderungan senyawa terhalogenasi kekuatan ikatan halogen terhadap kompleks protein sebagai berikut  $I > Br > Cl$  [11]. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah gugus hidroksil pada cincin benzen berperan penting dalam aktivitas senyawa fenolik dan penggantian gugus hidroksil oleh gugus metoksi dapat menurunkan aktivitas senyawa [17].

#### 4. Kesimpulan

Turunan eugenol 1-4 disintesis melalui reaksi adisi Markovnikov yaitu hidrobrominasi dan hidroklorinasi dalam kondisi bebas pelarut organik yang dimediasi oleh silika gel 60 terbentuk dengan hasil yang baik. Turunan eugenol 1 dan 3 memberikan aktivitas penghambatan terbaik pada 10 mM dengan persentase penghambatan masing-masing 99,90 dan 99,38%, sedangkan turunan eugenol 2 memberikan penghambatan 99,94% pada konsentrasi 12,5 mM. Oleh karena itu, turunan eugenol 1, 2, dan 3 berpotensi sebagai senyawa hipoglikemik melalui penghambatan  $\alpha$ -amilase.

#### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada atas bantuan dana yang diberikan dan PT. Indesso Niagatama yang telah menyediakan bahan utama eugenol dan metileugenol yang digunakan dalam penelitian ini.

#### Daftar Pustaka

- [1] Bi, X., Lim, J., and Henry, C.J., 2017, "Spices in the management of diabetes mellitus", *Food Chem.*, vol. 217, pp. 281-293.
- [2] IDF Diabetes Atlas, (2019) (9th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. [Online]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [3] Mardianis, Y., Anwar, C., and Haryadi, W., 2017, "Synthesis of Curcumin Analogues Monoketone from Cinnamaldehyde and Their Inhibition Assay Against Alpha-Glucosidase Enzyme", *Mat. Sci. For.*, vol. 901, pp. 110-117.
- [4] Sun, L., Warren, F.J., dan Gidley, M.J., 2019, "Natural products for glycaemic control: Polyphenols as inhibitors of alpha-amylase", *Trends Food Sci. Tech.*, vol. 91, pp. 262-273.
- [5] Fujisawa, T., Ikegami, H., Inoue, K., Kawabata, Y., dan Ogihara, T., 2005, "Effect of two  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, voglibose and acarbose, on postprandial hyperglycemia correlates with subjective abdominal symptoms", *Metab. Clin. Exp.*, vol. 54, pp. 387-390.
- [6] Etxeberria, U., Laura, A., Garza, D., Campión, J., Martínez, J. A., Milagro, F. I., 2012, "Antidiabetic effects of natural plant extracts via inhibition of carbohydrate hydrolysis enzymes with emphasis on pancreatic alpha amylase", *Expert Opin. Ther. Targets.*, vol. 16, no. 3, pp. 269-297.
- [7] Oboh, G., Akinbola, I.A., Ademosun, A.O., Sanni, D.M., Odubanjo, O.V., Olasehinde, T.A., and Oyeleye, S., 2015, "Essential oil from clove bud (*Eugenia aromatica* Kuntze) inhibit key enzymes relevant to the management of type-2 diabetes and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rats pancreas in vitro", *J. Oleo. Sci.*, vol. 64, no. 7, pp. 775-782.
- [8] Mnafigui, K., Kaanich, F., Derbali, A., Hamden, K., Derbali, F., Slama, S., Allouche, N., and Elfeki, A., 2013, "Inhibition of key enzymes related to diabetes and hypertension by eugenol in vitro and in alloxan-induced diabetic rats", *Arch. Physiol. Biochem.*, pp. 1-9.
- [9] Guzmán, D., Ramis, X., Fernandez-Francos, X., Flor, S.D., and Serra, A., 2017, "New bio-based materials obtained by thiol-ene/thiol-epoxy dual curing click procedures from eugenol derivatives", *Eur. Poly. J.*, pp. 530-544.
- [10] Suryanto, E., dan Anwar, C., 2008, "Sintesis antioksidan 4,6-dialil-2metoksifenol dari alil eugenol melalui penataan ulang Claisen", *Chem. Prog.* Vol. 1, no. 1, pp. 1-8.
- [11] Lu, Y., Liu, Y., Xu, Z., Li, H., Liu, H., dan Zhu, W., 2012, "Halogen bonding for rational drug design and new drug discovery", *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 7, no. 5, pp. 375-383.
- [12] Rendine, S., Pieraccini, S., Forni, A., dan Sironi, M., 2011, "Halogen bonding ligand-receptor systems in the framework of classical force fields" *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13, 19508-19516.
- [13] Tanemura, K., 2018, "Silica gel-mediated hydrohalogenation of unactivated alkenes using hydrohalogenic acids under organic solvent-free conditions", *Tetrahedron Lett.*, vol. 59, pp. 4293-4298.

- [14] Xiao, Z., Storms, R., and Tsang, A., 2006, "A quantitative starch-iodine method for measuring alpha-amylase and glucoamylase activities". *Anal. Biochem.*, vol. 362, pp. 146-148.
- [15] Kropp, P.J., Daus, K.A., Tubergen, M.W., Kepler, K.D., Wilson, V.P., Craig, S.L., Bailargeon, M.M., and Breton, G.W., 1993, "Surface-mediated reactions: Hydrohalogenation of alkenes", *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 115, pp. 3071-3079.
- [16] Sanseverino, A.M., de Mattos, M.C.S., and Kover, W.B., 2000, "Surface-mediated chemospecific hydrobromination of limonene: stereoselective transformation of the enantiomers of limonene into  $\alpha$ -terpinyl bromide". *J.Chem.Research*. pp. 346-347.
- [17] Gonçalves, S., dan Romano, A., 2017, "Inhibitory properties of phenolic compounds against enzymes linked with human diseases", *InTech*, pp. 99-118.