

SINTESIS SENYAWA 4 FORMIL 2 METOKSIFENIL 3,4,5 TRIHIDROKSIBENZOAT MELALUI PEMANASAN

M. Kuswandi¹⁾, Dwi Krismiyati^{*2)}, dan Broto Santoso^{*3)}

¹Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta
email: kuswanditirtodiharjo@yahoo.com

^{*}Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jawa Tengah Indonesia

²email: dwikris426@gmail.com

³email: Broto.Santoso@ums.ac.id

Abstract

Gallic acid and vanillin are medicines that have anticancer potency of synergism, if both of them were reacted in order to get new compound and to have a better activity. Its docking study expressed a better value than native ligand of receptor. The result is expected to have a positive correlation with biological activity. Synthesis of gallic derivatives had been done from gallic acid and vanillin by reacting sodium vanillate with gallic acid at 40°C. The product was tested by chromatography analyzes, melting point tester and its IR spectrum using FTIR. The white powder yield obtained was 26.88%. Its chromatogram showed the formation of a new compound at Rf 0.5. The test results showed its IR spectrum of ester group at wavelength number of 1280 to 1188 cm⁻¹. It can be concluded that synthesis of gallic or 4-formyl-2-methoxyphenyl-3,4,5-trihydroxybenzoic acid apparently success by heating at 40°C.

Keywords: gallic acid, synthesis, vanillate, thin layer chromatography

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan angka kematian utama diseluruh dunia. Laporan Badan Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2012 sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker, sedangkan pada tahun 2014 di Indonesia terdapat 48 ribu kasus kematian yang disebabkan oleh kanker. Penyebabnya salah satunya adalah karena belum ditemukannya obat kanker yang dapat menyembuhkannya secara tuntas dan bekerja secara selektif terhadap sel kanker, sehingga perlu dikembangkan obat antikanker yang mempunyai efek terapeutik baik. Asam galat dan vanilin mempunyai gugus fungsional berupa gugus hidroksil yang merupakan golongan fenolik dan adanya gugus asam karboksilat pada asam galat, dimana gugus tersebut dapat menghasilkan suatu senyawa atau turunan yang berpotensi untuk meningkatkan efek terapeutik dan menurunkan efek samping (Kaur *et al.*, 2014).

Hasil kajian *docking* menggunakan PLANTSoleh Kuswandi (2015) dinyatakan bahwa energi ikatan antara ligan dengan

reseptor dari produk reaksi asam galat dengan vanilin didapatkan nilai -89,717 kkal/mol, dimana asam galat hanya -72,571 kkal/mol terhadap *Human Estrogen Receptor* (Protein target yang sangat berperan dalam pertumbuhan kanker). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa asam galat dan vanilin mempunyai gugus fungsional yang dapat direaksikan untuk mendapatkan senyawa baru yang berpotensi sebagai anti-kanker.

Berdasarkan uraian di atas penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan 4-formil-2-metoksifenil-3,4,5-trihidroksi-benzoat dari asam galat dan vanilat dengan rendemen yang tinggi.

2. KAJIAN LITERATUR

Gugus hidroksil yang terdapat di dalam asam galat dan karboksilat di dalam vanilin dapat menghasilkan banyak ester (Kaur *et al.*, 2014). Asam galat merupakan senyawa yang kurang reaktif karena strukturnya yang cenderung stabil, oleh karena itu perlu adanya modifikasi struktur asam galat. Belinda (2011) telah melakukan penelitian sintesis asam galat dengan gliserol

melalui reaksi esterifikasi dan menggunakan metode *microwaved* dimana perannya untuk mempercepat reaksi yang terjadi. Sintesis dengan menggunakan pemanasan pada suhu 60°C telah dilakukan Kumar(2008).

Hasil modifikasi yang dikerjakan Belinda (2011) diperoleh suatu senyawa ester. Sama halnya seperti yang dilakukan oleh Rastuti (2009) dengan bantuan pemanasan pada suhu 60° selama 25 menit, antara vanilin dengan verataldehid dalam kondisi basa NaOH dengan rendemen 87,7%

3. METODE PENELITIAN

Sintesis diawali dengan mereaksikan vanilin(0,7940 g; 5mmol) dan natrium bikarbonat (0,336 g; 4 mmol) pada suhu 40°C selama 25 menit. Larutan hasil tersebut ditambahkan dengan asam galat (1,307 g; 7,6 mmol) dan dikondisikan pada suhu 30°C dan 40°C selama 25 menit, setelah mendapatkan endapan. Endapan disaring dan dikeringkan didalam desikator.

Uji kromatografi Lapis Tipis (KLT) produk hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan silika gel 60 F254 dengan fase gerak kloroform:n-heksan (9:1 v/v) dan kloroform:n-heksan:etil asetat (7:2:1 v/v/v). . Senyawa hasil sintesis diuji titik lebur dan Uji elusidasi struktur dilakukan dengan menggunakan FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) dengan metode pelet KBr.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Reaksi pembentukan natrium vanilat

Reaksi dari vanilin dengan natrium bikarbonat menghasilkan vanilat yang diduga mengandung 76 mg dalam 40 mL pelarut. Pembentukan natrium vanilat dimaksudkan untuk mengubah gugus OH vanilin, hal ini penting karena jika tidak dilakukan maka keberadaan gugus OH yang bersifat asam diduga dapat mengganggu tahap-tahap reaksi selanjutnya, khususnya dalam hal reaksi yang melibatkan basa atau nukleofil (Jumina *et al.*, 2001).

Rendemen hasil sintesis (Tabel 1) memperlihatkan bahwa rendemen tanpa memperhatikan tingkat kemurniannya diperoleh nilai pada suhu 40°C lebih tinggi dibandingkan dengan suhu 30°C. Apabila dilihat dari hasil Rastuti *etal.* (2001) maka dapat diduga suhu 60°C benar akan diperoleh rendemen yang tertinggi walaupun dalam penelitian ini, sintesis produk pada kondisi yang sama tidak dilakukan.

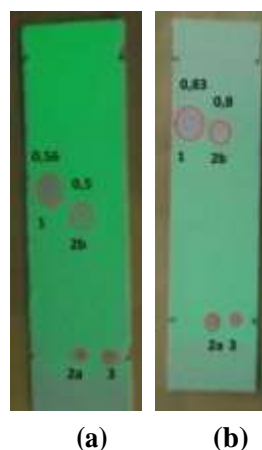
Tabel 1. Organoleptis, rendemen hasil sintesis asam galat dan Natrium vanilat.

Kondisi	Organoleptis	% Rendemen
Suhu 30°C	Serbuk Putih dan berbau wangi	4,358%
Suhu 40°C	Serbuk Putih dan Kecoklatan dan berbau wangi	26,88%

Kumar *etal.* (2012), mengungkapkan bahwa organoleptis dari vanilin adalah serbuk berwarna putih, namun dari hasil pengamatan organoleptis pada suhu 40°C terdapat perbedaan yaitu warna produk berupa serbuk berwarna putih kecoklatan. Hal ini menandai masih belum sempurna reaksi yang berlangsung. Kondisi suhu reaksi pada 30°C membuktikan bahwa reaksi ini memerlukan bantuan energi eksternal (panas) untuk membantu kecepatan reaksi.

Penetapan kemurnian senyawa target

Uji KLT secara kualitatif yaitu dengan cara membandingkan nilai Rf masing-masing spot yang terbentuk pada plat KLT.



Gambar 1. Profil kromatogram KLT produk sintesis (40oC) menggunakan lempeng KLT silika GF²⁵⁴ dengan fase gerak (a) kloroform:n-

heksan(9:1); (b) kloroform:n-heksan:etilasetat (7:2:1) dimana 1:baku vanilin,2:produk dan3:asam galat.

Gambar 1 menunjukkan hasil pemeriksaan KLT dalam fase diam silika gel 254 (KLT a dan b) diketahui bahwa terdapat 2 spot pada senyawa target. Salah satu spot memiliki Rf sama dengan spot vanilin sebesar 0,5 (KLT a) dan 0,8 (KLT b), oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa senyawa tersebut adalah senyawa vanilin sisa reaksi.

Bercak asam galat dan yang sejenis pada pemisahan produk berada tetap pada poin awal penotolan. Hal ini membuktikan bahwa asam galat terikat kuat dengan silika.

Uji titik lebur

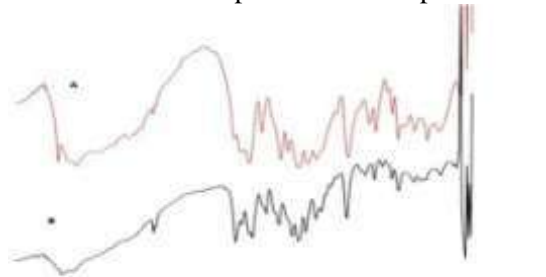
Keberhasilan terbentuknya senyawa baru dapat dilihat dari rentang antara titik lebur produk dan dapat dibandingkan dengan nilai titik lebur dari masing-masing *starting material* (Tabel 2). Jika senyawa mengandung banyak pengotor didalamnya maka semakin rendah nilai titik leburnya. Titik lebur suatu senyawa akan meningkat apabila berat molekulnya meningkat, dan titik didih suatu senyawa akan meningkat jika ukuran molekulnya juga meningkat

Tabel 2.Perbandingan titik lebur asam galat, vanilin dan produk (40°C)

Senyawa	Range (°C)
Asam Galat	250
Senyawa Target	171-191
Vanilin	80-81

Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil uji titik lebur produk sintesis belum murni. Senyawa dikatakan murni apabila memiliki rentang titik lebur $\leq 2^{\circ}\text{C}$ (Ritmaleni& Nurcahyani, 2006). Sedangkan senyawa produk sintesis memiliki rentang yang lebar yaitu $\geq 2^{\circ}\text{C}$. Hal ini terjadi karena produk sintesis belum

dilakukan proses pemurnian



Gambar.2. Perbandingan profil spektra IR produk (b) dan asam galat(a).

Uji IR Senyawa Target

Hasil uji spektrokopi IR memperlihatkan pola puncak yang sedikit berbeda jika dibandingkan dengan spektra IR asam galat. Gugus fungsi yang menjadi penanda terbentuknya senyawa target adalah gugus ester, yaitu adanya serapan yang muncul pada 1280,15 dan 1188,15. Menurut Pavia*etal.* (2008) adanya serapan C-O ditandai dengan adanya dua serapan atau lebih dimana salah satunya lebih kuat dan lebih besar bila dibandingkan dengan yang lainnya. Serapan muncul dalam bilangan gelombang 1300 sampai 1000 cm^{-1} . Berdasarkan identifikasi tersebut, maka diketahui bahwa senyawa produk yang terbentuk merupakan senyawa ester.

5. SIMPULAN

Sintesis senyawa 4 formil-2-metoksifenil 3,4,5-trihidroksibenzoat dapat disintesis dengan rendemen terbesar pada suhu 40°C dengan rendemen 26,88 % dimana dapat dikatakan reaksi tidak berlangsung baik selama 25 menit pada suhu 30°C. Pembuktian bahwa reaksi memiliki korelasi antara suhu dan rendemen perlu dibuktikan dengan penelitian pada suhu di atas 60°C.

6. REFERENSI

Belinda P., 2011, Studi Reaksi Esterifikasi Antara Asam Galat Dan Gliserol Dengan Menggunakan Gelombang Mikro, *Skripsi*, FMIPA, Universitas Indonesia.
 Jumina., Siswanta D., dan Zulkarnain A., 2001,

- Sintesis dan Uji Aktivitas Biologis Turunan Antibiotik C-9154 dari vanilin, Yogyakarta, *Majalah Farmasi Indonesia* 12(2), 85-91.
- Kaur R., Kaur K., Gupta L., Dhir N. and Gaganpret, 2014. Synthesis and Biological Evaluation of Gallic acid Peptide Derivatives, Khalsa College of Pharmacy, Gurusar Sudhar, Ludhiana, Punjab, India, *International Journal Pharmacist*, 4:16-21.
- Kumar S. 2008, Rufigallol-based self-assembled supramolecular architectures, *International Journal of PharmTech Research*, 81(1) 113–128.
- Kuswandi M, 2015, Docking 4-formil-2-metoksifenil 3,4,5 trihidroksibenzoat, Yogyakarta, Belum dipublikasikan.
- Pavia, D.L., Lapman, G.M., Kriz, G.S., Dan Vyvyan, J.A., 2008, Introduction to Spectroscopy, 4th edition, Brooks Cole
- Rastuti U., Jumina., Matsjeh S., 2009, Sintesis 6-nitro verataldehid (3,4-dimetoksi-6-nitro benzaldehid) dari vanilin dengan HNO₃ dan campuran HNO₃-H₂SO₄, *International Journal of Pharma*, Vol.4, 62-72.
- Ritmaleni and Nurcahyani W., 2006, Sintesis 4-fenil-3,4-tetrahidro-indeno [2,1]-pirimidin-2-on (LR-1), *Majalah Farmasi Indonesia*, 17 (3), 149–155.
- Sarker, D.S., dan Nahar, L., 2009, Kimia untuk mahasiswa farmasi : Bahankimia organik, Alam dan Umum, Terjemah dari Chemistry For Pharmacy Students: General Organic and Natural Product Chemistry, oleh Wiley, John., and Ltd, Son., Pustaka Pelajar, Yogyakarta.