

Sintesis Senyawa Asetil Vanilat Sebagai Komponen Senyawa Analgesik

Compounds Synthesis Acetyl Vanilat As Analgesic Compound Components

Damayanti Iskandar^{*)}, Susy Yunita Prabawati

Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga

^{*)}Email: Damay.iskandar@gmail.com

ABSTRACT

Acetyl vanillate was synthesized to become an analgesic compound. Synthesis of acetyl vanillate was conducted in two stages. The first stage is oxidation of vanillin using Tollens reagent. The result of the oxidation was characterized by melting point and FTIR. The second stage, vanillic acid was acetylated using acetic anhydride under two conditions, that are acid and base using H_2SO_4 and NaOH 10%, respectively. Two different products from those processes were characterized using FTIR and $^1\text{H-NMR}$. The result of the melting point of vanillic acid test showed 204°C and the standard is 210°C . Vanillin was successfully oxidized, based on comparison of FTIR spectra between vanillin and its precursor that showed no functional group of C-H aldehyde at $2,700\text{-}2,800\text{ cm}^{-1}$. The characteristics of FTIR spectra under base conditions showed no absorption of functional group $-\text{OH}$ that substituted by an acetyl group. So that, the base catalyst indicated no product of the expected compound. The product under acidic conditions has the characteristic yellow crystals with a melting point of 130°C . Characteristics of FTIR showed no wide absorption at wave number 3400 cm^{-1} and evidenced by $^1\text{H-NMR}$ spectra. Shift peak at 2.342 ppm was an absorption of acetyl compounds. It was concluded that acetylation of acetyl vanillate compounds under acidic conditions to produce the expected product.

Keywords: vanillin, vanilic acid, acetylation

PENDAHULUAN

Masyarakat diseluruh belahan dunia tidak lepas dari rasa sakit seperti nyeri dan peradangan. Nyeri merupakan perasaan sensorik tidak menyenangkan yang diakibatkan oleh kerusakan jaringan yang terjadi dalam tubuh. Persentase penanganan nyeri di Indonesia menggunakan obat-obatan konvensional adalah 52,1%. Sedangkan persentase penanganan nyeri dengan obat tradisional adalah 74% (Breivik *et al.* 2006). Secara umum penanganan rasa nyeri telah dilakukan dengan memberi obat analgetik, berbagai obat analgetik konvensional telah banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia seperti aspirin, parasetamol, amoxilin dan sebagainya.

Dewasa ini, penelitian di bidang farmakologi mulai mengembangkan obat-obatan sintesis dari bahan alam yang juga memiliki fungsi sebagai obat analgesik. Asam asetil salisilat (aspirin) merupakan salah satu obat konvensional yang

sering digunakan untuk meredakan rasa nyeri. Akan tetapi, asam asetil salisilat memiliki efek yang merugikan antara lain menimbulkan iritasi lambung dan menyebabkan pendarahan, maka mulai dilakukan sintesis senyawa turunan salisilat yang relatif kurang toksik dan lebih aman digunakan (Asetya, 2010). Mukhrizal *et al.* (2013) juga telah melakukan sintesis senyawa metil 2-asetoksibenzoat dari minyak gandapura dan uji aktivitasnya sebagai senyawa analgesik. Pada penelitian tersebut, bahan dasar yang digunakan adalah minyak gandapura dan anhidrida asetat (2:1) dengan katalis yang digunakan adalah NaOH . Metode yang digunakan dalam sintesis senyawa metil 2-asetoksi benzoat adalah metode refluks rendemen yang diperoleh mencapai 80,928%. Senyawa produk berupa obat analgesik yang diperoleh diujikan terhadap mencit jantan galur sebagai hewan uji.

Pada penelitian ini, dilakukan sintesis senyawa turunan asam asetil salisilat dengan

bahan dasar vanilin yang merupakan senyawa yang banyak terdapat dalam tumbuhan vanilla. Penelitian ini dilakukan dalam dua tahapan. Tahap pertama yaitu oksidasi vanilin sehingga diperoleh senyawa asam vanilat, kemudian tahap kedua yaitu asetilasi asam vanilat sehingga diperoleh senyawa asetil vanilat. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Mukhrizal (2013), asetilasi terhadap gugus karboksilat dapat dilakukan dengan menggunakan katalis basa, sedangkan reaksi sintesis aspirin dalam skala laboratorium yang pernah dipraktikkan dilakukan menggunakan katalis asam. Berdasarkan hal tersebut, proses asetilasi asam vanilat pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan dua jenis katalis yaitu asam dan basa, kemudian dapat dilihat perbandingan senyawa yang diperoleh dari dua katalis tersebut.

Berdasarkan strukturnya, aspirin dan asetil vanilat merupakan senyawa yang memiliki gugus fungsi yang serupa. Mekanisme kerja aspirin dalam proses menekan rasa nyeri adalah dengan mengasetilasi gugus aktif serin dari enzim prostaglandin (Wilmana, 1995), sehingga pada penelitian ini, dilakukan reaksi antara anhidrida asam dengan asam vanilat untuk memperoleh gugus aktif asetil dalam senyawa asam vanilat. Penambahan gugus aktif tersebut memungkinkan asetil vanilat memiliki peranan yang sama seperti aspirin.

METODE

Alat dan Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian adalah larutan AgNO_3 , larutan NaOH , akuades, vanilin, asam sulfat pekat, kloroform (E-Merck), etanol (pa), anhidrida asetat (pa).

Oksidasi Vanilin

Larutan 3,377 g AgNO_3 (20 mmol) dicampurkan dengan larutan 0,9254 g NaOH (23 mmol), diaduk selama 5 menit. Endapan Ag_2O yang terbentuk disaring lalu dicuci akuades. Ag_2O yang telah disaring, ditambahkan 30 mL akuades. 3,9282 g (97 mmol) pellet NaOH dalam 10 mL akuades sambil diaduk kuat kemudian temperatur dinaikkan mencapai $58-65^\circ\text{C}$, 3,044 g vanilin (20 mmol) dimasukkan dan diaduk kuat selama lebih kurang 10 menit. Campuran didinginkan sesaat dan disaring, filtratnya diasamkan dengan asam sulfat pekat sampai terbentuk kristal asam vanilat yang tidak larut lagi. Kristal asam vanilat

yang terbentuk difiltrasi dan diekstraksi menggunakan etilasetat.

Asetilasi Asam Vanilat

Sintesis senyawa asetil vanilat dalam suasana basa, 1,5 g asam vanilat dilarutkan dalam 25 mL NaOH 10%, setelah larut ditambahkan 30 g es batu yang telah dihancurkan dilanjutkan dengan penambahan 4 mL anhidrida asetat kemudian di aduk kuat selama lebih kurang 20 menit. Hasil yang terbentuk di rekristalisasi menggunakan etanol dan air hangat (1:1) kemudian didinginkan pada suhu ruangan dan dikeringkan menggunakan gas N_2 .

Sintesis senyawa asetil vanilat dilakukan dalam suasana asam. 1,5 g asam vanilat dilarutkan dalam 10 mL anhidrida asetat dalam erlenmeyer 125 mL masukkan *magnetic stirer* kemudian tambahkan satu tetes asam sulfat 4,5 M ke dalam campuran reaksi, erlenmeyer ditutup dan diaduk selama satu jam. Pada akhir reaksi, erlenmeyer didinginkan di dalam wadah yang berisi air dingin selama 3-4 menit. Tambahkan campuran (air dingin 20 mL dan 15 g es) kedalam erlenmeyer. Erlenmeyer ditutup dan diaduk kuat. Proses pengadukan dan pendinginan dilanjutkan untuk menyebabkan kristalisasi. Produk disaring dengan *vacum filter* dan padatan dicuci dengan 35 mL air dingin. Rekristalisasi padatan dengan 95% etanol, kemudian dikeringkan menggunakan gas N_2 .

HASIL DAN PEMBAHASAN

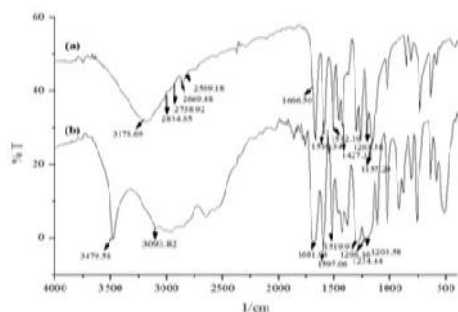
Hasil Reaksi Oksidasi Vanilin

Sintesis senyawa turunan aspirin dengan bahan dasar vanilin diawali dengan reaksi oksidasi gugus aldehyd menggunakan reagen Tollens (AgNO_3) (Sarker&Nahar, 2009). Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:

$$2\text{AgNO}_3 + 2\text{NaOH} \rightarrow \text{Ag}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} + 2\text{Na}^+ + 2\text{NO}_3^- \quad (1)$$

Endapan Ag_2O yang dihasilkan berwarna coklat kehitaman kemudian dicuci dengan aquades, selanjutnya direaksikan dengan vanilin dan NaOH berlebih untuk menghasilkan asam vanilat. Pembentukan asam vanilat terlihat ketika larutan yang awalnya berwarna coklat kehitaman berubah menjadi krem dan terbentuk endapan cermin di dinding gelas reaksi yang merupakan endapan Ag sebagai produk samping dari reaksi oksidasi. Analisis titik leleh asam vanilat yang diperoleh dibandingkan dengan senyawa prekursoranya yaitu vanilin, diperoleh titik leleh asam vanilat adalah 204°C dan vanilin adalah 80°C . Hasil FTIR produk dibandingkan dengan reaktan yang digunakan yaitu vanilin. perbandingan spektrum terlihat pada gambar 2:

0



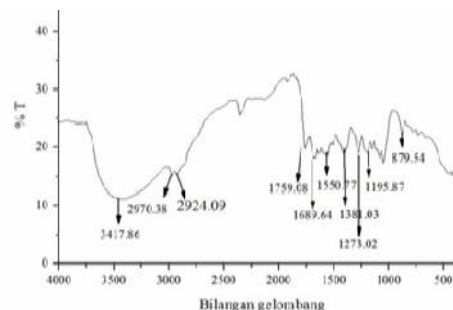
Gambar 2. Perbandingan spektrum FTIR senyawa produk dengan reaktannya, a. Spektrum FTIR dari senyawa reaktan, b. Spektrum FTIR dari senyawa produk

Perbedaan gugus fungsi antara vanilin dan asam vanilat pada bilangan gelombang 2738.92; 2669.48 cm^{-1} merupakan vibrasi C-H dari gugus aldehyd senyawa vanilin yang tidak terlihat pada spektrum senyawa asam vanilat, hal tersebut menandakan bahwa aldehyd dari vanilin telah teroksidasi. Selain itu, vibrasi C=O dari gugus aldehyd senyawa vanilin berada pada bilangan gelombang 1666.50 cm^{-1} sedangkan vibrasi C=O dari gugus asam karboksilat senyawa asam vanilat bergeser ke bilangan gelombang yang lebih besar yaitu 1681.93 cm^{-1} . Pergeseran bilangan gelombang tersebut disebabkan karena adanya efek induksi negatif gugus oksigen dari asam karboksilat, yang mengakibatkan elektron-elektron dari gugus karbonil seolah tertarik ke gugus oksigen sehingga frekuensi serapan senyawa C=O menjadi lebih tinggi dan berada pada bilangan gelombang yang lebih tinggi.

Hasil Sintesis Senyawa Asetil Vanilat

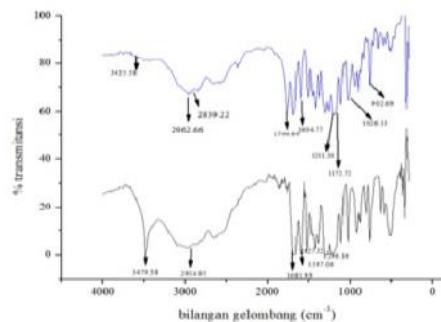
Sintesis senyawa asetil vanilat dilakukan menggunakan katalis asam dan basa diharapkan dapat membantu esterifikasi gugus hidroksi dari asam vanilat dengan anhidrida asetat. Produk yang diperoleh dari kedua katalis tersebut cairan berwarna coklat sebagai hasil asetilasi menggunakan katalis basa dan serbuk berwarna kuning sebagai produk asetilasi menggunakan katalis asam. Produk yang diperoleh dikarakterisasi menggunakan FTIR, spektrum

karakterisasi senyawa produk dalam suasana basa (Gambar 3)



Gambar 3. Spektrum FTIR senyawa produk dalam suasana basa.

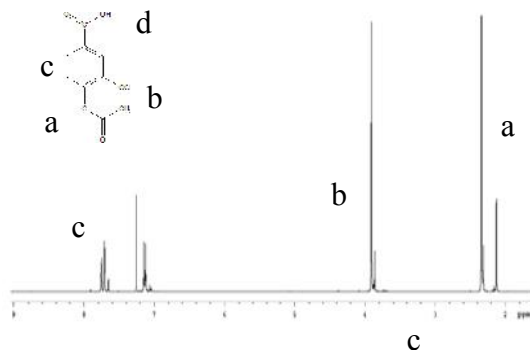
Berdasarkan hasil FTIR, terjadi serapan kuat dan lebar pada bilangan gelombang 3417.86 cm^{-1} memperlihatkan bahwa masih terdapat gugus hidroksi yang tidak tersubstitusi oleh senyawa asetil. Hal ini membuktikan bahwa anhidrida asetat yang ditambahkan ke dalam campuran garam vanilat tidak menyerang gugus hidroksi. Reaksi asam vanilat dan anhidrida asetat dalam suasana basa tidak membuktikan terbentuknya senyawa produk yang diharapkan. Spektrum asetilasi dalam suasana asam dibandingkan dengan spektrum dari senyawa reaktan.



Gambar 4. Spektra FTIR dari senyawa asam vanilat dan senyawaproduk. a. senyawa produk sintesis. b. senyawa asam vanilat.

Berdasarkan spektrum yang terdapat pada Gambar 4, Pada senyawa asetil vanilat, terdapat serapan kecil pada bilangan gelombang 3425.58 cm^{-1} . sedangkan pada senyawa asam vanilat

terdapat serapan tajam pada bilangan gelombang 3479.58 cm^{-1} yang merupakan bilangan gelombang dari -OH. Perbedaan tersebut mengindikasikan bahwa gugus hidroksi dari asam vanilat telah mengalami reaksi asetilasi dengan anhidrida asetat, hal tersebut membuktikan bahwa produk sintesis menghasilkan senyawa asetil vanilat. Identifikasi dilanjutkan dengan menggunakan spektroskopi $^1\text{H NMR}$, spektrum yang diperoleh disajikan pada Gambar 5:

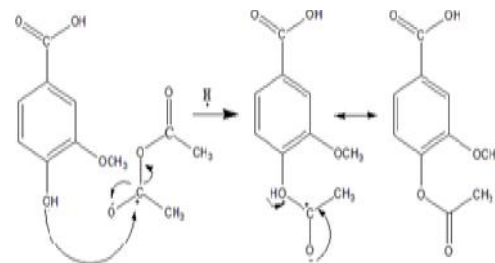


Gambar 5. Spektrum $^1\text{H NMR}$ dari senyawa hasil sintesis

Tabel 1. Identifikasi jumlah proton pada spektra $^1\text{H NMR}$

Puncak	Pergeseran kimia	Integrasi luas puncak	Kenampakan spektra	Identifikasi jumlah proton
A	2,342	28,36	Singlet	3 proton (CH_3) dari asetil
B	3,906	24,85	Singlet	3 proton dari metoksi
C	7,766-7,703	7,92 dan 8,16	Doublet	2 proton dari benzen
	7,258	5,60	Singlet	1 proton benzen

Berdasarkan hasil identifikasi $^1\text{H NMR}$, terlihat bahwa puncak ke 4 dari gugus karboksilat tidak terlihat pada spektrum, hal tersebut disebabkan oleh lingkungan proton dari asam karboksilat menyebabkan peak yang muncul dari senyawa tersebut menjadi sangat lebar dan menunjukkan intensitas yang sangat lemah. Lebar peak yang terbentuk mengakibatkan peak dari karboksilat hampir tidak terlihat pada pergeseran spektrum $^1\text{H NMR}$ (Pavia *et al.*, 2009), sehingga identifikasi senyawa karboksilat cukup dilakukan dengan spektroskopi FTIR. Mekanisme reaksi yang terjadi diprediksi sebagai reaksi SN_2 (Gambar 6).



Gambar 6: mekanisme reaksi asetilasi asam vanilat dalam suasana asam.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Vane dan Botting (2003), disimpulkan bahwa aspirin mampu menghambat rasa sakit dengan cara mengasetilasi gugus aktif dari enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin sebagai reseptor rasa nyeri dapat terhambat. Pada penelitian ini, vanilin memiliki gugus aktif berupa gugus aldehyd yang dapat mengalami reaksi oksidasi sehingga diperoleh senyawa asam karboksilat sebagai salah satu gugus aktif dari senyawa aspirin. Selain itu juga terdapat gugus hidroksi yang dapat mengalami reaksi asetilasi dengan senyawa anhidrida asam membentuk senyawa asetil vanilat. Gugus asetil yang disubstitusikan ke dalam senyawa asam vanilat merupakan gugus aktif dari senyawa asetil vanilat dan dapat mengasetilasi gugus aktif dari enzim siklooksigenase sehingga produksi hormon prostaglandin sebagai reseptor rasa nyeri dapat terhambat. Sintesis senyawa asetil vanilat diharapkan memiliki kemampuan yang sama dengan aspirin sebagai obat penghilang rasa nyeri.

KESIMPULAN

Sintesis senyawa asetil vanilat sebagai komponen senyawa analgesik dapat dilakukan dalam suasana asam dan dapat diprediksikan mekanisme reaksi yang terjadi adalah SN_2 (Substitusi Nukleofilik 2).

Ucapan Terima Kasih

Pada kesempatan ini kami mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta yang telah membantu memberikan sarana dan prasarana pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Asetya.D.M. 2010. *Sintesis Asam 2-(2'-klorobenzoiloksi)Benzoat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (Mus musculus)*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.Surabaya.halaman.3.
- Breifik.H., Cohen. Collet,B., Ventafrida,V. Cohen,R., Gallacher.2006.*Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life and Treatment*. European Journal of Pain.Vol.10.No.4. halaman:1.
- Mukhrizal. Matsjeh.S., Wijianto.B., 2013. *Sintesis Metil 2-Asetoksibenzoat dari Minyak Gandapura dan Uji Aktivitasnya sebagai Senyawa Analgesik*. Naskah Publikasi. Universitas Tanjung Pura. Pontianak.
- Pavia.D.L., Lampman.G.M., Kriz.G.S., Vyvyan.J.R. 2009. *Introduction to Spectroscopy*. Fourth Edition. USA. Pre Press PMG.158.
- Sarker.S.D and Nahar.L. 2009. *Kimia Untuk Mahasiswa Farmasi bahan kimia organik, alam dan umum*. Diterjemahkan oleh: Abdul Rohman, M.Si.,Apt. Celeban Timur,Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hlm: 137-138.
- Vane.J.r. and Botting.R.M. 2003. *The Mecanism of Action of Aspirin*. Thrombosis Research Journal. 110.255-258.
- Wilmana.P.F. 1995.*Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Non Steroid dan Obat Pirai*. Sulistiana G.Ganiswara.*Farmakologi dan Terapi*. Edisi keempat. Jakarta: GayaBaru.207-209.

