

PENGARUH pH PADA SINTESIS 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksifenol MELALUI REAKSI ADISI-ELIMINASI

M. Kuswandi^{1,*}, Nur Dwi Choirulisa², Broto Santoso^{2,#}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jawa Tengah Indonesia

Alamat Korespondensi: *email: Kuswanditirtodiharjo@yahoo.com; #email: Broto.Santoso@ums.ac.id

Abstrak: Modifikasi molekul obat telah banyak dilakukan dan ditujukan untuk meningkatkan aktivitas atau menurunkan efek sampingnya. Penelitian *in silico* 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksifenol diperoleh nilai aktivitas yang lebih baik dibandingkan parasetamol sehingga diduga memiliki potensi analgetik yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksifenol melalui reaksi *p*-aminofenol dengan vanillin dengan variasi pH awal. Kondisi pH terpilih ditandai dengan jumlah rendemen maksimal. Percobaan telah dilakukan dengan mereaksikan *p*-aminofenol dan vanillin dengan penambahan HCl 2 N untuk memperoleh kondisi awal pH 2, 3 dan 4 di atas penangas air dengan suhu 100°C terkendali selama 5 menit. Produk yang terbentuk didinginkan untuk mendapatkan kristal berwarna kuning. Hasil sintesis telah dilakukan uji kromatografi lapis tipis (KLT), titik lebur, kelarutan dan gugus fungsional dengan menggunakan *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR). Rendemen dan nilai Rf KLT produk pada pH 2, 3, 4 secara berurutan adalah 71% (0,50), 14% (0,42), dan 49% (0,56) dengan eluen kloroform : metanol (9:1). Kondisi pH terbaik untuk pembentukan produk adalah pH 2 dan produk larut dalam metanol. Spektrum FTIR produk memberikan informasi terbentuknya gugus imina (-C=N-) yang ditunjukkan adanya puncak pada bilangan gelombang 1651 cm⁻¹. Produk perlu dilakukan pemurnian dan uji NMR untuk meyakinkan struktur kimia produk.

Kata kunci: adisi-eliminasi, kondisi pH awal, 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksifenol, sintesis, FTIR

Abstract: Modification of the drug molecules have been done and is intended to increase its activity or decrease their side effects. *In silico* study of 4-[N-(4-hydroxyphenyl)carboximidoyl]-2-methoxyphenol showed its activity is better than paracetamol thus might have a better analgesic potency. This study aimed to obtain the compound 4-[N-(4-hydroxyphenyl)carboximidoyl]-2-methoxyphenol by reacting *p*-aminophenol and vanillin with initial pH variations. Selected pH conditions characterized by the number of maximum yield. Experiments have been carried out by reacting *p*-aminophenol and vanillin with the addition of 2 N HCl to obtain the initial conditions of pH 2, 3 and 4 over a controlled water bath at temperature of 100 °C for 5 minutes. The product was cooled to obtain yellow crystals. Synthesis results had been tested using thin layer chromatography (TLC) technique, melting point device, solubility tester and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) to know their functional groups. The yield of the product and their Rf value at pH 2, 3, 4 are 71% (0.50), 14% (0.42), and 49% (0.56) with chloroform:methanol (9:1) as mobile phase, respectively. The product is soluble in methanol and the best initial pH conditions of reaction is pH 2. The FTIR spectrum of products gave information that the imine group (-C=N-) has been formed which revealed their peak at wavelength number 1651 cm⁻¹. The product needs to be purified and tested using NMR to verify the chemical structure of the product.

Keywords: addition-elimination, initial pH conditions, 4-[N-(4-hydroxyphenyl) carboximidoyl]-2-methoxyphenol, synthesis, FTIR

PENDAHULUAN

Tingginya jumlah penderita nyeri dimasyarakat mendorong penggunaan obat analgetik banyak digunakan dipasaran, salah satunya adalah parasetamol, senyawa turunan *p*-aminofenol. Kajian kimia komputasi untuk melihat interaksi produk hasil reaksi antara *p*-aminofenol dan vanillin menunjukkan bahwa interaksi antara ligan dengan reseptor didapatkan nilai *binding affinity* sebesar -84,899 kkal/mol terhadap 6COX, sementara parasetamol diketahui memiliki nilai sebesar -67,455 kkal/mol (Kuswandi, 2015). Hasil ini menunjukkan dugaan

bahwa senyawa target akan memiliki efek analgetik yang lebih baik dari parasetamol.

Penelitian untuk meningkatkan aktivitas maupun menurunkan efek samping parasetamol telah banyak dilakukan. Salah satunya adalah senyawa [1,3-bis-(4-hidroksifenil)urea]. Senyawa hasil sintesis antara *p*-aminofenol dengan urea yang diketahui memiliki efek analgetik lebih baik dari parasetamol (Purnomo, 2012).

Sintesis senyawa *p*-aminofenol (amina) dengan vanillin (aldehid) akan menghasilkan suatu senyawa imina yang diketahui memiliki efek analgetik dan antiinflamasi (Rana *et al.*, 2012). Kuswandi *et al.*

(2016) telah berhasil mensintesis senyawa 7-ACA dengan vanilin dalam suasana asam dan menghasilkan suatu senyawa imina. Pembentukan suatu imina (Shiff Base) dilakukan melalui reaksi adisi-eliminasi dalam suasana asam (Fessenden & Fessenden, 1982).

Susilowati & Handayani (2006) menyatakan bahwa rendemen hasil sintesis imina dapat meningkat pada kondisi pH 3-4. Reaksi antara *p*-aminofenol dengan vanilin akan menghasilkan senyawa 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksi-fenol (Gambar 1) melalui reaksi adisi-eliminasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan senyawa target dan mengetahui pH awal terbaik yang dapat menghasilkan rendemen tertinggi.

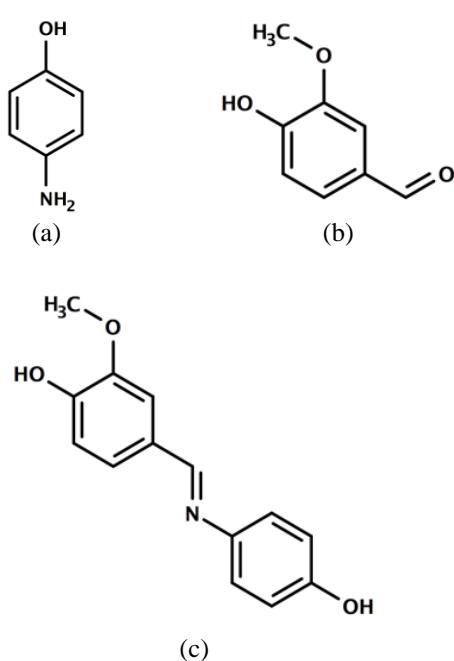
BAHAN DAN METODE

Sintesis produk dilakukan dengan cara mereaksikan *p*-aminofenol (0,4 mmol; 43,6 mg) dalam pelarut benzen:etanol (1:1) dengan vanilin (0,4 mmol; 60,7 mg) dalam benzen ditambahkan HCl 2 N hingga didapatkan variasi pH awal 2, 3 dan 4. Larutan dipanaskan di atas penangas air dengan suhu 100°C terkendali selama 5 menit, setelah itu didinginkan dalam campuran es dan garam selama 30 menit

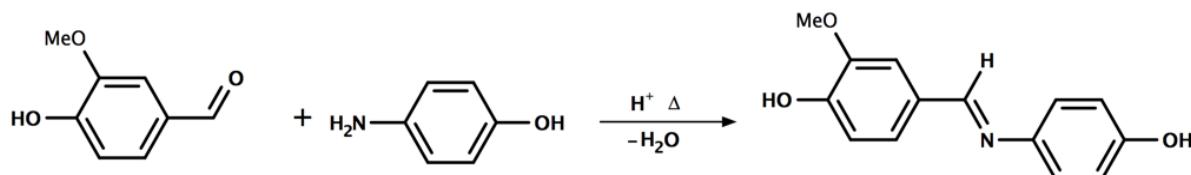
endapan yang terbentuk disaring dengan corong Buchner dan dikeringkan dalam eksikator. Uji kromatografi Lapis Tipis (KLT) produk hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan silika gel 60 F₂₅₄ dengan fase gerak kloroform:metanol (9:1 v/v), kemudian diuji titik lebur dan kelarutannya dalam berbagai pelarut, heksan, etil asetat, metanol, kloroform, dan akuades. Uji elusidas struktur dilakukan dengan menggunakan FTIR.

Alat dan Bahan

Beberapa alat yang telah digunakan dalam penelitian diantaranya adalah alat-alat gelas (Pyrex), neraca analitik (OHAUS), Vortex (Barnstead Thermolyne), thermostat magnetic stirrer (Thermo Scientific Cimarec), TLC chamber (Pyrex), lampu UV 254-366 nm portabel (Viber Laurmat), mikro pipet (Scocorex), alat uji titik lebur (Electro Thermal IA-9100), dan FTIR (PRESTIGE-21 Shimadzu). Bahan yang digunakan adalah *p*-aminofenol (Sigma Aldrich, p.a), vanillin, benzen, etanol, kloroform, metanol, heksan, etilasetat (ketujuh bahan diproduksi Merck dengan kualitas p.a.), lempeng silika gel 60 GF₂₅₄ dan KBr (FMIPA-UGM).



Gambar 1. Struktur kimia (a) *p*-aminofenol, (b) vanillin dan (c) 4-[N-(4-hidroksifenil) karboksimidoil]-2-metoksifenol



Gambar 2. Persamaan reaksi antara vanilin dan p-aminofenol menghasilkan 4-[N-(4-hidroksifenil) karboksimidoil]-2-metoksi-fenol)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Reaksi antara p-aminofenol dan vanillin

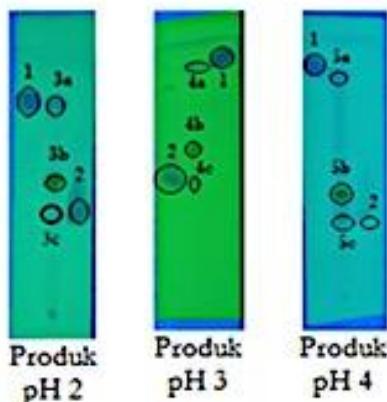
Sintesis *p*-aminofenol dengan vanillin pada pH 2, 3 dan 4 dilakukan dengan menggunakan benzen dan etanol sebagai pelarut. Perbedaan pH terjadi di awal kondisi sesaat sebelum sintesis senyawa target. Variasi ini berpengaruh pada perbedaan organoleptis, rendemen dan nilai titik lebur. Tabel 1 memperlihatkan hasil sintesis pada pH 2, 3 dan 4 secara organoleptis beserta persentase rendemen produk yang diperoleh. Warna yang produk hasil sintesis ini dimungkinkan terjadi karena adanya penambahan gugus kromofor dan auksochrom yang mengakibatkan pergeseran pita absorpsi menuju panjang gelombang yang lebih besar (Gandjar & Rohman, 2007).

Hasil sintesis tidak dilakukan pemurnian secara tersendiri sehingga masih didapat produk samping

seperti terlihat pada Gambar 3. Produk pada pH 2 menghasilkan rendemen yang paling tinggi yaitu sebesar 71%. Hasil uji titik lebur menunjukkan produk hasil sintesis pH 2, 3, dan 4 secara berurutan adalah 221,7-222,5°C; 221,9-225,3°C; 190,2-192,8°C. Ketiga hasil tersebut memiliki rentang titik lebur yang berbeda dari starting material yang digunakan yaitu vanillin memiliki rentang titik lebur 80-82°C (Weller, 2009) dan *p*-aminofenol memiliki rentang titik lebur antara 187-189°C (DepKes RI, 1995). Produk pH 3 dan 4 masih menunjukkan rentang titik lebur lebih dari 2°C yang menunjukkan bahwa pada produk hasil sintesis pH 3 dan 4 masih terdapat banyak produk samping, karena senyawa dikatakan murni apabila rentang titik lebur yang didapat adalah 1-2°C (Ritmaleni & Nurcahyani, 2006).

Tabel 1. Organoleptis & rendemen hasil sintesis antara *p*-aminofenol dan vanillin

Kondisi	Organoleptis	% Rendemen
pH 2	Serbuk; Kuning cerah; Berbau wangi	71%
pH 3	Serbuk; Jingga; Berbau wangi	14%
pH 4	Serbuk; Kuning, jingga, dan putih; Berbau wangi	49%



Keterangan:

1. Vanillin : nilai R_f 0,8
2. P-aminofenol : nilai R_f 0,38
3. Produk hasil sintesis pH 2
 R_f 3a : 0,8; R_f 3b : 0,5; R_f 3c : 0,38
4. Produk hasil sintesis pH 3
 R_f 4a : 0,88; R_f 4b : 0,42; R_f 4c : 0,32
5. Produk hasil sintesis pH 4
 R_f 5a : 0,88; R_f 5b : 0,56; R_f 5c : 0,42

Gambar 3. Kromatogram KLT produk hasil reaksi antara *p*-aminofenol dengan vanillin

Tabel 2. Data spektra IR (cm^{-1}) produk hasil sintesis, vanillin dan *p*-aminofenol

Senyawa	Bilangan gelombang Gugus Fungsional (cm^{-1})					
	-C=N-	C-O	-OH	R-CO-H	-NH ₂	Benzen (tri-1,2,4)
p-aminofenol		1095	3024		3340	
Vanillin		1300	3021	2864		
Produk pH 2	1651	1033; 1134	3078			1897
Produk pH 3	1651	1026; 1134	3070			1890
Produk pH 4		1026; 1126	3016			1890

Hasil Kromatografi Lapis Tipis

Salah satu metode yang digunakan untuk melihat kemurnian hasil sintesis adalah KLT (Kromatografi Lapis Tipis). Uji KLT produk hasil sintesis dilakukan dengan menggunakan fase diam silika gel 60 GF₂₅₄ dengan fase gerak kloroform:metanol (9:1) (Gambar 3). Hasil uji KLT pada masing-masing produk memiliki bercak dengan nilai R_f yang berbeda dari starting material. Hal ini menandakan bahwa pada produk akhir diduga terdapat senyawa baru.

Produk pH 2 terdapat bercak berbeda (R_f 0,5) dengan starting material, vanilin (R_f 0,8) dan *p*-aminofenol (R_f 0,38), produk pH 3 (R_f 0,42) dan pH 4 (R_f 0,56). Kromatogram KLT menunjukkan adanya bercak dengan nilai R_f yang sama dengan keduanya. Kondisi ini mengindikasikan masih adanya starting material yang tidak habis bereaksi selama proses sintesis berlangsung. Hasil uji kelarutan yang dilakukan menunjukkan senyawa hasil sintesis mudah larut dalam metanol dan sangat sukar larut dalam pelarut heksan, etil asetat, kloroform dan akuades.

Ketiga produk reaksi telah diuji pula menggunakan KCKT, didapati waktu retensi puncak kromatogram yang mirip dengan kadar relatif yang besar (lebih dari 90%). Waktu retensi (menit) dan kadar relatif produk pH 2, 3 dan 4 secara berurutan adalah 2,667 (98,4%), 2,605 (91,1%) dan 2,622 (90,7%). Puncak *p*-aminofenol dan vanilin memiliki waktu retensi (menit) berturut-turut adalah 2,737 dan 2,542.

Hasil Uji FTIR

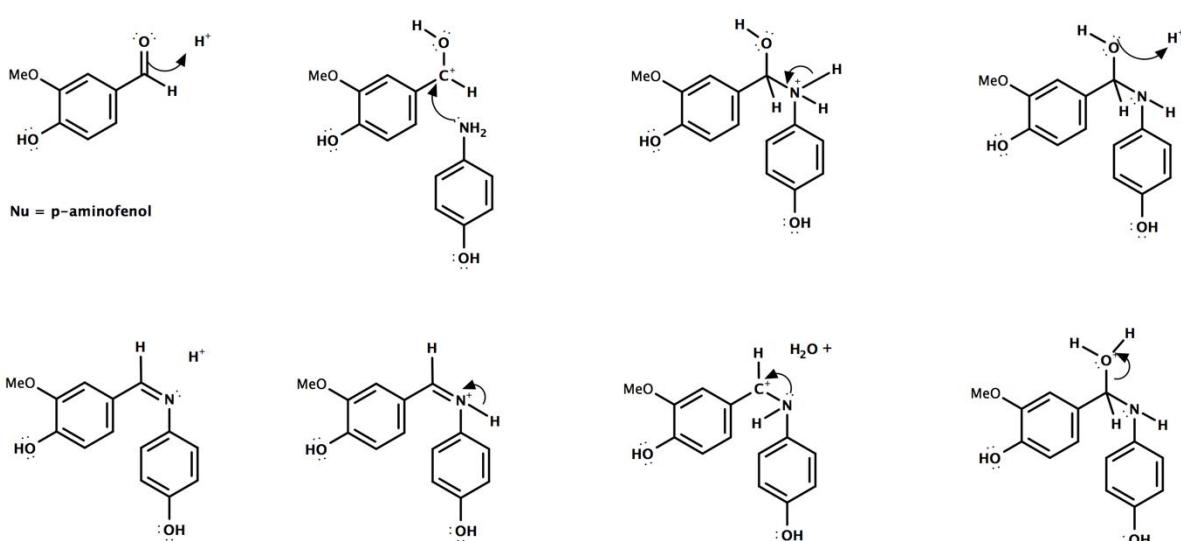
Uji FTIR dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang terdapat pada senyawa hasil sintesis pH

2, 3 dan 4. Reaksi adisi-eliminasi merupakan mekanisme reaksi dalam sintesis senyawa 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksifenol, dalam reaksi tersebut vanilin merupakan penyumbang gugus aldehid (karbonil) dan *p*-aminofenol merupakan penyumbang gugus amina (nukleofilik). Gugus fungsi yang menjadi penanda terbentuknya senyawa target adalah adanya gugus imina (-C=N-) pada produk dan hilangnya gugus amin (-NH₂) dan aldehid (-CH=O) yang didapat pada starting material. Hasil reaksi dapat dilihat melalui spektrum yang didapat (Tabel 2).

Data spektra FTIR memperlihatkan bahwa gugus fungsi imina (-C=N-) hanya terbentuk pada sintesis dengan kondisi pH 2 dan pH 3 yang ditandai dengan adanya peak dengan bilangan gelombang 1651 cm⁻¹, tidak munculnya peak pada bilangan gelombang 2864 cm⁻¹ yang merupakan gugus fungsi aldehid (R-CO-H) pada vanilin dan peak pada bilangan gelombang 3340 cm⁻¹ yang merupakan gugus fungsi amina (-NH₂) pada *p*-aminofenol memperkuat dugaan terbentuknya senyawa target yang diinginkan. Hal ini sama seperti dengan hasil sintesis senyawa imina yang pernah dilakukan Fasina & Dada (2013) dan Namli & Turhan (2006). Gugus fungsi imina tersebut muncul pada bilangan gelombang 1635 cm⁻¹.

KESIMPULAN

Sintesis senyawa *p*-aminofenol dan vanilin menghasilkan senyawa 4-[N-(4-hidroksifenil)karboksimidoil]-2-metoksi-fenol. Kondisi sintesis pada pH 2 awal sintesis merupakan kondisi terbaik yang menghasilkan rendemen yang paling banyak yaitu 71%.



Gambar 4. Mekanisme reaksi adisi-eliminasi antara vanilin dan *p*-aminofenol

DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia* Edisi Ketiga. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Fasina T.M., & Dada R. O. (2013). Substituent effect on electronic absorption and biological properties of Schiff bases derived from aniline, *Jurnal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(10): 177-181.
- Fessenden R.J. & Fessenden J.S. (1982). *Kimia Organik* Edisi ketiga. diterjemahkan oleh Pudjaatmaka A.H. Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Gandjar I.G. & Rahman A. (2007). *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Namli H. & Turhan O. (2006). Background defining during the imine formation reaction in FT-IR liquid cell, *Spectrochimica Acta Part A*, 64: 93-100
- Kuswandi M., Santoso B., & Apriyani R, (2016). Pengaruh pH pada Sintesis Senyawa Derivat Imina dari 7-ACA (7-aminocephalosporonic acid) dengan Vanillin (4-Hydroxy-3-methoxybenzal- dehyde) melalui Reaksi Adisi Eliminasi, Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis. Jember: Universitas Jember.
- Kuswandi M. (2015). Desain Senyawa Analgetik Baru Hasil Penggabungan p-aminofenol dan vanilin dipublikasikan dalam Rapat Kerja Ikatan Apoteker Indonesia dan Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) "Enhancing Pharmacist Competence in Sustainable Health", di Hotel The Hills dan Istana Bung Hatta, 7-10 Mei 2015,Bukit Tinggi, Sumatera Barat, Indonesia.
- Purnomo H. (2012). *Mendesain Molekul Obat Sebagai Analgetik*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Rana K., Pandurangan A., Singh, N. & Tiwari K.A. (2012). A systemic Review of Shif Bases as an Analgesic, Anti-Inflamatory. *International Jurnal Current Pharmaceutical*, 4: 5-11.
- Ritmaleni & Nurcahyani W. (2006). Sintesis 4-fenil-3,4-tetrahidro-indeno [2,1]- pirimidin-2-on (LR-1), *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3): 149–155.
- Susilowati, S.S. & Handayani, S.N. (2006). Sintesis dan Uji Aktivitas Analgetika – Antiinflamasi Senyawa N-(4-t-Butilbenzoil)-p-aminofenol, *Molekul*, 1: 36-40.
- Weller, P. (2009). Vanillin. In: Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Quinn, M.E. (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (pp. 760- 761). Pharmaceutical Press, Washington.