



Synthesis of Acetyl Vanillic Compounds via Vanillin and Its Role as an Analgesic Compound Component

Sintesis Senyawa Asetil Vanilat melalui Vanilin dan Peranannya Sebagai Komponen Senyawa Analgesik

*Salman Salman¹⁾, Elvira Julia Ariyanto²⁾, Shafira Intan Anggraini³⁾,
Siti Nafisa⁴⁾, Welly Windar⁵⁾*

e-mail author: salman.kes@fikes.unsika.ac.id

Universitas Singaperbangsa Karawang

Jalan HS Ronggowaluyo, Telukjambe Timur, Karawang, Jawa Barat, Indonesia 41361

ABSTRACT

People in Indonesia are inseparable from pain such as pain. This pain disease is treated with analgesic drugs such as aspirin. Where in aspirin, the salicylate group is most widely used as an analgesic. Aspirin differs from other salicylic acid derivatives in that it has an acetyl group. It is this acetyl group that can inactivate cyclooxygenase, so this drug is called an NSAID. In the synthesis of acetyl vanillate from aspirin via vanillin, the aim is to obtain the synthesis of acetyl vanillic compounds. Vanillin oxidation was carried out using Tollens reagent (AgNO₃). The results of the FTIR spectrum showed that there were differences in acetyl vanillic and vanillic acid compounds. Synthesis of acetyl vanillic is carried out by oxidizing vanillin to produce vanillic acid which is then carried out by acetylation of vanillic acid to form acetyl vanillic compounds. The resulting compounds were characterized using the FTIR spectrum and compared to their identification using HNMR. Identification using FTIR is better than HNMR because the carboxylic acid group appears compared to HNMR. HNMR is covered with a large peak of carboxylic groups in the proton environment.

Keywords: Pain; Acetyl Vanillate; Vanillin; FTIR; HNMR.

ABSTRAK

Masyarakat di Indonesia tidak terlepas dari rasa sakit seperti nyeri. Penyakit nyeri inilah yang pada terapinya menggunakan obat - obatan analgesik seperti aspirin. Dimana pada aspirin, golongan salisilatnya paling banyak digunakan sebagai analgesik. Aspirin berbeda dengan turunan asam salisilat lainnya karena memiliki gugus asetil. Gugus asetil inilah yang nantinya mampu menginaktivasi siklooksigenase, sehingga obat ini disebut NSAID. Pada sintesis asetil vanilat dari aspirin melalui vanilin ini bertujuan untuk mendapatkan hasil sintesis senyawa asetil vanilat. Oksidasi vanilin dilakukan dengan menggunakan pereaksi Tollens (AgNO₃). Hasil spektrum FTIR menunjukkan adanya perbedaan senyawa asetil vanilat dan asam vanilat. Sintesis asetil vanilat dilakukan dengan oksidasi vanilin sehingga menghasilkan asam vanilat yang selanjutnya dilakukan asetilasi asam vanilat sehingga terbentuk senyawa asetil vanilat. Senyawa yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan spektrum FTIR dan dibandingkan identifikasinya menggunakan HNMR. Identifikasi menggunakan FTIR lebih baik daripada HNMR karena gugus karboksilat asamnya muncul dibandingkan dengan HNMR. HNMR tertutup peak yang besar dari gugus karboksilat dalam lingkungan protonnya.

Keywords: Nyeri; Asetil Vanilat; Vanilin; FTIR; HNMR.

PENDAHULUAN

Masyarakat di Indonesia tidak terlepas dari rasa sakit seperti nyeri. Secara umum nyeri diklasifikasikan menjadi dua yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Perawatan yang tidak tepat akan menyebabkan nyeri akut menjadi nyeri kronis. Sejauh ini prevalensi nyeri kronis diperkirakan sekitar 55% sedangkan nyeri akut mencapai 42%, dengan insidensi 17% pada pria dan 25% pada wanita menurut data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2019. Prevalensi nyeri berdasarkan risekdas 2020 yaitu sebanyak 12,7 juta orang atau sebesar 5% di Indonesia mengalami nyeri kanker, nyeri rematik sebesar 23,6 - 31,3%, dan *Low back pain* terdapat hingga 40% populasi dengan total prevalensi pada pria sebesar 18,2% dan pada wanita sebesar 13,6% (Tanjung, 2016).

Menurut Rahmadanita et al, 2019 menyatakan bahwa obat golongan salisilat yang paling banyak digunakan sebagai analgesik adalah aspirin (asam asetil salisilat). Aspirin berbeda dengan turunan asam salisilat lainnya karena memiliki gugus asetil. Gugus asetil inilah yang nantinya mampu menginaktivasi siklooksigenase, sehingga obat ini disebut NSAID karena daya hambatnya terhadap siklooksigenase bersifat ireversibel (Majeed et al., 2003). Dalam peranannya sebagai analgesik atau penahan rasa sakit, aspirin memiliki efek yang merugikan yaitu dapat menimbulkan iritasi lambung bahkan pendarahan (Wilmana & Sulistia, 2012). Oleh karena itu, dalam penulisan artikel ini senyawa turunan asam asetil salisilat atau aspirin akan disintesis karena memiliki kandungan yang lebih aman ketika digunakan bahkan kurang toksik terutama bagi penderita nyeri yang memiliki permasalahan terhadap lambung (Asetya, 2010). Dimana pada penulisan artikel ini, aspirin disintesis menjadi asetil vanilat dengan bahan dasar vanilin (Pearl, 1946). Penggunaan vanilin dalam sintesis asetil vanilat bertujuan untuk mendapatkan hasil sintesis senyawa asetil vanilat melalui oksidasi vanilin dan asetilasi asam vanilat. Selain itu penggunaan bahan dasar vanilin tersebut juga mengoptimalkan hasil sintesis asetil vanilat dari turunan asam asetil salisilat atau aspirin melalui gugus aktif dari aspirin (Kumiawan, 2005).

Salah satu tujuan modifikasi molekul obat yaitu untuk menurunkan toksisitas dan efek samping sehingga pada hasil penulisan artikel ini diharapkan produk hasil modifikasi turunan aspirin melalui

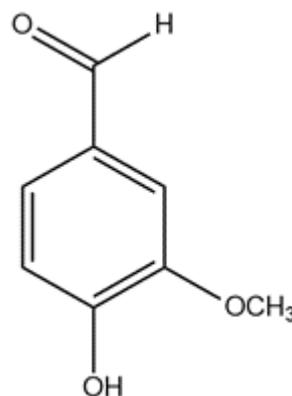
reaksi sintesis secara kimia memiliki aktivitas farmakologis yang lebih tinggi dengan toksisitas serta efek samping yang lebih rendah dibandingkan senyawa induknya (Cahyani, 2018; Najah, 2020).

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel review ini menggunakan metode studi literatur ilmiah. Data diperoleh secara *online* melalui *Google*, *Google Scholar* dan *Publish of Perish*. Pencarian sumber pustaka dilakukan dengan menggunakan kata kunci "Sintesis Aspirin", "Sintesis Asetil Vanilat" dan "Analgesik". Sumber yang digunakan dalam artikel *review* ini yaitu jurnal-jurnal nasional dan internasional, skripsi serta buku. Referensi yang sesuai ditelaah secara komprehensif lalu disajikan ke dalam bentuk *review* studi literatur ilmiah. Data yang diambil merupakan data mengenai mekanisme prosedur sintesis yang bersifat retrospektif dari 10 tahun terakhir (2010-2020). Adapun jumlah referensi yang digunakan yaitu sebanyak 20 referensi.

HASIL DAN DISKUSI

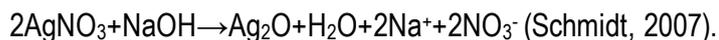
Vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida) banyak digunakan sebagai perantara kimia dalam pembuatan obat-obatan dan bahan kimia. (Fawzy et.al, 2016).



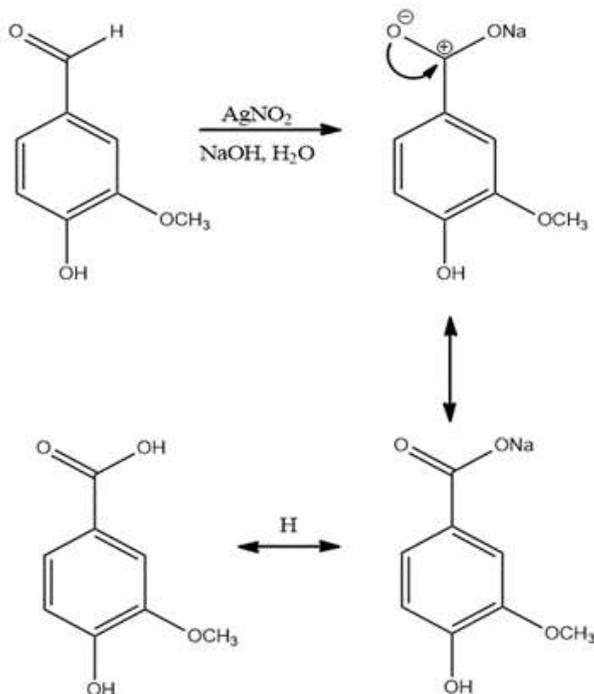
Gambar 1. Struktur Vanilin

Asam vanilat merupakan produk yang dihasilkan dari vanilin. Oksidasi lignin menjadi vanilin dapat menghasilkan asam vanilat yang disertai dengan proses degradasi yang tidak diinginkan sehingga digunakan reaksi oksidasi untuk mensintesis asam vanilat dari vanilin (Rautiainen et al, 2016). Suatu aldehida apabila dioksidasi akan berubah menjadi gugus asam karboksilat sehingga oksidasi vanilin akan

menghasilkan asam vanilat. Oksidasi vanilin dilakukan dengan menggunakan pereaksi Tollens (AgNO_3) (Sarker, 2009). Reaksi yang terjadi yaitu:



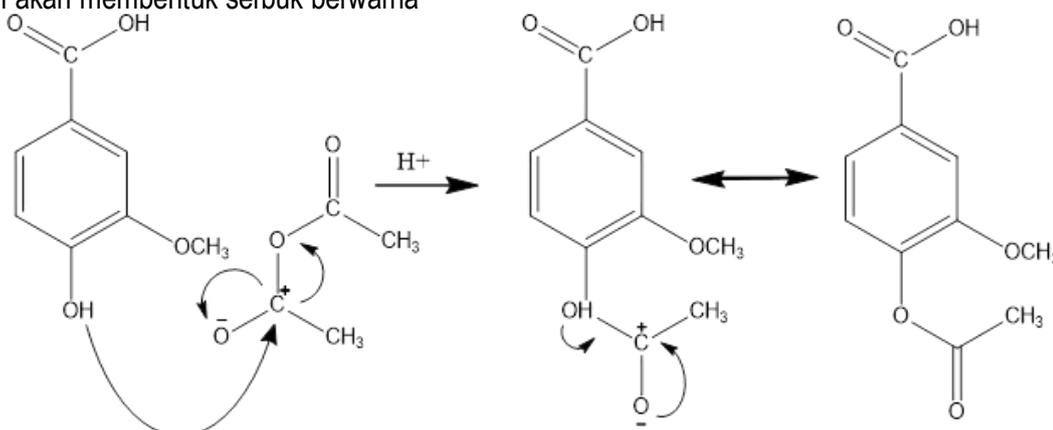
Endapan Ag_2O yang menghasilkan warna dicuci lalu direaksikan dengan vanilin dan NaOH sehingga menghasilkan asam vanilat.



Gambar 2. Mekanisme Reaksi Oksidasi Vanilin (Nurhayati, 2008)

Asam vanilat yang terbentuk kemudian dilanjutkan ke tahapan asetilasi asam vanilat sehingga dapat menghasilkan asetil vanilat. Asetilasi asam vanilat dilakukan menggunakan suatu katalis asam dan basa yang bertujuan untuk membantu proses esterifikasi gugus hidroksi dari asam vanilat dengan anhidrida asetat (Asetya, 2010). Perbedaan produk yang dihasilkan dari kedua katalis tersebut yaitu produk asetilasi dengan katalis asam akan membentuk serbuk berwarna

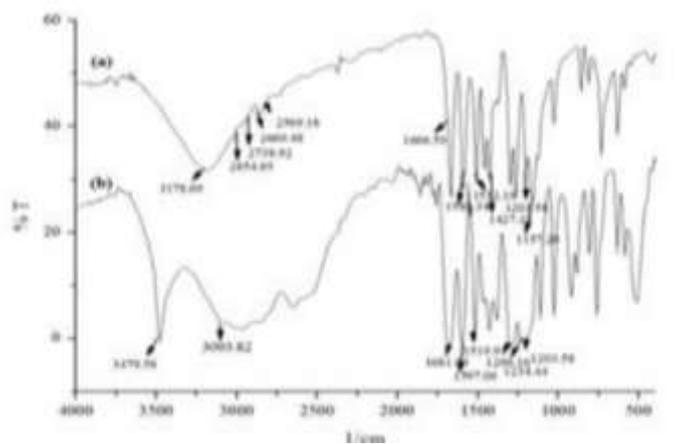
kuning, sedangkan pada penggunaan katalis basa akan membentuk cairan berwarna coklat. Hasil asetilasi asam vanilat dibandingkan dengan reaktannya dalam suasana asam. Sedangkan dalam suasana basa, reaksi asam vanilat dan anhidrida asetat tidak membuktikan terbentuknya senyawa produk yang diharapkan. Oleh karena itu, hanya asetilasi asam vanilat dalam suasana asam yang membentuk mekanisme reaksi (Sarker, 2009).



Gambar 3. Mekanisme reaksi asetilasi asam vanilat dalam suasana asam (Sarker, 2009)

Setelah dilakukan proses sintesis melalui oksidasi vanilin dan asetilasi asam vanilat, dilakukan karakterisasi menggunakan spektrum FTIR. Penggunaan spektrum FTIR pada sintesis asetil vanilat ini bertujuan untuk menganalisis gugus fungsi secara kualitatif dengan parameter panjang

gelombang (λ). Dimana panjang gelombang (λ) disini berperan untuk menampilkan vibrasi ikatan kimia yang digunakan sebagai penanda bahwa gugus fungsi yang ditampilkan pada spektrum sesuai dengan proses sintesis yang dilakukan.

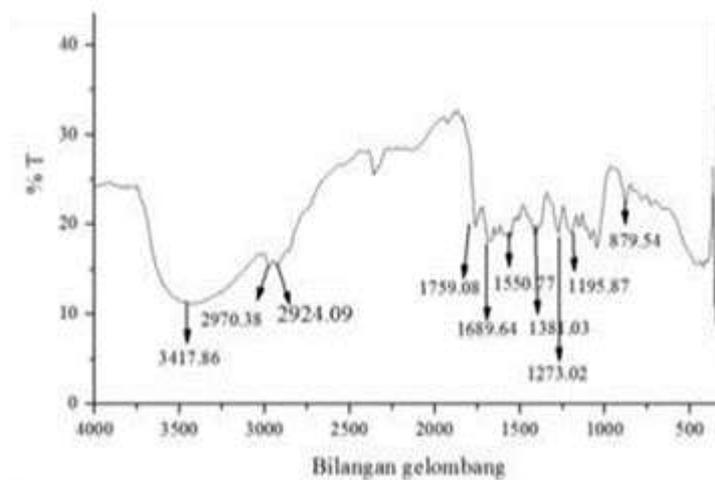


Gambar 4. Perbandingan spektrum FTIR pada senyawa vanilin (a) dan senyawa asam vanilat (b)

Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada spektrum diatas, terdapat beberapa perbedaan gugus fungsi antara vanilin dan asam vanilat. Terdapat vibrasi C-H dari gugus aldehyd senyawa vanilin yang tidak terlihat pada spektrum senyawa asam vanilat, terlihat pada bilangan gelombang 2738.92; 2669.48 cm^{-1} . Hal tersebut menandakan bahwa gugus aldehyd dari vanilin telah teroksidasi. Lalu terjadi vibrasi C=O dari gugus aldehyd senyawa vanilin yang terdapat pada gelombang 1666.50 cm^{-1} sedangkan C=O dari gugus asam alkanooat senyawa asam vanilat bergeser kebilangan

gelombang yang lebih besar 1681.93 cm^{-1} . Pergeseran ini disebabkan oleh efek induktif negatif dari gugus oksigen dari asam karboksilat, dimana elektron dari gugus karbonil tampak tertarik ke gugus oksigen sehingga meningkatkan frekuensi penyerapan senyawa C=O yang mengarah ke lebih tinggi pada bilangan gelombangnya.

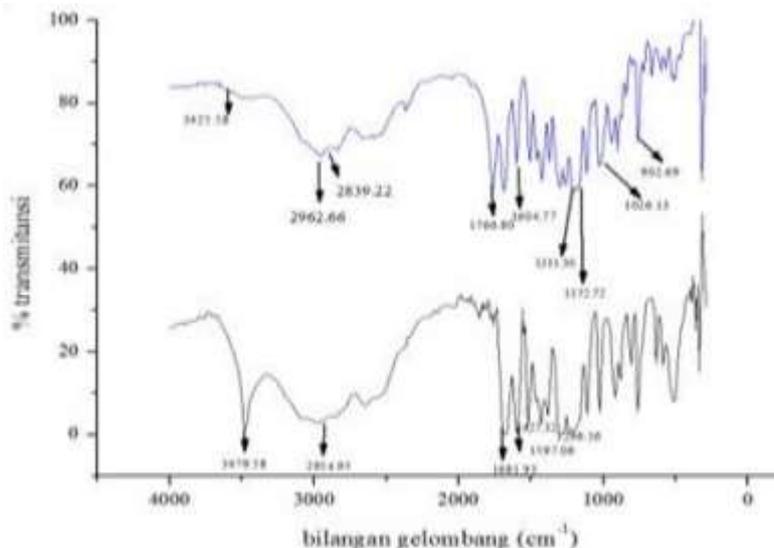
Kemudian karakterisasi dilanjutkan pada tahapan asetilasi asam vanilat pada senyawa produk dalam suasana asam dan basa dengan menggunakan spektrum FTIR pula.



Gambar 5. Spektrum FTIR senyawa asam vanilat dalam suasana basa (Fleming, 1980)

Hasil spektrum FTIR diatas, menunjukkan adanya gugus hidroksi yang tidak tersubstitusi oleh senyawa asetil yang ditandai dengan adanya serapan yang kuat dan lebar pada bilangan gelombang 3417.86 cm^{-1} . Sehingga dapat dikatakan ketika senyawa anhidrida asetat yang ditambahkan ke dalam campuran garam vanilat, sudah terbukti tidak menyerang gugus hidroksi (De

Grauw, 1994). Sehingga karakterisasi pada suasana basa tidak membuktikan terbentuknya senyawa produk yang diharapkan. Karena senyawa produk yang diharapkan belum terbentuk, karakterisasi dilanjutkan dengan spektrum FTIR senyawa asam vanilat dalam suasana asam.

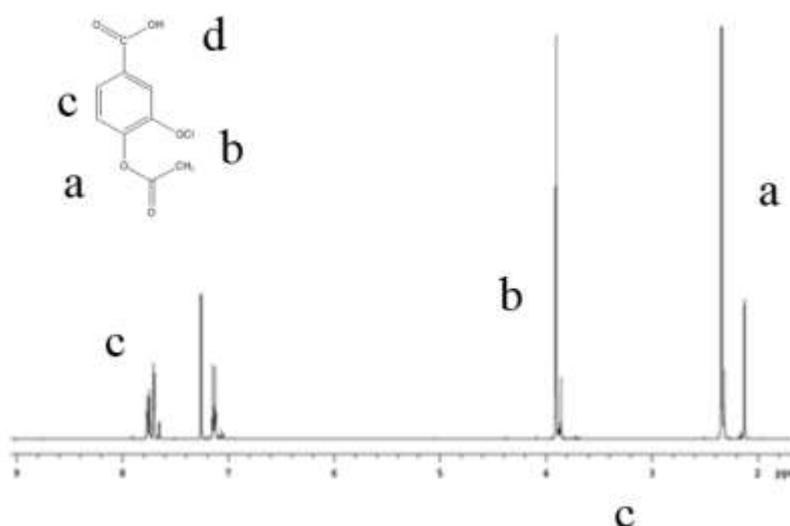


Gambar 6. Spektrum FTIR senyawa asam vanilat dalam suasana asam (Li, 2004)

Hasil spektrum FTIR diatas, menunjukkan adanya perbedaan senyawa asetil vanilat dan asam vanilat. Pada gambar ditunjukkan, senyawa asetil vanilat memiliki panjang gelombang 3425,58 cm^{-1} dan terdapat serapan kecil. Sedangkan senyawa asam vanilat memiliki panjang gelombang 3479,58 cm^{-1} yang merupakan bilangan gelombang dari -OH serta terdapat serapan tajam dibandingkan dengan serapan yang diperoleh pada senyawa asetil vanilat (Iskandar, 2016). Adanya perbedaan tersebut, mengindikasikan bahwa asam vanilat telah mengalami asetilasi dengan anhidrida asetat pada gugus hidroksinya (Ali, 2007). Asetilasi tersebut terjadi ketika sintesis senyawa asetil vanilat dilakukan dalam suasana asam yang pada

akhirnya menghasilkan kristal (kristalisasi) dan dilakukan rekristalisasi. Sehingga hasil sintesis tersebut menghasilkan produk berupa senyawa asetil vanilat (Vane, 2003).

Setelah dilakukan karakterisasi hasil sintesis asetil vanilat terutama pada bagian senyawa asam karboksilatnya yang berhubungan dengan peranannya sebagai komponen analgesik dari aspirin menggunakan FTIR, selanjutnya dibandingkan identifikasinya menggunakan HNMR. Penggunaan metode HNMR disini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa karboksilat yang berhubungan dengan peranannya sebagai gugus aktif dalam komponen senyawa analgesik.



Gambar 7. Spektrum HNMR dari senyawa asetil vanilat (hasil sintesis)

Hasil identifikasi spektrum HNMR diatas terlihat bahwa puncak ke 4 dari gugus karboksilatnya tidak terlihat pada spektrum. Dimana hal tersebut terjadi karena lingkungan proton dari gugus karboksilat menyebabkan peak yang muncul menjadi sangat lebar dan intensitas yang sangat lemah. Peak yang muncul sangat lebar tersebut menyebabkan peak dari gugus karboksilat tidak terlihat. Sehingga dengan adanya peak gugus karboksilat yang tidak terlihat saat identifikasi menggunakan spektrum HNMR, identifikasi gugus karboksilat cukup dilakukan dengan menggunakan FTIR (Pavia et al, 2009).

Aspirin dapat menghambat nyeri dengan cara mengasetilasi gugus aktif enzim siklooksigenase, yang kemudian menghambat pembentukan prostaglandin yang bertindak sebagai reseptor nyeri. (Rahmadanita & Sumamo, 2019). Vanilin mempunyai gugus aktif berupa gugus aldehida yang dapat dioksidasi sehingga didapatkan senyawa asam karboksilat yang merupakan salah satu gugus aktif dari senyawa aspirin. Selain itu, terdapat gugus hidroksil yang dapat bereaksi dengan senyawa asam anhidrida melalui reaksi asetilasi dan menghasilkan senyawa asetil vanilat. Gugus asetil yang tersubstitusi ke dalam senyawa asam vanilat adalah gugus aktif dari senyawa asam asetil vanilat yang dapat mengasetilasi gugus aktif siklooksigenase sehingga menghambat produksi hormon prostaglandin sebagai reseptor nyeri (Wilmana, 1995). Sintesis senyawa asetil vanilat diharapkan dapat digunakan dalam obat penghilang rasa sakit atau sebagai analgesik seperti aspirin (Mukhrizal, 2013).

KESIMPULAN

Hasil spektrum FTIR menunjukkan adanya perbedaan senyawa asetil vanilat dan asam vanilat. Senyawa asetil vanilat memiliki panjang gelombang 3425,58 cm⁻¹ dan terdapat serapan kecil. Sedangkan senyawa asam vanilat memiliki panjang gelombang 3479,58 cm⁻¹ yang merupakan bilangan gelombang dari -OH serta terdapat serapan tajam dibandingkan dengan serapan yang diperoleh pada senyawa asetil vanilat. Perbedaan tersebut mengindikasikan bahwa asam vanilat telah mengalami asetilasi dengan anhidrida asetat pada gugus hidroksinya. Sintesis asetil vanilat dilakukan dengan oksidasi vanilin sehingga menghasilkan asam vanilat yang selanjutnya dilakukan asetilasi asam vanilat sehingga terbentuk senyawa asetil vanilat. Senyawa yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan spektrum FTIR dan dibandingkan identifikasinya menggunakan HNMR. Identifikasi menggunakan FTIR lebih baik daripada HNMR karena gugus karboksilat asamnya muncul dibandingkan dengan HNMR dimana HNMR tertutup peak yang besar dari gugus karboksilat dalam lingkungan protonnya.

REFERENSI

- Ali, Ridwan. (2007). Sintesis Ester Arabinivanilat dengan Metode Fischer Menggunakan Pelarut Aseton. Karya Utama Sarjana Kimia: Departemen Kimia FMIPA UI.
- Asetya.D.M. (2010). Sintesis Asam 2-(2'-klorobenzoiloksi)Benzoat dan Uji Aktivitas

- Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*).
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Surabaya.
- De Grauw & Peters. (1994). *Syntesis*. London :
Huskins.
- Fawzy, A., Zaafaran, I. A., Althagafi, I., Alfahemi, J.,
Morad, M. (2016). Kinetics and Mechanism
of Oxidation of Vanillin by Permanganate in
Neutral Medium and the Effect of Different
Transition Metal Ion Catalysts. *Austin
Chem Eng*, 3(1), 1-6.
- Fleming dan William. (1980). *Spectroscopic
methods in organic chemistry*. London :
McGraw-Hill.
- Gardiana, Deni. (2003). Esterifikasi Metil Benzoat
dengan Menggunakan Gelombang Mikro.
Karya Utama Sarjana Kimia : Departemen
FMIPA UI
- Iskandar, Prabawati. (2016). Sintesis Senyawa
Asetil Vanilat sebagai Komponen Senyawa
Analgesik. *Jurnal Ilmu Dasar*, 17(2), 73-78.
- Kurniawan, Harry. (2005). Semi Sintesis Vanilin dari
Eugenol dengan Metode Microwave. Karya
Utama Sarjana Kimia. Departemen Kimia
FMIPA UI.
- Li et al. (2004). Reverse-Phase HPLC
Determination and Pharmacokinetic Studi
of The Vanillic Acid in The Plasma of Rats.
Japan : Yakugazu Zassy.
- Mukhrizal. Matsjeh.S., Wijianto.B. (2013). Sintesis
Metil 2-Asetoksibenzoat dari Minyak
Gandapura dan Uji Aktivitasnya sebagai
Senyawa Analgesik. Naskah Publikasi.
Universitas Tanjungpura. Pontianak.
- Nurhayati. (2008). Reaksi Katalisi Oksidasi Vanili
Menjadi Benzaldehida menggunakan
Katalis TiO₂-Al₂O₃. Karya Utama Sarjana
Kimia: Departemen Kimia FMIPA UI.
- Pavia DL et al. (2009). *Introduction to Spectroscopy
4th Edition*. USA: Pre Press PMG.
- Pearl, Irwin, A. (1946). Reactions of Vanillin and Its
Derivated Compounds. Contribution from
The Institute of Paper Chemistry.
- Rahmadanita, F. F., & Sumarno, S. (2019). Kajian
Pustaka Efek Samping Aspirin: Aspirin-
Exacerbated Respiratory Disease (AERD).
Pharmaceutical Journal of Indonesia, 5(1),
1-5.
- Rautiainen, S., Chen, J., Vehkamäki, M. et al.
(2016). Oxidation of Vanillin with Supported
Gold Nanoparticles. *Top Catal*, 59, 1138–
1142.
- Sarker SD, 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.
- Schmidt dan Stephen. (2007). *Catalysis of Organic
Reactions*. US : Taylor & Francis Group.
- Tanabe et al. (1981). *Solid Acid and Base Catalyst,
Catalyst Science and Technology Volume
2*. New York : New York Press.
- Vane Jr, Botting RM. (2003). *The Mechanism 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: Gaya Baru. 207-
209.