

## Optimasi Sintesis Asam 3-benzamido-4-metil benzoat (*Optimization Synthesis 3-benzamido-4-Methyl Benzoic Acid*)

Muh. Agus Mauluddin, Dian Agung Pangaribowo, Indah Purnama Sary  
Fakultas Farmasi Universitas Jember  
Jalan Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: agung.farmasi@unej.ac.id

### Abstract

*Benzoic acid derivative has been developed as new drugs that have antioxidant, antifungal, analgesic, anti-cancer, anti-inflammatory, and anti-herpes simplex virus activity. In this study, a new compound of benzoic acid derivative, 3-benzamido-4-methyl benzoic acid (3-BM) was synthesized by reacting 3-amino-4-methyl benzoic acid with benzoyl chloride. This study used benzoylation reaction with Schotten-Baumann method. Temperature, time, and TLC mobile phase were needed to be optimized to make optimum condition, so the synthetic reaction can be done. The reaction time was 24 hours, the samples were taken at 1,2,3,4,5,6,12,24 hours then spotted on TLC plates and eluated with optimum eluent chloroform: ethyl acetate: acetic acid (100:5:1). 3-BM compound can be synthesized by benzoylation reaction with optimum synthesis condition at room temperature 25-27 °C and 2 hours reaction time.*

**Keywords:** *synthesis, benzoic acid derivative, 3-benzamido-4-methyl benzoic acid, benzoyl chloride*

### Abstrak

Turunan asam benzoat telah banyak diteliti dan dikembangkan sebagai kandidat obat baru yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antijamur, analgesik, antikanker, antiinflamasi, dan anti-*Herpes Simplex Virus*. Pada penelitian ini, akan disintesis senyawa baru turunan asam benzoat yaitu asam 3-benzamido-4-metil benzoat atau yang disingkat 3-BM dengan mereaksikan asam 3-amino-4-metil benzoat dan benzoil klorida. Reaksi yang terjadi adalah reaksi benzoilasi dengan metode *Schotten-Baumann*. Sintesis dilakukan dengan kondisi reaksi yang optimum sehingga perlu dilakukan optimasi kondisi reaksi meliputi suhu reaksi, waktu reaksi dan eluen. Waktu reaksi dilakukan selama 24jam diambil sampel jam ke 1,2,3,4,5,6,12,24 kemudian ditotolkan pada lempeng KLT dan dieluasi dengan eluen optimum yaitu kloroform: etil asetat: asam asetat (100:5:1). Senyawa 3-BM dapat disintesis melalui reaksi benzoilasi, dengan kondisi optimum pada suhu ruang 25-27°C dengan waktu reaksi 2 jam.

**Kata kunci:** sintesis, turunan asam benzoat, asam 3-benzamido-4-metil benzoat, benzoil klorida

### Pendahuluan

Seiring dengan berjalannya waktu, teknologi dan ilmu pengetahuan juga semakin berkembang. Begitu pula dengan hal penemuan dan pengembangan obat baru yang banyak dilakukan dengan tujuan untuk menemukan dan memperbaiki obat yang sudah ada sehingga diharapkan mendapatkan obat yang memiliki efek yang lebih baik, lebih aman, lebih stabil,

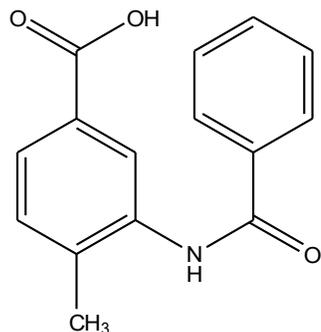
dan tingkat ketoksikan lebih rendah. Salah satu langkah dalam pengembangan obat baru yaitu modifikasi struktur molekul dengan cara sintesis dari senyawa induk yang sudah diketahui struktur molekulnya, dan selanjutnya dikembangkan serta dilakukan uji aktivitas biologis [1].

Asam benzoat banyak diteliti oleh peneliti untuk dikembangkan menjadi obat baru. Penambahan gugus atau substituen di posisi

tertentu pada asam benzoat akan mempengaruhi aktivitas yang menjadikan asam benzoat banyak memiliki kegunaan seperti antiviral, antibakterial, antifungal, antimutagenik, insektisidal [2], antioksidan [3], hepatoprotektif [4], analgesik [5], antiinflamasi [6], dan *anti-herpes simplex virus* [7]. Asam benzoat dan turunannya juga relatif mudah untuk didapatkan dan harga yang cukup terjangkau sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat baru [8].

Asetya pada tahun 2010 telah melakukan penelitian sintesis senyawa asam 2-(2-klorobenzoiloksi) benzoat dan uji aktivitas sebagai analgesik pada mencit [5]. Natella telah membandingkan aktivitas antioksidan turunan asam benzoat dan turunan asam sinamat. Aktivitas antioksidan dari turunan asam benzoat lebih baik dibandingkan dengan turunan asam sinamat [8]. Senyawa asam benzoat dan turunannya yang mempunyai aktivitas sebagai antioksidan juga dapat berpotensi sebagai agen antikanker dan antidiabetes [9].

Berdasarkan penelitian diatas maka muncul suatu pemikiran untuk melakukan sintesis turunan asam benzoat dengan metode benzoilasi (*Schotten-Baumann*). Senyawa produk hasil sintesis adalah asam 3-benzamido-4-metil benzoat yang disingkat oleh peneliti menjadi 3-BM. Senyawa ini disintesis melalui reaksi benzoilasi (*Schotten-Baumann*) antara senyawa asam 3-amino-4-metil benzoat dan benzoil klorida. Selain itu akan dilakukan optimasi kondisi sintesis meliputi optimasi lama reaksi, optimasi suhu reaksi dan optimasi eluen. Kemudian hasil sintesis akan dilakukan pemisahan dan pemurnian dengan kromatografi kolom dan dihitung rendemen. Senyawa hasil sintesis akan dikarakterisasi dan diidentifikasi struktur untuk membuktikan bahwa yang disintesis sudah benar. Struktur senyawa asam 3-benzamido-4-metil benzoat dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur senyawa asam 3-benzamido-4-metil benzoat

## Metode Penelitian

Bahan baku pro sintesis: asam 3-amino-4-metil benzoat (merck), benzoil klorida (sigma), tetrahidrofuran (Merck), trietilamin (sigma), akuades. Bahan pro analisa untuk kromatografi lapis tipis: silica gel 60 F 254 (Merck), asam asetat glasial p.a (Merck), etil asetat (Merck).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: refluks, kromatografi kolom, silika gel kolom, neraca analitik (Sartorius), lampu ultraviolet (UV), pengering/ *hair dryer*, kromatografi lapis tipis, kamera digital (Sony).

## Optimasi suhu

Optimasi suhu dilakukan untuk melihat suhu optimum reaksi pembentukan produk. Reaksi antara asam 3-amino-4-metil benzoat dan benzoil klorida dilakukan pada 3 macam suhu yaitu, suhu ruang (25-27°C), dan suhu pemanasan (65°C), dan suhu rendah (2-5°C).

## Optimasi waktu reaksi

Optimasi waktu reaksi dilakukan untuk mengetahui waktu optimum reaksi pembentukan senyawa produk. Optimasi ini dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis dengan menotolkan pembanding asam 3-amino-4-metil benzoat, benzoil klorida, dan produk hasil sintesis. Kemudian hasil penotolan dievaluasi dengan eluen yang terpilih dari hasil optimasi eluen. Optimasi dilakukan selama 24 jam dan diambil produk hasil sintesis pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 untuk melihat hasil reaksi dengan menggunakan kromatografi lapis tipis. Hasil kromatografi lapis tipis dilihat dibawah sinar UV apabila bahan awal dan pereaksi sudah tidak ada maka dapat dikatakan reaksi sudah selesai atau sempurna.

## Optimasi eluen

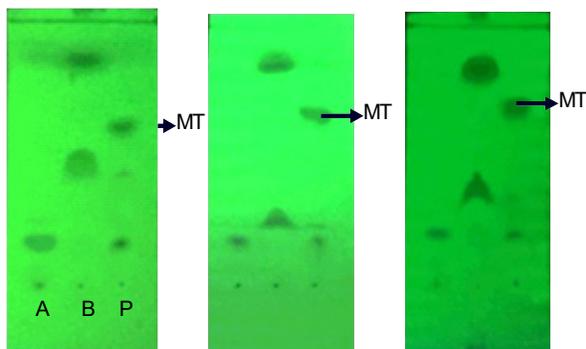
Optimasi eluen dilakukan untuk mendapatkan pemisahan noda senyawa yang baik dengan tujuan eluen ini akan digunakan untuk kromatografi kolom dan uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis. Optimasi eluen dilakukan dengan cara menotolkan produk hasil sintesis dan dua bahan awal sebagai pembanding pada lempeng kromatografi lapis tipis, kemudian dievaluasi dengan beberapa perbandingan eluen yang telah dibuat.

### Sintesis senyawa 3-BM dengan kondisi optimum

Mereaksikan (asam 3-amino-4-metil benzoat (0,30232 gram, 0,002 mol) dan benzoil klorida ( 0,14057 gram, 0,001 mol)). Asam 3-amino-4-metil benzoat dilarutkan dengan tetrahidrofuran 40 mL dalam labu alas bulat kemudian ditambahkan 0,16 mL trietilamin distirer diatas *ice-bath*. Benzoil klorida dipipet dan dilarutkan dengan tetrahidrofuran 10 mL dalam corong pisah 50 mL kemudian diteteskan secara perlahan kedalam labu alas bulat yang berada di *ice-bath*. Setelah penetesan selesai, labu alas bulat ditutup rapat dan distirer dalam keadaan suhu ruang selama 24 jam.

### Hasil Penelitian

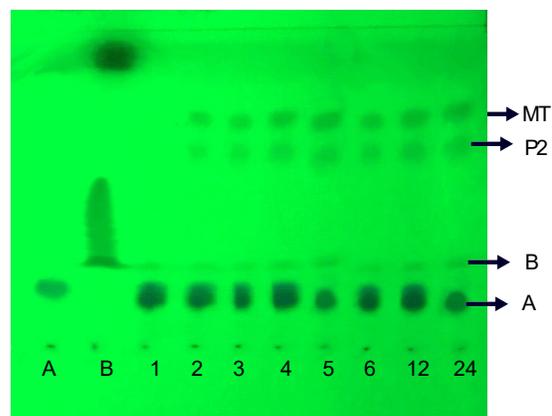
Dalam penelitian ini, dilakukan optimasi 3 macam eluen yang digunakan untuk identifikasi kesempurnaan reaksi. Dari hasil optimasi 3 macam komposisi eluen yang telah dilakukan, semua eluen dapat memisahkan noda bahan awal dengan molekul target. Eluen yang terpilih menggunakan komposisi perbandingan kloroform:etil asetat:asam asetat (100:5:1) karena memberikan hasil yang optimal. Hasil optimasi dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Komposisi eluen dengan berbagai polaritas yang berbeda

Keterangan :  
 A = asam 3-amino-4-metil benzoat  
 B = benzoil klorida  
 P = produk hasil sintesis  
 MT = molekul target

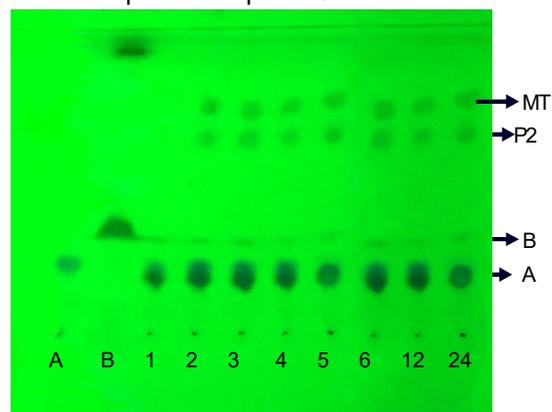
Berdasarkan KLT hasil sintesis dengan metode pemanasan menggunakan refluks, noda bahan awal asam 3-amino-4-metil benzoat dan benzoil klorida masih terlihat dan terbentuk dua noda baru yang diperkirakan salah satunya adalah molekul target. Profil kromatografi lapis tipis hasil sintesis dengan metode pemanasan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Profil kromatografi lapis tipis hasil sintesis dengan metode pemanasan

keterangan :  
 A = asam 3-amino-4-metil benzoat  
 B = benzoil klorida  
 P2 = produk hasil samping  
 MT = molekul target

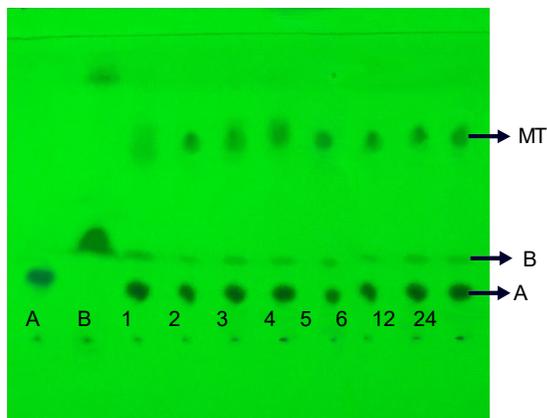
Berdasarkan KLT hasil sintesis dengan menggunakan suhu rendah, noda bahan awal masih terlihat dan terbentuk dua noda yang di perkirakan salah satunya adalah molekul target. Profil KLT hasil sintesis dengan metode suhu rendah dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Profil kromatografi lapis tipis hasil sintesis dengan metode *ice bath*

keterangan :  
 A = asam 3-amino-4-metil benzoat  
 B = benzoil klorida  
 P2 = produk hasil samping  
 MT = molekul target

Berdasarkan KLT hasil sintesis dengan suhu ruang, noda bahan awal yaitu asam 3-amino-4-metil benzoat dan benzoil klorida masih terlihat dan terbentuk satu noda molekul target. Profil kromatografi lapis tipis hasil sintesis dengan metode suhu ruang dapat dilihat pada Gambar 5.

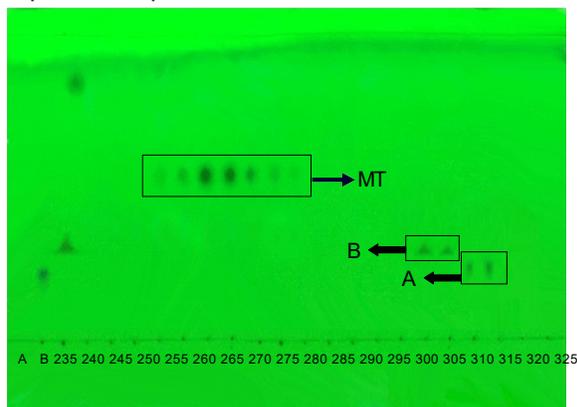


Gambar 5. Profil KLT hasil sintesis dengan metode suhu ruang

keterangan :

- A = asam 3-amino-4-metil benzoat
- B = benzoil klorida
- MT = molekul target

Berdasarkan hasil fraksi ke 1-245 tidak menunjukkan adanya noda. Fraksi ke 250-280 menunjukkan adanya 1 noda yaitu molekul target. Fraksi ke 300-315 memiliki 2 noda yaitu benzoil klorida dan asam 3-amino-4-metil benzoat sehingga fraksi yang memiliki nilai Rf yang sama dilakukan penggabungan fraksi menjadi satu. Fraksi yang diperkirakan adalah senyawa target dilakukan penguapan kemudian dihitung jumlah rendemennya. Hasil kolom dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Plat KLT hasil sintesis dan kromatografi kolom

Keterangan :

- MT : Molekul Target
- B : Benzoil Klorida
- A : Asam 3-amino-4-metil benzoat

## Pembahasan

Sintesis turunan asam benzoat yaitu asam 3-benzamido-4-metil benzoat dengan cara merekasikan asam 3-amino-4-metil benzoat dengan benzoil klorida melalui reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler. Reaksi tersebut

berlangsung melalui adisi nukleofilik dan eliminasi ion klorida. Gugus amina dari senyawa asam 3-amino-4-metil benzoat bertindak sebagai nukleofil yang menyerang gugus karbonil pada senyawa benzoil klorida.

Pelarut yang bisa digunakan untuk sintesis adalah pelarut yang tidak mempunyai ikatan hidrogen atau pelarut aprotik. Pelarut aprotik dapat mempercepat laju reaksi dari pembentukan senyawa 3-BM. Dalam reaksi pembentukan senyawa 3-BM menggunakan pelarut tetrahidrofur karena merupakan golongan pelarut aprotik dan dapat melarutkan asam 3-amino-4-metil benzoat dan benzoil klorida. Tahap reaksi yang dilakukan adalah mereaksikan asam 3-amino-4-metil benzoat 0,30232 gram (0,002 mol) yang dilarutkan dengan 40 ml tetrahidrofur dalam labu alas bulat yang diletakkan dalam bak es (*ice-bath*), selanjutnya ditambahkan setetes demi setetes 0,14057 gram (0,001 mol) benzoil klorida yang dilarutkan dalam 10 ml tetrahidrofur, setelah selesai campuran diaduk selama 24 jam. Setelah selesai waktu reaksi (24 jam), pelarut tetrahidrofur yang digunakan dalam reaksi tersebut diuapkan pada suhu kamar dan residunya yang belum murni ditambah dengan akuades dan ditambahkan natrium bikarbonat jenuh sampai suasana menjadi basa. Penambahan natrium bikarbonat bertujuan untuk menetralkan asam klorida. Penambahan akuades dimaksudkan untuk menarik senyawa pengotor yang bersifat polar karena akuades berperan sebagai pelarut polar dan melarutkan NaCl. Optimasi waktu reaksi ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui waktu selesainya sintesis yaitu waktu optimum bereaksinya bahan awal dengan substituen hingga terbentuk produk. Waktu reaksi dikatakan optimum apabila noda bahan awal habis dan noda produk tebal. Optimasi suhu reaksi dilakukan bersamaan dengan optimasi waktu reaksi. Suhu reaksi meliputi suhu pemanasan (65°C), suhu rendah (2-5°C), dan suhu ruang (25-27°C). Sintesis senyawa 3-BM merupakan reaksi eksoterm dimana suhu akan mempengaruhi reaksi. Ketika suhu dinaikkan pada pemanasan 65°C dan diturunkan pada suhu 2-5°C reaksi menjadi tidak stabil dengan terbentuknya 4 noda yang 2 noda diantaranya merupakan bahan awal, 1 noda molekul target dan 1 noda produk hasil samping. Ketika reaksi dilakukan pada suhu ruang 25-27°C, didapatkan hasil dengan terbentuknya 3 noda dimana 2 noda diantaranya merupakan bahan awal dan 1 noda yang diperkirakan adalah senyawa target

3-BM sehingga pemilihan suhu reaksi menggunakan suhu ruang 25-27°C akan lebih mudah pemisahannya. Berdasarkan hasil analisis software ChemDraw Ultra 7.0 nilai CLogP pada senyawa 3-BM sebesar 2,54 sedangkan nilai CLogP pada senyawa asam 3-amino-4-metilbenzoat sebesar 1,43 dan nilai CLogP pada senyawa benzoil klorida sebesar 1,57. Sehingga noda senyawa hasil sintesis diduga terletak di atas noda bahan awal.

### Simpulan dan Saran

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Senyawa 3-BM dapat disintesis melalui reaksi benzoilasi antara asam 3-amino-4-metil benzoat dengan benzoil klorida, dengan kondisi optimum pada suhu ruang (25-27°C) dengan waktu reaksi 2 jam. Penelitian ini dapat menjadi landasan selanjutnya untuk dilakukan sintesis senyawa asam 3-benzamido-4-metil benzoat dengan perbandingan mol bahan awal yang berbeda dan Perlunya dilakukan optimasi metode pemurnian lebih lanjut dalam memisahkan hasil sintesis senyawa 3-BM dari bahan awal sehingga mendapatkan senyawa yang murni dan mendapatkan rendemen yang lebih maksimal.

### Daftar Pustaka

- [1] Siswandono, Soekardjo B. Kimia medisinal 2. Surabaya: Airlangga University Press ; 2000.
- [2] Castellano G, Tena J, Torrens F. Classification of phenolic compounds by

- chemical structural indicators and its relation to antioxidant properties of *posidonia oceanica* (L.) Delile. Match Commun. Math. Comput. Chem. 2012; 67: 231-250.
- [3] Beata Velika, et al. Antioxidant properties of benzoic acid derivatives against superoxide radical. 2012.
  - [4] Gadgoli C, Mishra SH. Antihepatotoxic activity of *p*-methoxy benzoic acid from *Capparis spinosa*; Journal of Ethnopharmacology 66; 1999; 187-192.
  - [5] Soekardjo B, Seytabudi, Caroline. Sintesis dan hubungan kuantitatif struktur dengan aktivitas analgesik terhadap mencit (*Mus musculus*) dari turunan asam benzoil salisilat. PHK-A2 Research Project; 2009.
  - [6] Maurya KD, Nandakumar N, Devasagayam TPA. Anticancer property of gallic acid in A549, a human lung adenocarcinoma cell line, and possible mechanisms. JCBN; 2011 Dec; 48 (1): 85-90.
  - [7] Kratz JM, Frohner CRA, Leal PC, Nunes RJ, Yunes RA, Trybala E, Bergstrom T, Barardi CRM, Simoes CMO. Evaluation of anti-HSV 2 activity of gallic acid and pentyl gallate. Biol, Pharm. Bull; 2008 May; 31(5): 903-907.
  - [8] Natella F, Nardini M, Felice MD, Scaccini CB. Benzoic and cinnamic acid derivatives as antioxidants: structure-activity relation. Journal Agric. Food Chem; 1999; 47; 1453-1459.
  - [9] Khaira K. Menangkal radikal bebas dengan anti-oksidan. Jurnal saintek; Desember 2010; 2(2): 183-187.