

Sintesis Etil 2-(4-Formilfenoksi)asetat melalui Substitusi Gugus Hidroksil 4-Hidroksibenzaldehida

Arif Fadlan*, Moch. Nurhasan

Departemen Kimia, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Jl. Teknik Mesin No.175, Keputih, Kec. Sukolilo, Surabaya, Jawa Timur 60115

*Penulis korespondensi: afadlan@chem.its.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v12.n3.50210>

Abstrak: Senyawa 4-hidroksibenzaldehida merupakan salah satu senyawa fenolat yang mengandung gugus aldehida dan dapat mengalami transformasi struktur melalui berbagai reaksi kimia menghasilkan produk dengan aktivitas biologis yang potensial. Pada penelitian ini struktur senyawa 4-hidroksibenzaldehida dimodifikasi melalui substitusi gugus hidroksil oleh etil kloroasetat dengan perbandingan mol 6:10 (metode A), 5:10 (metode B), dan 2,5:10 (metode C) menghasilkan etil 2-(4-formilfenoksi)asetat. Spektroskopi resonansi magnetik inti ^1H dan ^{13}C NMR, inframerah, dan massa digunakan untuk menetapkan struktur hasil sintesis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode B memberikan produk berupa padatan berwarna putih dengan *yield* sebesar 70% yang lebih tinggi dibandingkan metode A (*yield* 23%) dan metode C (*yield* 47%). Pembentukan etil 2-(4-formilfenoksi)asetat diusulkan terjadi melalui substitusi nukleofilik bimolekular ($\text{S}_{\text{N}}2$).

Kata kunci: 4-hidroksibenzaldehida, modifikasi, substitusi, gugus hidroksil

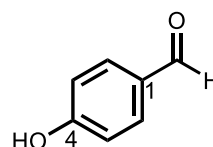
Abstract: 4-Hydroxybenzaldehyde is a phenolic compound that contains hydroxyl and aldehyde groups. Through a variety of chemical processes, it can undergo structural transformation to yield compounds that may have potential biological activity. In this study, the structure of 4-hydroxybenzaldehyde has been modified through substitution of the hydroxyl group by ethyl chloroacetate with a mole ratio of 6:10 (method A), 5:10 (method B), and 2.5:10 (method C) to produce ethyl 2-(4-formylphenoxy)acetate. ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance, infrared, and mass spectroscopy techniques were used to elucidate the structure of the synthesized product. The research results showed that method B provides a white solid product with a yield of 70% which is higher than method A (yield 23%) and method C (yield 47%). The formation of ethyl 2-(4-formylphenoxy)acetate is proposed to occur via bimolecular nucleophilic substitution ($\text{S}_{\text{N}}2$).

Keywords: 4-hydroxybenzaldehyde, modification, substitution, hydroxyl group

PENDAHULUAN

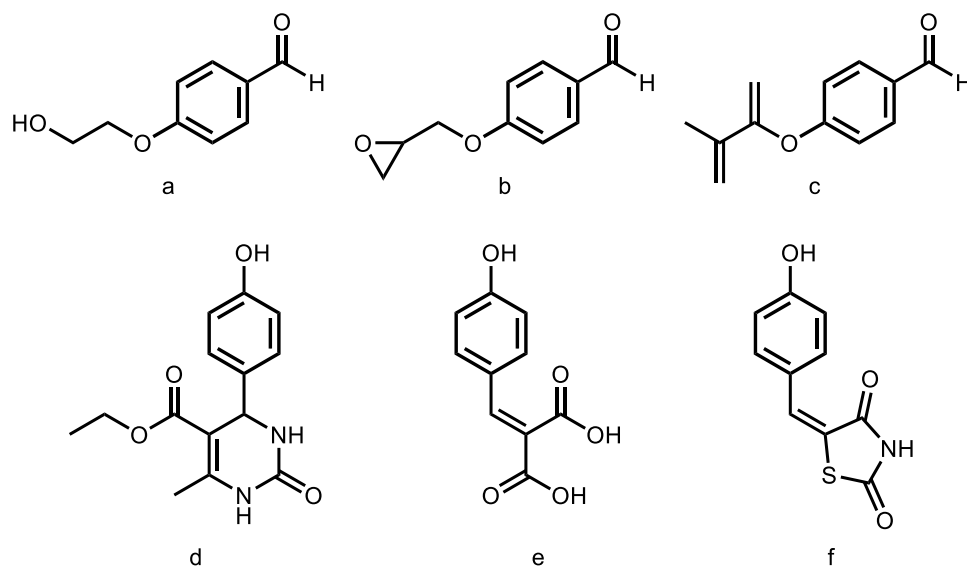
Senyawa 4-hidroksibenzaldehida (Gambar 1) termasuk dalam kelompok senyawa fenolat dengan gugus fungsi aldehida yang banyak digunakan dalam industri wewangian, farmasi, dan sebagai prekursor dalam sintesis senyawa flavonoid (Olatunde *et al.* 2021). Senyawa 4-hidroksibenzaldehida bersama dengan vanilin dan syringaldehida yang masing-masing mengandung satu dan dua gugus metoksi pada posisi *meta*- umumnya terkandung dalam beberapa spesies tumbuhan terutama dari genus *vanilla* seperti *Vanilla tahitensis* J.W. Moore, *V. planifolia* Jacks. ex Andrews, *Gastrodia elata* Blume, *Sansevieria roxburghiana* Schult. & Schult. f., *Bruguiera gymnorhiza* (L.) Lam, dan *Hibiscus taiwanensis* S.Y. Hu (Priefert *et al.* 2001; Park *et al.* 2011; Wu *et al.* 2005; Bhattacharjee *et al.* 2016; Sadeer *et al.* 2020). Senyawa 4-hidroksibenzaldehida juga dijumpai dalam *Gastrodia elata* yang sering

digunakan dalam pengobatan hipertensi. Senyawa 4-hidroksibenzaldehida memiliki efek farmakologis beragam seperti antioksidan, penghambat enzim tirosinase, agen pereduksi resistensi insulin, penghambat α -amilase dan α -glukosidase, antidiabetes, antiinflamasi, antiangiogenik, dan neuroprotektif (Chun *et al.* 2022).



Gambar 1. Struktur 4-hidroksibenzaldehida

Senyawa 4-hidroksibenzaldehida dapat mengalami berbagai reaksi kimia pada gugus hidroksil atau gugus aldehida. Penggantian gugus hidroksil dengan hidroksietoksi, oksiran, metakrilat,



Gambar 2. Struktur senyawa hasil modifikasi 4-hidroksibenzaldehida

dan 1,3-dihidroksipropan menghasilkan senyawa 4-(2-hidroksietoksi)benzaldehida (Gambar 2a), 4-(oksiran-2-ilmetoksi)benzaldehida (Gambar 2b), dan 4-formil-fenil metakrilat (Gambar 2c). Penyelidikan lebih lanjut menyatakan bahwa ketiga hasil reaksi tersebut aktif menghambat enzim tirosinase (Yi *et al.* 2010; Bustamante & Rivas 2017). Selanjutnya, substitusi gugus aldehida pada 4-hidroksibenzaldehida dengan urea dan etil asetoasetat, asam malonat, dan tiazolidina-2,4-dion dan asam benzoat memberikan etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-karboksilat (Gambar 2d), asam 2-(4-hidroksibenzilidena)malonat (Gambar 2e), dan 5-(4-hidroksibenzilidena)tiazolidina-2,4-dion (Gambar 2f). Produk hasil reaksi tersebut menunjukkan aktivitas antibakteri, antivirus, antitumor, antiinflamasi, antimikroba, dan antidiabetik (Gawande *et al.* 2012; Mangala & Sreekumar 2013; Lee *et al.* 2017; Hidalgo-Figueroa *et al.* 2018). Penelitian ini melaporkan substitusi gugus hidroksil pada 4-hidroksibenzaldehida dengan etil kloroasetat. Pengaruh perbandingan mol antara 4-hidroksibenzaldehida dan etil kloroasetat pada kondisi reaksi yang sama dan tahap pengolahan hasil reaksi yang berbeda dipelajari untuk mengetahui profil reaksi yang terjadi dan karakteristik produk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat yang terbentuk. Struktur etil 2-(4-formilfenoksi)asetat ditetapkan dengan teknik spektroskopi resonansi magnetik inti, inframerah, dan massa.

BAHAN DAN METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini termasuk dalam kualitas sintesis dan diperoleh dari Sigma-Aldrich atau Merck. Pelarut teknis yang diperoleh dari produsen lokal dimurnikan dengan distilasi sebelum digunakan. Bahan yang digunakan

dalam penelitian ini meliputi 4-hidroksibenzaldehida, *N,N*-dimetilformamida (DMF), kalium karbonat, etil kloroasetat, metanol, aseton, *n*-heksana, etil asetat, aquades. Alat dan instrumen yang digunakan meliputi peralatan gelas, *magnetic stirrer*, plat kromatografi lapis tipis (KLT) (Merck TLC Silica Gel 60 F254), kertas saring (Whatman No. 1), neraca analitik (Fujitso FSAR 210), lampu UV (254/365 nm), Fisher John *melting point apparatus*, spektrometer FTIR (Shimadzu FTIR-8400S), spektrometer massa *liquid chromatography mass spectrometry* (LC-MS-MS) Xevo G2-S QToF, dan spektrometer NMR (Agilent 500 MHz).

Metode A

Sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat dilakukan berdasarkan prosedur yang dilaporkan oleh Jain *et al.* (2010). Senyawa 4-hidroksibenzaldehida (0,7333 gram; 6 mmol) dimasukkan ke dalam labu alas bulat dan dilarutkan dalam DMF (25 mL). Campuran diaduk pada suhu 0°C dalam penangas es selama 15 menit. Selanjutnya, padatan K₂CO₃ (0,9720 gram; 7 mmol) ditambahkan ke dalam labu alas bulat dan campuran diaduk kembali pada suhu 0°C dalam penangas es selama 30 menit. Etil kloroasetat (1,1 mL; 10 mmol) kemudian ditambahkan ke dalam labu alas bulat dan campuran diaduk lebih lanjut pada suhu 0°C dalam penangas es selama 1 jam yang dilanjutkan pada suhu ruang selama 4 jam (pemantauan reaksi dengan KLT eluen *n*-heksana:etil asetat 1:1). Setelah reaksi berjalan sempurna, hasil reaksi dituang ke dalam *crushed ice*, dидiamkan pada suhu ruang, dan diekstraksi dengan DCM (3 × 10 mL). Fasa organik yang diperoleh kemudian digabung dan dicuci dengan *brine* (10 mL), dikeringkan MgSO₄, disaring, dan pelarut diuapkan pada tekanan rendah dengan *rotary evaporator*. Hasil yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT sistem 3 eluen dan KLT dua dimensi (2D). *Oil* hasil sintesis

yang masih mengandung dua noda berdasarkan uji kemurnian KLT selanjutnya ditimbang untuk menentukan %yield campuran.

Metode B

Etil 2-(4-formilfenoksi)asetat disintesis dengan mengikuti prosedur yang dilaporkan oleh Jain *et al.* (2010) dengan modifikasi. Senyawa 4-hidroksibenzaldehida (0,6289 gram; 5 mmol) dilarutkan dalam DMF (25 mL) dan campuran diaduk pada suhu 0°C selama 15 menit. Padatan K₂CO₃ (0,9725 gram; 7 mmol) ditambahkan dan campuran diaduk kembali pada suhu 0°C selama 30 menit. Etil kloroasetat (1,1 mL; 10 mmol) selanjutnya ditambahkan dan campuran diaduk lebih lanjut pada suhu 0°C selama 1 jam yang dilanjutkan pada suhu ruang selama 4 jam (pemantauan reaksi dengan KLT eluen *n*-heksana:etil asetat 1:1). Setelah reaksi berjalan sempurna, hasil reaksi dituang ke dalam *crushed ice*, diaduk kuat dengan batang pengaduk, dan padatan yang terbentuk disaring dan dikeringkan. Padatan yang diperoleh diuji kemurnian dengan KLT sistem 3 eluen, KLT 2D, dan uji titik leleh. Padatan hasil sintesis yang telah murni berdasarkan uji kemurnian KLT dan uji titik leleh selanjutnya ditimbang untuk menentukan %yield dan dianalisis dengan spektrometer FTIR, MS, dan NMR.

Metode C

Etil 2-(4-formilfenoksi)asetat disintesis dengan mengikuti prosedur yang dilaporkan sebelumnya dengan modifikasi (Jain *et al.* 2010). Senyawa 4-hidroksibenzaldehida (0,3086 gram; 2,5 mmol) dimasukkan labu alas bulat dan dilarutkan dalam DMF (25 mL). Campuran diaduk pada suhu 0°C selama 15 menit. Selanjutnya, padatan K₂CO₃ (0,9723 gram; 7 mmol) ditambahkan dan campuran diaduk kembali pada suhu 0°C selama 30 menit. Etil kloroasetat (1,1 mL; 10 mmol) kemudian ditambahkan ke dalam labu alas bulat dan campuran diaduk lebih lanjut pada suhu 0°C selama 1 jam yang diikuti dengan pengadukan pada suhu ruang selama 2 jam (pemantauan reaksi dengan KLT eluen *n*-heksana:etil asetat 1:1). Setelah reaksi berjalan sempurna, hasil reaksi dituang ke dalam *crushed ice*, didiamkan pada suhu ruang, dan diekstraksi menggunakan DCM (3 × 20 mL). Fasa organik yang diperoleh kemudian dicuci dengan larutan *brine* (20 mL), dikeringkan (MgSO₄), disaring, dan pelarut diuapkan. Hasil yang diperoleh selanjutnya diuji kemurnian dengan KLT sistem 3 eluen dan KLT 2D. Hasil sintesis yang telah murni berdasarkan uji kemurnian KLT dan uji titik leleh selanjutnya ditimbang untuk menentukan %yield.

Etil 2-(4-formilfenoksi)asetat

Metode A: *oily* merah muda, *yield* 23%; metode B: padatan putih, *yield* 70%; metode C: *oily* kuning, *yield* 47%. Senyawa etil 2-(4-formilfenoksi)asetat hasil metode B selanjutnya dikarakterisasi lebih

lanjut. titik leleh 40-42°C; IR (KBr disc) $\nu_{\max}$ 3072, 2987, 2848, 2756, 1753, 1674, 1577, 1161 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2HAr), 7,14 (d, *J* = 9 Hz, 2HAr), 4,95 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7 Hz, 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 190,8 (COH), 167,6 (CO), 161,9 (C Ar), 131,1 (C Ar), 129,5 (2C Ar), 114,4 (2C Ar), 64,1 (CH₂), 60,2 (CH₂), 13,4 (CH₃); HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₃O₄ [M+H]⁺ teori 209,0814, eksperimen 209,0814.

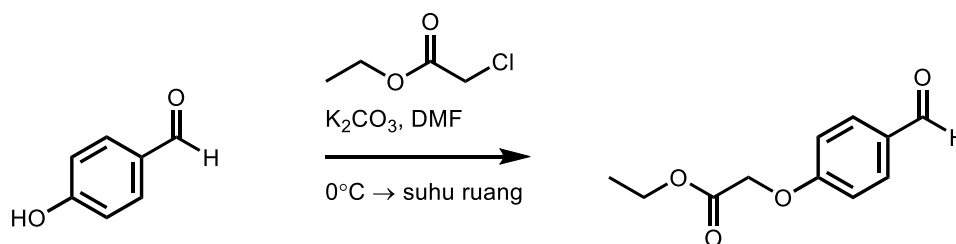
HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis Etil 2-(4-formilfenoksi)asetat

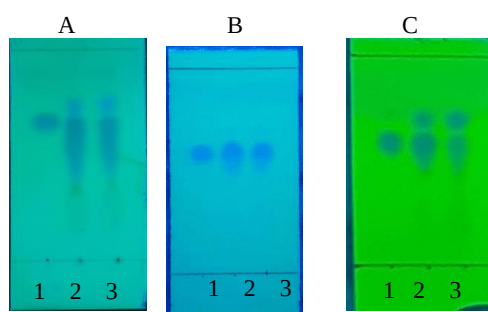
Sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat dilakukan melalui reaksi substitusi nukleofilik bimolekular (S_N2) antara 4-hidroksibenzaldehida dengan etil kloroasetat sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 3. Sintesis dilakukan dengan perbandingan mol pereaksi 4-hidroksibenzaldehida dan etil kloroasetat yang berbeda. Tiga metode yang dilakukan meliputi metode A, metode B, dan metode C masing-masing dengan perbandingan mol 4-hidroksibenzaldehida dan etil kloroasetat sebesar 6:10, 5:10, dan 2,5:10. Hal ini dilakukan untuk mengetahui profil reaksi yang berlangsung, %yield hasil sintesis, dan karakteristik produk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat yang terbentuk.

Secara umum eksperimen dilakukan dengan melarutkan senyawa 4-hidroksibenzaldehida dalam pelarut DMF yang bersifat polar aprotik pada suhu 0°C (*ice bath*) selama 15 menit yang dilanjutkan dengan penambahan K₂CO₃ sebagai katalis basa. dan campuran diaduk kembali selama 30 menit. Selanjutnya, etil kloroasetat ditambahkan dan campuran diaduk selama 1 jam pada suhu 0°C yang diikuti dengan pengadukan pada suhu ruang selama 4 jam. Reaksi yang berlangsung dipantau dengan KLT (*n*-heksana:etil asetat 1:1). Hasil pemantauan KLT untuk reaksi dengan ketiga metode (A, B, C) pada suhu 0°C selama 60 menit (Gambar 4) menunjukkan munculnya noda baru dengan nilai faktor retardasi (*R_f*) yang berbeda dari nilai *R_f* 4-hidroksibenzaldehida. Lebih lanjut, pemantauan reaksi dengan ketiga metode pada suhu ruang menggunakan KLT pada waktu reaksi ke-120 menit menyatakan bahwa noda hasil reaksi semakin tegas (Gambar 5). Reaksi selanjutnya dihentikan dan hasil reaksi diolah lebih lanjut.

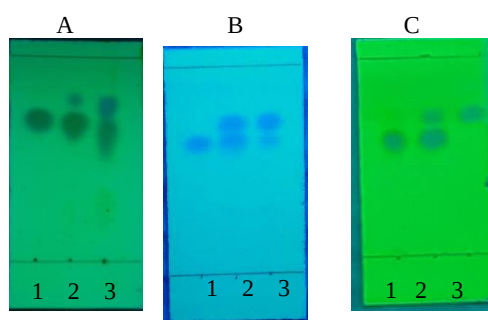
Hasil reaksi dari metode A dan C kemudian dituang ke dalam *crushed ice*, didiamkan pada suhu ruang, dan diekstraksi dengan DCM. Fasa organik yang diperoleh dicuci dengan *brine*, dikeringkan dengan penambahan MgSO₄, disaring, dan pelarut diuapkan pada tekanan rendah dengan *rotary evaporator*. Hasil yang diperoleh kemudian diuji dengan KLT (*n*-heksana:etil asetat 1:1). Sementara itu, penuangan hasil reaksi dari metode B dalam *crushed ice* dilakukan dengan pengadukan kuat dan padatan yang terbentuk selanjutnya disaring dan dikeringkan. Padatan yang telah kering dari hasil



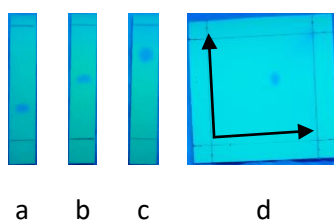
Gambar 3. Skema reaksi sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat



Gambar 4. Hasil pemantauan KLT sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat pada suhu 0°C selama 60 menit. (A) metode A, (B) metode B, (C) metode C dengan lampu UV 254/366 nm. 1 = 4-hidroksibenzaldehida, 2 = 4-hidroksibenzaldehida + hasil reaksi, 3 = hasil reaksi.



Gambar 5. Hasil pemantauan KLT sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat pada suhu ruang selama 120 menit. (A) metode A, (B) metode B, (C) metode C dengan lampu UV 254/366 nm. 1 = 4-hidroksibenzaldehida, 2 = 4-hidroksibenzaldehida + hasil reaksi, 3 = hasil reaksi.



Gambar 6. Profil KLT 3 eluen dan 2D etil 2-(4-formilfenoksi)asetat. a. *n*-heksana:etil asetat = 4:1, b. *n*-heksana:etil asetat = 2:1, c. *n*-heksana:etil asetat = 1:8, d. (1) *n*-heksana:etil asetat = 2:1, d (2) *n*-heksana:etil asetat = 2:1.

sintesis dengan metode B kemudian diuji dengan KLT (*n*-heksana:etil asetat 1:1). Hasil uji kemurnian dengan KLT sistem 3 eluen berbeda dan KLT 2 dimensi (2D) (Gambar 6) memberikan noda tunggal yang menunjukkan hasil sintesis telah murni. Hasil ini diperkuat oleh hasil uji kemurnian dengan titik leleh yang memberikan nilai sebesar $40\text{--}42^\circ\text{C}$ dengan perbedaan sempit ($1\text{--}2^\circ\text{C}$).

Sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat telah dilakukan dengan tiga metode berbeda (A, B, C) melalui reaksi antara 4-hidroksibenzaldehida dan etil kloroasetat dalam pelarut DMF dengan adanya katalis basa K_2CO_3 . Perbandingan mol 4-hidroksibenzaldehida dan etil kloroasetat mempengaruhi profil reaksi sebagaimana ditunjukkan oleh hasil pemantauan reaksi dengan KLT dan %yield produk yang dihasilkan. Reaksi 4-

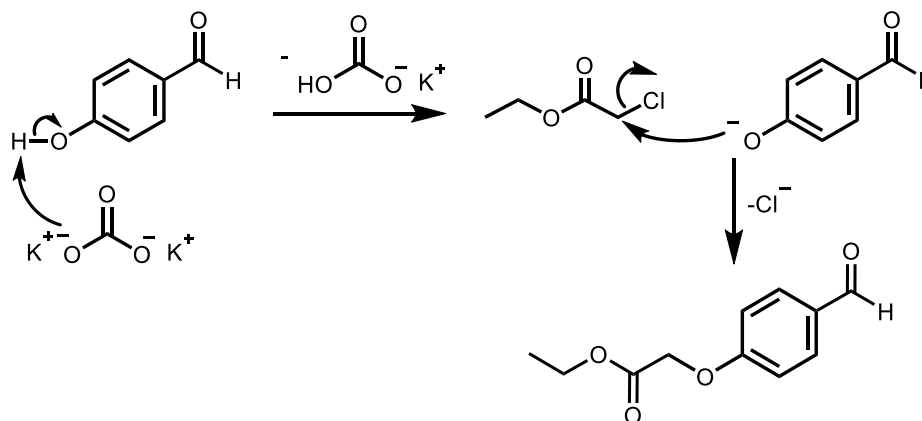
hidroksibenzaldehida (0,7333 gram; 6 mmol) dan etil kloroasetat (1,1 mL; 10 mmol) pada metode A menghasilkan etil 2-(4-formilfenoksi)asetat berupa *oily* berwarna merah muda sebanyak 0,2347 gram (*yield* 23%). Metode B yang dilakukan melalui reaksi antara 4-hidroksibenzaldehida (0,6289 gram; 5 mmol) dan etil kloroasetat (1,1 mL; 10 mmol) memberikan etil 2-(4-formilfenoksi)asetat sebagai padatan berwarna putih sebanyak 0,7281 gram (*yield* 70%). Lebih lanjut, produk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat berupa *oily* berwarna kuning sebanyak 0,4887 gram (*yield* 47%) dihasilkan dari metode C dengan 0,3086 gram 4-hidroksibenzaldehida (2,5 mmol) dan 1,1 mL etil kloroasetat (10 mmol). Lebih lanjut, perbedaan perlakuan hasil reaksi antara ketiga metode dimana untuk metode A dan C hasil reaksi dituang ke dalam *crushed ice* yang diikuti pendiaman pada suhu ruang dan dilanjutkan dengan ekstraksi menggunakan DCM, sementara untuk metoda B hasil reaksi dituang ke dalam *crushed ice* yang disertai dengan pengadukan kuat diduga mempengaruhi pembentukan produk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat sebagai *oily* atau padatan. Oksidasi lebih lanjut gugus aldehida dalam struktur etil 2-(4-formilfenoksi)asetat juga dimungkinkan mempengaruhi warna *oily* produk

hasil reaksi dengan metode A dan metode C. Mentabulasi %*yield* dari masing-masing metode ditunjukkan pada Tabel 1.

Mekanisme reaksi pembentukan etil 2-(4-formilfenoksi)asetat diusulkan melalui substitusi nukleofilik 2 (S_N2) sebagaimana ditampilkan pada Gambar 7. Deprotonasi gugus hidroksi dari 4-hidroksibenzaldehida pada posisi C4 oleh kalium karbonat menghasilkan nukleofil yang selanjutnya bereaksi dengan etil kloroasetat melalui mekanisme substitusi nukleofilik 2 (S_N2) dan menghasilkan etil 2-(4-formilfenoksi)asetat (Liu 2021). Alkil halida primer dan DMF yang merupakan pelarut polar aprotik mengindikasikan reaksi berjalan melalui mekanisme S_N2 . Pelarut DMF juga diketahui dapat mencegah terjadinya solvasi terhadap nukleofil yang terbentuk selama reaksi berlangsung yang dapat menurunkan laju reaksi (Liu 2021). Senyawa 4-hidroksibenzaldehida juga diketahui memiliki momen dipol yang besar dan dapat memberikan interaksi dipol-dipol non-spesifik yang kuat dengan pelarut. Kelarutan 4-hidroksibenzaldehida lebih besar dalam DMF karena pembentukan ikatan hidrogen antara gugus OH dari 4-hidroksibenzaldehida dan salah satu pasangan elektron bebas atom nitrogen dari DMF sebagai donor elektron (Wang *et al.* 2017).

Tabel 1. %*Yield* produk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat

	Metode		
	A	B	C
4-Hidroksibenzaldehida (gram; mmol)	0,7333; 6,0	0,6289; 5,0	0,3086; 2,5
Etil kloroasetat (mL; mmol)	1,1; 10	1,1; 10	1,1; 10
DMF (mL)	25	25	25
K ₂ CO ₃ (gram; mmol)	0,9682; 7	0,9725; 7	0,9723; 7
<i>yield</i> produk (%)	23 (campuran)	70	47
Bentuk produk	<i>Oily</i>	Padatan	<i>Oily</i>
Warna produk	Merah muda	Putih	Kuning



Gambar 7. Usulan mekanisme reaksi sintesis etil 2-(4-formilfenoksi)asetat (Liu 2021)

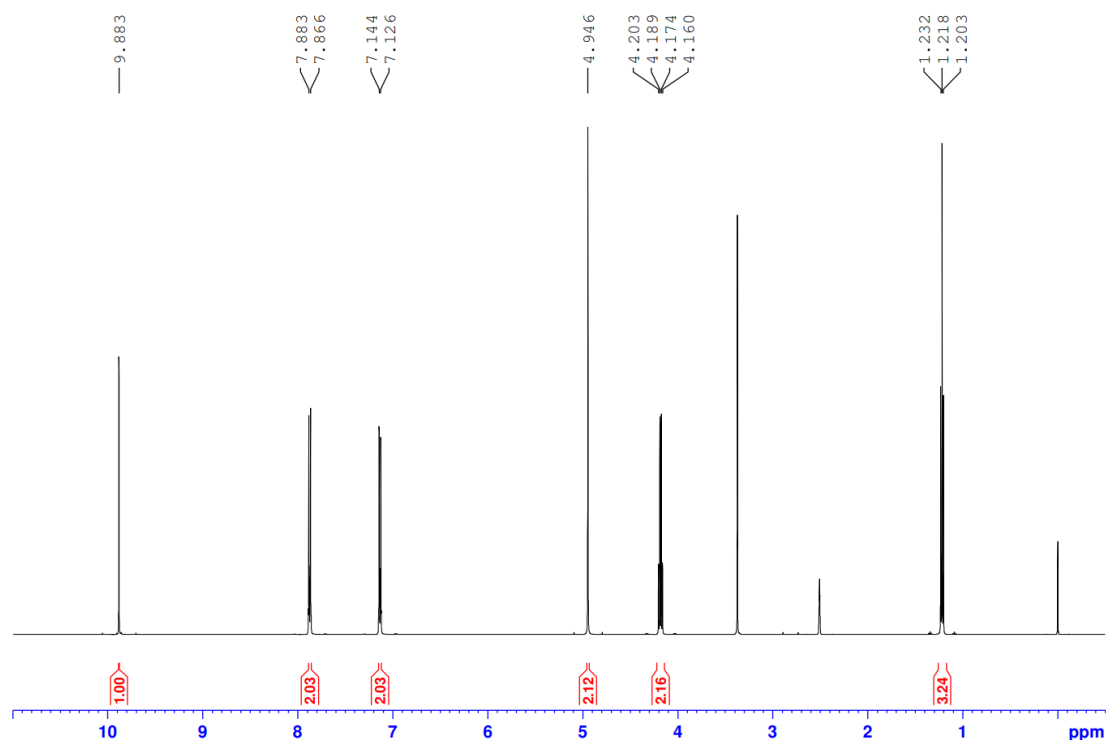
Identifikasi struktur Etil 2-(4-formilfenoksi)asetat

Identifikasi struktur etil 2-(4-formilfenoksi)asetat hasil sintesis dengan spektrometer NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) memberikan spektrum ^1H -NMR sebagaimana ditampilkan pada Gambar 8. Spektrum ^1H -NMR menunjukkan empat tipe proton, yaitu satu kelompok proton metil (CH_3), dua kelompok proton metilen (CH_2), dua kelompok proton aromatis, dan satu kelompok proton aldehida (CHO). Spektrum menunjukkan signal triplet dengan integrasi tiga pada pergeseran kimia δ 1,22 ppm ($J = 7$ Hz) yang merupakan proton CH_3 . Signal quartet dengan integrasi dua pada δ 4,18 ppm ($J = 7$; 7,5 Hz) dan signal singlet dengan integrasi dua pada δ 4,95 ppm yang merupakan signal proton CH_2 . Signal doublet dengan integrasi dua pada δ 7,14 ppm ($J = 9$ Hz) dan signal doublet dengan integrasi dua pada δ 7,87 ppm ($J = 8,5$ Hz) yang merupakan signal proton aromatis. Selanjutnya, signal singlet dengan integrasi satu pada δ 9,88 ppm merupakan signal proton CHO .

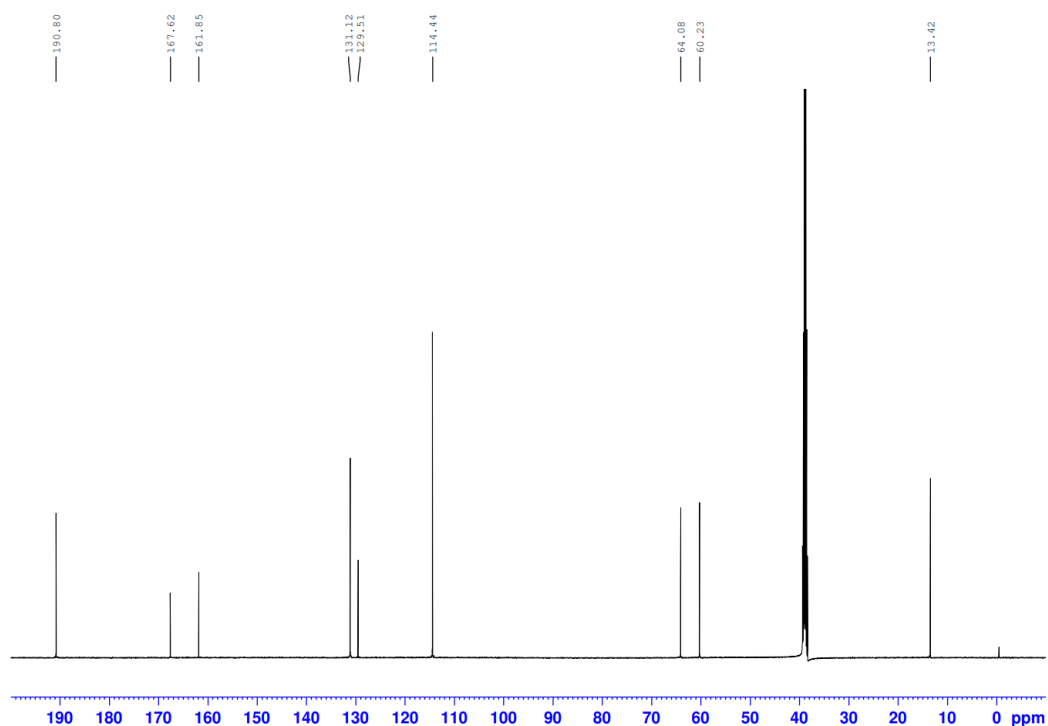
Spektrum ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 Hz) hasil sintesis memberikan signal yang sesuai untuk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat. Spektrum ^{13}C -NMR (Gambar 9) memberikan sembilan signal karbon, yaitu satu karbon metil (CH_3), dua karbon metilen (CH_2), empat karbon aromatis, satu karbon karbonil ($\text{C}=\text{O}$), dan

satu karbon aldehida (CHO). Signal pada δ 13,4 ppm merupakan satu signal karbon CH_3 , sedangkan signal pada δ 60,2 dan 64,1 ppm merupakan dua signal karbon CH_2 . Signal pada δ 114,4; 129,5; 131,1; dan 161,9 ppm adalah signal empat karbon aromatis. Signal pada δ 167,6 ppm sesuai untuk satu karbon karbonil ($\text{C}=\text{O}$) dan signal pada δ 190,8 ppm adalah signal satu karbon aldehida (CHO).

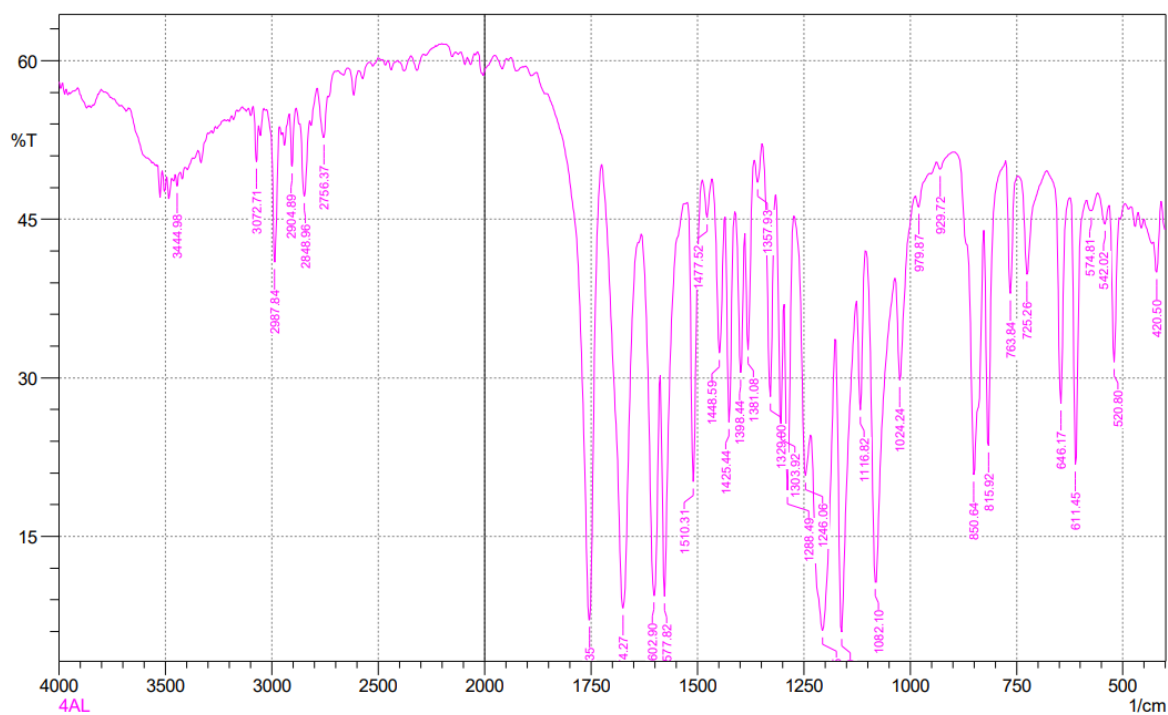
Identifikasi struktur etil 2-(4-formilfenoksi)asetat dengan NMR diperkuat dengan data spektrum inframerah (Gambar 10) dan spektrum massa (Gambar 11). Spektrum inframerah etil 2-(4-formilfenoksi)asetat menunjukkan adanya serapan pada ν 1753 dan 1674 cm^{-1} untuk gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$), serapan pada ν 2987 cm^{-1} sesuai untuk C-H sp^3 , dan serapan pada ν 1161 cm^{-1} untuk C-O. Selain itu, serapan pada ν 2756 dan 2848 cm^{-1} adalah puncak untuk C-H sp^2 aldehida, serapan pada ν 3072 cm^{-1} untuk C-H sp^2 cincin aromatis, dan serapan pada ν 1577 cm^{-1} menunjukkan karbon ikatan rangkap dua ($\text{C}=\text{C}$) dalam struktur etil 2-(4-formilfenoksi)asetat. Spektrum massa etil 2-(4-formilfenoksi)asetat menunjukkan puncak ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ pada m/z 209,0814 dengan rumus molekul $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4$ yang sesuai dengan m/z hasil perhitungan untuk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat sebesar 209,0814.



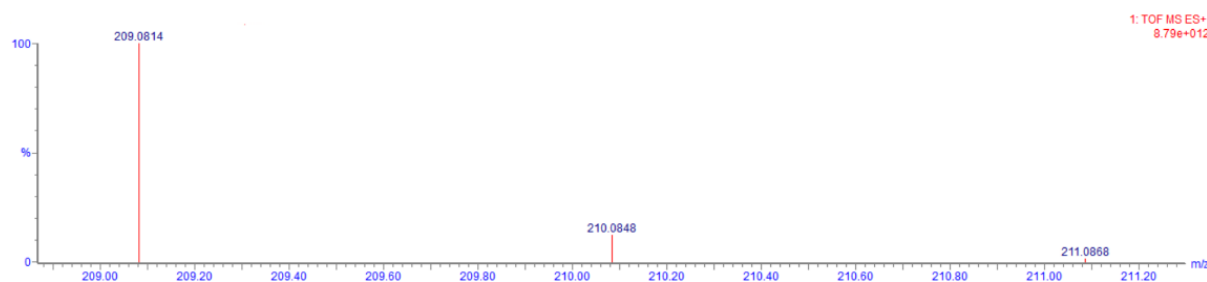
Gambar 8. Spektrum ^1H NMR etil 2-(4-formilfenoksi)asetat dalam DMSO- d_6



Gambar 9. Spektrum ¹³C NMR etil 2-(4-formilfenoksi)asetat dalam DMSO-*d*₆



Gambar 10. Spektrum inframerah etil 2-(4-formilfenoksi)asetat



Gambar 11. Spektrum massa etil 2-(4-formilfenoksi)asetat

KESIMPULAN

Senyawa etil 2-(4-formilfenoksi)asetat berupa padatan putih dengan dengan %yield 70% berhasil disintesis melalui reaksi antara 4-hidroksibenzaldehida dan etil kloroasetat dengan perbandingan mol 5:10. Reaksi pembentukan produk etil 2-(4-formilfenoksi)asetat disarankan mengikuti mekanisme reaksi substitusi nukleofilik 2 (S_N2). Struktur etil 2-(4-formilfenoksi)asetat dikonfirmasi melalui metode spektroskopi.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhattacharjee, N., Khanra, R., Dua, T.K., Das, S., De, B., Zia-Ul-Haq, M., De Feo, V. & Dewanjee, S. (2016). Sansevieria roxburghiana Schult. & Schult. F. (Family: Asparagaceae) attenuates type 2 diabetes and its associated cardiomyopathy. *PloS one*. **11(11)**: e016713
- Bustamante, S.E. & Rivas, B.L. (2017). New synthesis method to obtain a methacrylic monomer with a pyrylium group. *Journal of the Chilean Chemical Society*. **62(2)**: 3558-3561.
- Chun, Y., Wei, C., Yin, W., Wen, X., Wei, X. & Fei, M. (2022). The predominance of endothelium-derived relaxing factors and beta-adrenergic receptor pathways in strong vasorelaxation induced by 4- hydroxybenzaldehyde in the rat aorta. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **150**: 112905.
- Gawande, M.B, Nagrik, D.M & Ambhore, D.M (2012). A one pot green synthesis of 3, 4 dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/Thiones catalyzed by MgO-ZrO₂ under solvent-free conditions. *Letters in Organic Chemistry*. **9(1)**: 12-18.
- Hidalgo-Figueroa, S., Estrada-Soto, S., Ramírez-Espinosa, J. J., Paoli, P., Lori, G., León-Rivera, I. & Navarrete-Vázquez, G. (2018). Synthesis and evaluation of thiazolidine-2, 4-dione/benzazole derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP-1B): Antihyperglycemic activity with molecular docking study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **107**: 1302-1310.
- Jain, A.K., Ravichandran, V., Sisodiya, M. & Agrawal, R.K. (2010). Synthesis and antibacterial evaluation of 2-substituted-4, 5-diphenyl-N-alkyl imidazole derivatives. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. **3(6)**: 471-474.
- Lee, B., Moon, K.M., Lim, J.S., Park, Y., Kim, D.H., Son, S., Jeong, H.O., Kim, D.H., Lee, E.K., Chung, K.W., An, H.J., Chun, P., Seo, A.Y., Yang, J.H., Lee, B.S., Ma, J.Y., Cho, W.K., Moon, H.R. & Chung, H.Y. (2017). 2-(3,4-Dihydroxybenzylidene)malononitrile as a novel antimelanogenic compound. *Oncotarget*. **8(53)**: 91481–91493.
- Liu, X. (2021). *Organic Chemistry I*. Kwantlen Polytechnic University. Canada.
- Mangala, K. & Sreekumar, K. (2013). Polycarbosilane-supported titanium (IV) catalyst for Knoevenagel condensation reaction. *Applied Organometallic Chemistry*. **27(2)**: 73-78.
- Olatunde, A., Mohammed, A., Ibrahim, M.A. & Shuaibu, M.N. (2021). Influence of methoxylation on the anti-diabetic activity of p-hydroxybenzaldehyde in type 2 diabetic rat model. *Phytomedicine Plus*. **1(1)**: 100003.
- Park, S., Kim, D.S. & Kang, S. (2011). Gastrodia elata Blume water extracts improve insulin resistance by decreasing body fat in diet-induced obese rats: vanillin and 4-hydroxybenzaldehyde are the bioactive candidates. *European Journal of Nutrition*. **50**: 107-118.
- Priefert, H., Rabenhorst, J. & Steinbüchel, A. (2001). Biotechnological production of vanillin. *Applied Microbiology and Biotechnology*. **56**: 296-314.
- Sadeer, N.B., Sinan, K.I., Cziáky, Z., Jekő, J., Zengin, G., Jeewon, R., Abdallah, H.H., Rengasamy, K.R.R. & Mahomoodally, M.F. (2020). Assessment of the pharmacological properties and phytochemical profile of Brugiera gymnorhiza (L.) Lam using in vitro studies, in silico docking, and multivariate analysis. *Biomolecules*. **10**: 731.
- Wang, J., Xu, A. & Xu, R. (2017). Solubility and solution thermodynamics of 4-hydroxybenzaldehyde in twelve organic solvents from T=(278.15 to 318.15) K. *Journal of Molecular Liquids*. **237**: 226-235.
- Wu, P. L., Wu, T. S., He, C. X., Su, C. H. & Lee, K. H. (2005). Constituents from the stems of

-
- Hibiscus taiwanensis. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **53(1)**: 56-59.
- Yi, W., Cao, R., Peng, W., Wen, H., Yan, Q., Zhou, B., Ma, L. & Song, H. (2010). Synthesis and biological evaluation of novel 4-hydroxybenzaldehyde derivatives as tyrosinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45(2)**: 639–646.
-