

**SINTESIS 4-HIDROKSI-3-KLOROBENZALDEHID DARI  
*p*-HIDROKSIBENZALDEHID DAN GAS Cl<sub>2</sub>****SYNTHESIS OF 3-CHLORO-4-HYDROXYBENZALDEHYDE  
FROM *p*-HYDROXYBENZALDEHYDE AND Cl<sub>2</sub> GAS****Warsi***Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan**Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta Telp. (0274) 379418**Email: warsisuryatmoko@yahoo.co.id***ABSTRAK**

Kurkumin merupakan senyawa yang potensial untuk dikembangkan. Senyawa analog kurkumin telah banyak disintesis. Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid merupakan bahan dasar dalam sintesis analog kurkumin dengan substituen -Cl pada inti aromatiknya. Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid telah disintesis melalui reaksi klorinasi antara *p*-hidroksibenzaldehid dan gas Cl<sub>2</sub>, kemurnian 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid ditentukan berdasarkan jarak lebur, kromatografi lapis tipis dan LC-MS. Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan teknik spektrometri, meliputi spektramassa (ESI-MS), spektra inframerah (cm<sup>-1</sup>, KBr), spektra resonansi magnetik inti proton (δ, ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz) dan UV-Vis. Reaksi klorinasi *p*-hidroksibenzaldehid dihasilkan 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid yang berbentuk kristal warna kuning, dengan jarak lebur 128,1-130,8°C. Rendemen rata-rata yang dihasilkan sebesar 51,37%.

**Kata kunci:** 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid, klorinasi, halogenasi

**ABSTRACT**

Curcumin is a compound which potential to be developed. The curcumin analogues have been synthesized. The compound 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde was used as starting material in the synthesis of curcumin analogues with Cl substituent on the aromatic ring. The compound of 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde were synthesized by chlorination reaction between *p*-hydroxybenzaldehyde and Cl<sub>2</sub> gas. The purity of 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde was determined base on the melting range, thin layer chromatography and LC-MS. The structure identification of the compound was observed done by spectrometry techniques, including mass spectra (ESI-MS), infrared spectra (cm<sup>-1</sup>, KBr), Nuclear Magnetic resonance proton spectra (δ, ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz) and UV-Vis spectra. Chlorination reaction of *p*-hydroxybenzaldehyde produced yellow crystal of 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde, its melting range is 128.1 to 130.8°C. The average yield obtained of this reseach is 51.37%.

**Key words:** 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde, chlorination, halogenation

**PENDAHULUAN**

Kurkumin merupakan salah satu senyawa alam yang telah banyak diteliti dan dikembangkan melalui sintesis. Kurkumin mempunyai aktivitas biologis yang luas; diantaranya ialah: sebagai antioksidan,

antikarsinogenik, antiinflamasi, antibakteri, antimutagen, antivirus, antifungi, antiprotozoa, antiulser, hipokolesterol serta sebagai antihipertensi (Chattopadhyay dkk., 2004). Suatu senyawa yang mempunyai aktivitas luas akan menimbulkan efek yang tidak spesifik. Oleh Karena itu, dilakukan modifikasi struktur

kurkumin melalui sintesis. Sintesis dan modifikasi terhadap struktur kurkumin dapat dilakukan dengan mengubah gugus-gugus pada rantai samping dari inti aromatik ataupun pada rantai tengahnya. Modifikasi struktur kurkumin pada cincin aromatik dapat dilakukan dengan mengubah gugus  $-OCH_3$  dengan halogen ( $-Cl$ ). Penelitian tentang modifikasi struktur kurkumin pada cincin aromatik dengan unsur  $-Cl$ , diantaranya dilakukan oleh Sardjiman (2000). Salah satu senyawa yang dihasilkan dari penelitian tersebut ialah heksagammavunon-6 (HGV-6). Senyawa ini terbukti poten sebagai antibakteri. Sintesis analog kurkumin dengan substituen  $-Cl$  pada cincin aromatik dapat dilakukan apabila tersedia bahan bakunya, sehingga proses sintesis akan lebih cepat. Namun sampai saat ini, bahan baku sintesis analog kurkumin dengan substituen  $-Cl$  masih terbatas di pasaran. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan sintesis 4-hidroksi-3-klorobenzaldehyd dengan reaksi klorinasi *para*-hidroksibenzaldehyd (*p*-hidroksi-benzaldehyd) dengan gas  $Cl_2$ , sehingga diharapkan ketersediaan bahan baku untuk sintesis senyawa analog kurkumin dapat terpenuhi.

## METODE PENELITIAN

### Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain: *p*-hidroksibenzaldehyd (Sigma Aldrich.Co), tetrahidrofuran (THF) p.a (E. Merck),  $AlCl_3$ (Fakultas Farmasi UGM), asam klorida pekat/ HCl (37 %) p.a (E. Merck); aquades (Fakultas Farmasi UAD), kaporit teknis,  $H_2SO_4$  pekat (E. Merck), lempeng silika gel GF<sub>254</sub>(E. Merck), 2-propanol p.a (E. Merck), kloroform p.a (J. T. Baker), etil asetat p.a (E. Merck) dan kertas saring.

### Jalannya Penelitian

#### 1. Sintesis

##### 4-hidroksi-3-klorobenzaldehyd

Sebanyak 13,6 g (0,102 mmol)  $AlCl_3$  dan 1,0 g (8,188 mmol) *p*-hidroksibenzaldehyd dilarutkan dengan 5 ml THF. Gas  $Cl_2$  yang telah dikeringkan dengan  $H_2SO_4$  pekat dialirkan ke dalam campuran reaksi sambil diaduk pada suhu

45°C selama 2 jam. Gas  $Cl_2$  dihasilkan dari reaksi antara campuran HCl dan aquades bebas  $CO_2$  (1:1) @ 35 ml dengan 16 g kaporit. Hasil reaksi didiamkan selama 30 menit, kemudian diuapkan pelarutnya. Kristal dicuci dengan 250 ml aquades bebas  $CO_2$ . Kristal dikeringkan di oven pada suhu 35°C. Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehyd direkristalisasi dengan etanol : aquades (2:3).

#### 2. Analisis kemurnian senyawa hasil sintesis

Produk sintesis dianalisis kemurniannya dengan KLT dalam fase diam (FD) silika gel 60 F<sub>254</sub> dan fase gerak (FG) 2-propanol-etil asetat (5:1) serta kloroform-etil asetat (5:1). Kristal diukur jarak leburnya dengan alat *Melting Point Apparatus*. Produk juga dianalisis dengan LC-MS.

#### 3. Identifikasi senyawa hasil sintesis

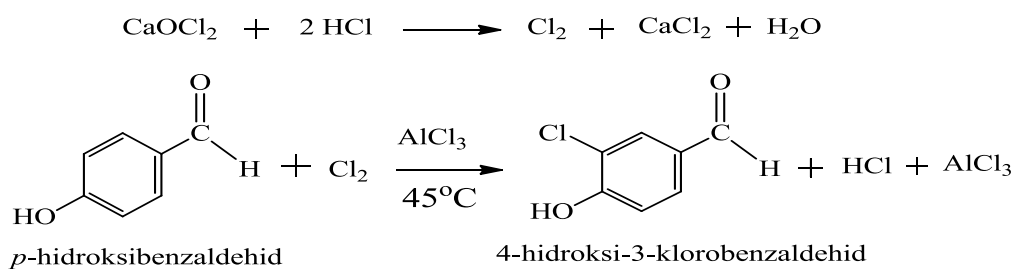
Produk sintesis dianalisis dengan spektrofotometer massa (ESI-MS), gugus fungsionalnya dengan IR, <sup>1</sup>H-NMR untuk mengetahui lingkungan hidrogen dan UV-Vis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 1. Sintesis

##### 4-hidroksi-3-klorobenzaldehyd

Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehyd dihasilkan dari reaksi klorinasi *p*-hidroksibenzaldehyd dengan gas  $Cl_2$  sebagai sumber elektofil. Gas  $Cl_2$  dapat diperoleh dengan mereaksikan antara kaporit ( $CaOCl_2$ ) dengan HCl. Substituen  $-Cl$ , dalam reaksi ini, menggantikan atom hidrogen (H) nomor 3 dari *p*-hidroksibenzaldehyd. Atom H yang disubstitusi oleh  $-Cl$  yaitu atom yang berposisi *orto* terhadap hidroksi (OH) dan *meta* terhadap aldehyd (HC=O) dari *p*-hidroksibenzaldehyd. Elektofil ( $Cl^+$ ) masuk pada posisi tersebut, karena efek pengarahan dari substituen yang telah ada sebelumnya. Gugus hidroksi merupakan gugus pengarah *ortodan* gugus aldehyd adalah gugus pengarah *meta* (Fessenden & Fessenden, 1997). Dengan demikian, atom C<sub>3</sub> adalah posisi yang paling mudah terjadinya substitusi ketiga (Gambar 1).



Gambar 1. Reaksi sintesis 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid



A B

Gambar 2. Kristal 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid (A), *p*-hidroksibenzaldehid(B)

Tabel I. Hasil sintesis 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid

Replikasi	SM (gram)	Crude product (gram)	Hasil Rekristalisasi (gram)	Rendemen (%)	Jarak lebur (°C)
1	1,008	0,8685	0,6674	52,06	
2	1,008	0,8480	0,6548	51,08	128,1–130,8
3	1,000	0,8148	0,6533	50,96	
<b>Rerata</b>				51,37	

Katalis yang digunakan dalam sintesis 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid ialah asam Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ). Katalis tersebut berperan melemahkan ikatan Cl-Cl dari gas  $\text{Cl}_2$ .  $\text{AlCl}_3$  terletak di periode ke-3 dalam sistem periodik unsur. Unsur  $^{13}\text{Al}$  ( $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^1$ ) mempunyai orbital  $3p$  yang kosong (Brady, 1999), sehingga mampu menerima pasangan elektron bebas dari Cl. Dengan demikian ikatan Cl-Cl terpolarisasi (lemah), akibatnya Cl-Cl terputus secara heterolitik menjadi  $\text{Cl}^+$  dan  $\text{Cl}^-$ . Peran  $\text{Cl}^+$  adalah sebagai elektrofil dan diserang oleh *p*-hidroksibenzaldehid (nukleofil). Adanya penyerangan nukleofil ke elektrofil ini sehingga terbentuk 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid. Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid yang dihasilkan mempunyai rumus molekul  $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$ . Senyawa iniberbentuk kristal warna kuning (Gambar 2). Rendemen dan titik leburnya tersaji pada Tabel I.

Reaksi klorinasi *p*-hidroksibenzaldehid berlangsung pada suhu dalam waktu 45°C selama 2 jam. Sintesis senyawa tersebut diperlukan suhu yang cukup tinggi dan dalam waktu relatif lama. Hal ini karena dalam strukturnya terdapat gugus aktivator (OH) dan deaktivator (HC=O) cincin dalam jumlah yang sama. Reaksi klorinasi pada senyawa aromatik dapat berlangsung pada suhu lebih rendah dan dalam waktu yang lebih singkat apabila senyawa tersebut banyak mengandung gugus aktivator cincin. Penelitian sebelumnya oleh Gusdinar dkk. (2009) yang melakukan reaksi klorinasi pada kuersetin berlangsung pada suhu lebih rendah, yaitu 25°C dan dalam waktu 3 menit. Kuersetin banyak mengandung gugus OH yang merupakan gugus aktivator cincin, sehingga reaksi dapat berlangsung pada kondisi yang lebih lunak.

Penelitian lain oleh Warsi dkk. (2012) yang melakukan reaksi klorinasi pada vanilin juga diperlukan suhu yang rendah (35°C) dan dalam waktu yang lebih cepat (30 menit). Vanilin telah diketahui mengandung dua gugus aktivator cincin (-OH dan -OCH<sub>3</sub>), sehingga reaksi juga lebih mudah.

## 2. Analisis kemurnian senyawa hasil sintesis

Kemurnian senyawa hasil sintesis dapat dilihat dari jarak leburnya. Hasil pengukuran dengan alat *Melting Point Apparatus* (Tabel I) diperoleh jarak lebur 2,7°C. Hasil ini > 2°C, hal ini karena senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid mengandung gugus Cl (isotop), sehingga memperpanjang jarak leburnya. Namun demikian masih dapat dikatakan bahwa produk sintesis sudah murni.

Kemurnian produk sintesis juga ditentukan berdasarkan hasil analisis dengan KLT (Gambar 3). Hasil KLT 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid tersaji pada Tabel II. Hasil KLT dalam fase gerak 2-propanol-etil asetat (5:1) menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis masih mengandung sedikit *starting material*. Namun dengan fase gerak kloroform-etil asetat (5:1) hanya terdapat satu spot. Untuk menentukan kemurnian lebih lanjut, dilakukan analisis menggunakan LC-MS (Gambar 4). Berdasarkan analisis ini, diperoleh kromatogram tunggal, hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah murni.

## 3. Identifikasi senyawa hasil sintesis

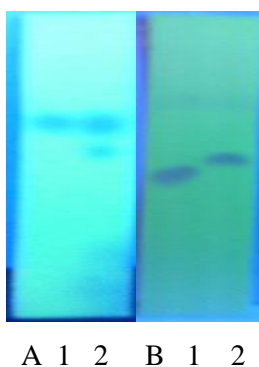
Identifikasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan LC-MS. Analisis ini dimaksudkan untuk mengetahui bobot molekulnya. Spektrum massa (ESI-MS) 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid dapat dilihat pada Gambar 5, sedangkan ion dan fragmennya tersaji pada Tabel III. Analisis menggunakan spektrometri massa, diperoleh hasil bobot molekul 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid sebesar 157,20. Apabila dilakukan perhitungan, bobot molekulnya sudah sesuai dengan senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid. Identifikasi terhadap 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid berikutnya menggunakan spektrofotometer IR (cm<sup>-1</sup>, KBr) (Gambar 6) dan dibandingkan dengan *starting material*-nya (Gambar 7). Identifikasi ini diperlukan untuk mengetahui gugus-gugus dari senyawa tersebut. Spektra IR senyawa hasil sintesis diinterpretasi berdasarkan pustaka (Sastrohamidjojo, 1992). Vibrasi rentangan C-Cl aromatik ditunjukkan dengan adanya dua puncak serapan yang identik dan kuat pada bilangan gelombang 1296,2 dan 1226,7 cm<sup>-1</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa gugus -Cl telah masuk pada inti aromatik *p*-hidroksibenzaldehid. Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid sebagai hasil klorinasi *p*-hidroksibenzaldehid, kemudian dilakukan analisis dengan spektroskopi <sup>1</sup>H NMR. Analisis ini diperlukan untuk mengetahui lingkungan hidrogen yang terikat oleh atom karbon yang satu dengan hidrogen yang terikat oleh atom karbon lainnya. Hasil analisis dengan spektroskopi <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) disajikan dalam Tabel IV, sedangkan spektrumnya dapat dilihat pada Gambar 8.

Tabel II. Hasil KLT 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid (2) dan *p*-hidroksibenzaldehid (1) deteksi sinar UV<sub>254</sub>

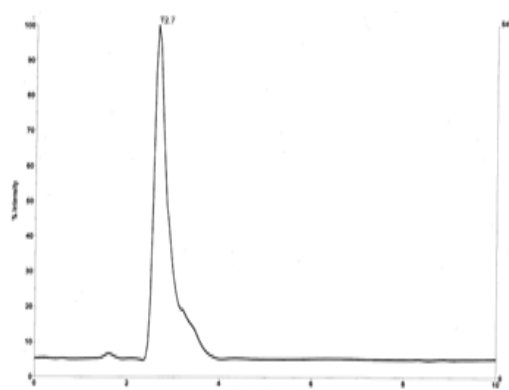
Senyawa	2-propanol-etil asetat (5:1)		Kloroform-etil asetat (5:1)		Jarak elusi 8 cm
	Jarak spot (cm)	R <sub>f</sub>	Jarak spot (cm)	R <sub>f</sub>	
1	5,5	0,69	3,4	0,43	
2	5,4	0,68	4,0	0,50	

Tabel III. Ion dan fragmen 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid

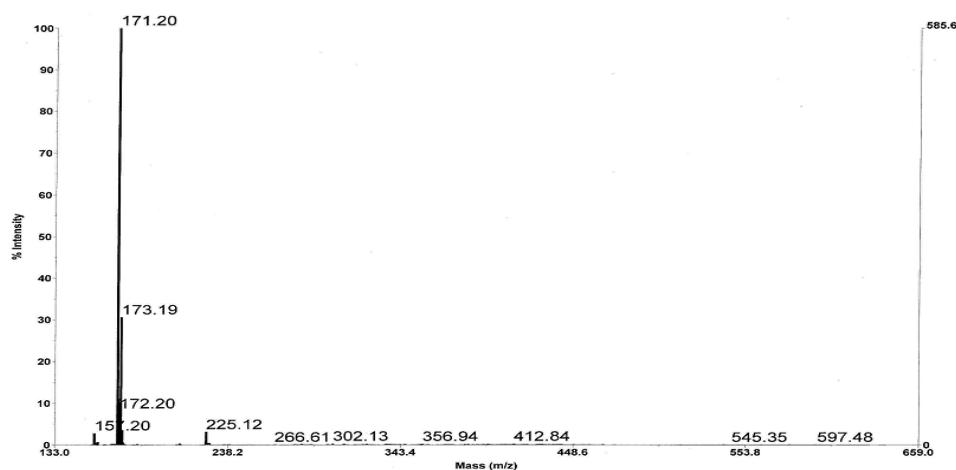
Ionisasi positif	
Ion/Fragmen	m/z
M [ <sup>35</sup> Cl]	157,20
M [ <sup>35</sup> Cl] - 3 H + OH	171,20 ( <i>base peak</i> )
M [ <sup>37</sup> Cl] - 3 H + OH	173,19



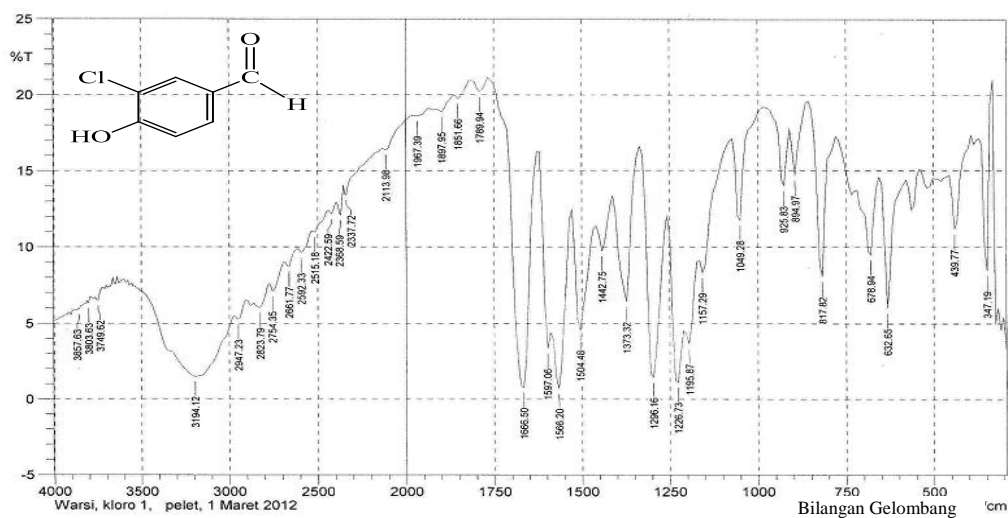
Gambar 3. Profil kromatogram KLT 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid (2) Dan *p*-hidroksibenzaldehid (1) dalam FD silika gel 60 F<sub>254</sub> dan FG 2-propanol-etil asetat (5:1) [A], kloroform-etil asetat (5:1) [B]



Gambar 4. Kromatogram LC 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid



Gambar 5. Spektrum massa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid



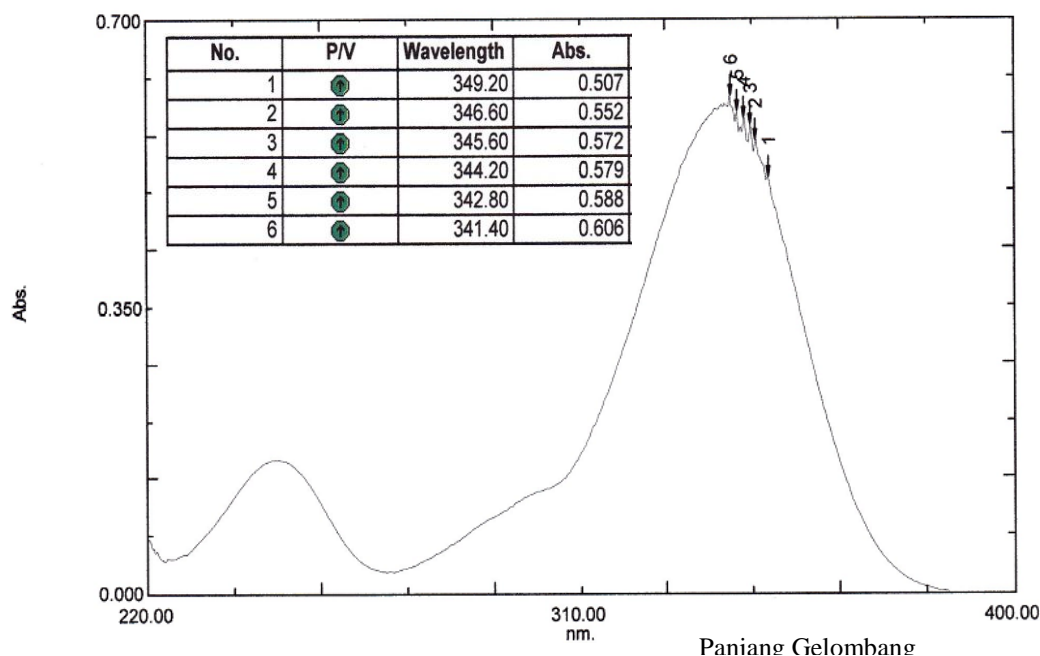
Gambar 6. Spektrum IR 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid



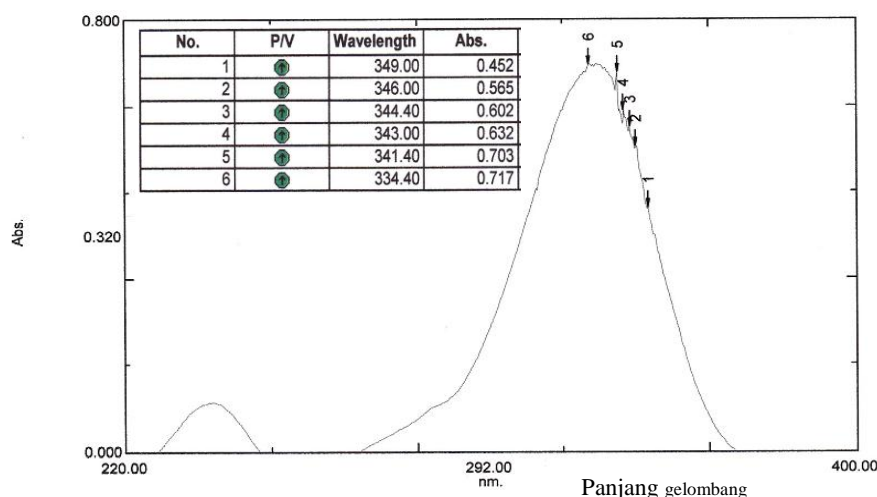
Proton–proton dalam cincin benzen dari 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid tidak ekuivalen sehingga muncul 5 lingkungan proton yang berbeda. Satu proton dari H<sub>2</sub> displit proton H<sub>6</sub> muncul doublet serta displit proton H<sub>5</sub> muncul doublet, sehingga signal muncul dua doublet (doble doublet). Proton H<sub>2</sub> tersebut saling mengadakan interaksi yaitu *meta coupling* dengan proton H<sub>6</sub>. Satu proton dari H<sub>5</sub> displit proton H<sub>6</sub> sehingga muncul doublet dan mengadakan interaksi (*ortho coupling*). Satu proton dari H<sub>6</sub> displit proton H<sub>5</sub> sehingga muncul doublet dan saling mengadakan interaksi (*meta coupling*). Interaksi *para coupling* antara proton H<sub>2</sub> dan proton H<sub>5</sub> dapat diabaikan. Lingkungan–lingkungan proton tersebut sudah sesuai dengan 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid.

Selain analisis–analisis di atas, senyawa 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid juga diidentifikasi menggunakan spektrofotometer UV–Vis (Gambar 9) dan dibandingkan dengan *starting materialnya*, yaitu 4–hidroksibenzaldehid (Gambar 10). Spektrum tersebut diukur dalam konsentrasi yang sama (30 μM, dalam pelarut etanol).

Hasil analisis spektrum UV–Vis 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid dan 4–hidroksibenzaldehid masing–masing memberikan 6 puncak. Hasil tersebut dapat diketahui bahwa substituen –Cl sudah masuk ke dalam inti aromatik 4–hidroksibenzaldehid. Substituen –Cl merupakan gugus auksokrom, sehingga dengan masuknya substituen tersebut ke dalam inti aromatik 4–hidroksibenzaldehid terjadi pergeseran merah/batokromik, yaitu panjang gelombang maksimumnya bergeser ke arah lebih panjang (Mulja dan Suharman, 1995). Pergeseran panjang gelombang maksimum tersebut terjadi terutama pada puncak utama (puncak 6), yaitu dari 334,40 nm menjadi 341,40 (terjadi pergeseran sebesar 7 nm). Hasil analisis KLT, LC–MS, IR, <sup>1</sup>H–NMR dan spektrum UV–Vis menunjukkan bahwa klorinasi *p*–hidroksibenzaldehid menghasilkan senyawa 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid. Senyawa tersebut merupakan bahan baku dalam sintesis analog kurkumin. Adanya kondensasi lebih lanjut antara 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid dengan bahan baku lainnya (suatu senyawa keton) akan dihasilkan senyawa baru yang merupakan analog kurkumin.



Gambar 9. Spektrum UV–Vis 4–hidroksi–3–klorobenzaldehid



Gambar 10. Spektrum UV-Vis *p*-hidroksibenzaldehid

## KESIMPULAN

Senyawa 4-hidroksi-3-klorobenzaldehid disintesis melalui reaksi klorinasi antara *p*-hidroksibenzaldehid dan gas Cl<sub>2</sub> dalam katalis AlCl<sub>3</sub> pada suhu 45°C, dengan rendemen rerata yang dihasilkan sebesar 51,37 %.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia Serpong dan Fakultas MIPA Universitas Gadjah Mada yang telah membantu analisis struktur senyawa hasil sintesis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Brady, J. E., 1999, *Kimia Universitas, Asas & Unsur*, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A. H. dan Achmadi, S., Jilid 1, Edisi ke-5, Jakarta, 245.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U. and Banerjee, R. K., 2004, Turmeric and Curcumin: Biological Actions and Medicinal Applications, *Curr. Sci.*, 87, 1.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., 1997, *Kimia Organik*, diterjemahkan oleh Pudjaatmaka, A. H., Jilid 1, Edisi ke-3, Erlangga, Jakarta, 477, 483.
- Gusdinar, T., Herowati, R., Kartasasmita, R. E. dan Adnyana, I. K., 2009, Sintesis Kuersetin Terklorinasi dan Aktivitas Perlindungan terhadap Tukak Lambung, *Majalah Farmasi Indonesia*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 20 (4), 171-177.
- Mulja, M. dan Suharman, 1995, *Analisis Instrumental*, Cetakan Pertama, Airlangga University Press, Surabaya, 27.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of some New Series of Curcumine Analogue, Antioxidative, Anti Inflammatory, Antibacterial Activities and Qualitative Structure Activity Relationships, *Disertasi*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- Sastrohamidjojo, H., 1992, *Spektroskopi Inframerah*, Edisi Pertama, Cetakan Pertama, Liberty, Yogyakarta, 78.
- Warsi, Sardjiman dan Riyanto, S., 2012, Sintesis 4-Hidroksi-5-kloro-3-metoksibenzaldehid dan Elusidasi strukturnya, *Pharmacia*, Jurnal Ilmiah Kefarmasian, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, 2 (2), 129-134