

Metilasi Asam Galat Menggunakan Agen Metilasi Dimetil Sulfat (DMS) atau Dimetil Karbonat (DMC)

Lolita Ramya Yulinda, Tutik Dwi Wahyuningsih, Harno Dwi Pranowo

*Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta*

ABSTRACT

Methylation of gallic acid has been conducted by the use of dimethyl sulfate (DMS) or dimethyl carbonate (DMC) as methylating agents. Methylation of gallic acid using DMS was carried out by various methods, i.e. mild condition at ambient temperature, reflux and sonication. The best method was achieved by methylation under reflux yielded 48.9% efficiency of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid.

Methylation of gallic acid with DMC was performed with several variations on the type and amount of base and phase transfer catalyst (PTC). In addition, green methods sonochemistry and microwave irradiation have also been done. Unfortunately, the methylation of gallic acid failed to give 3,4,5-trimethoxybenzoic acid. Methylation of gallic acid using green reagent DMC gave high yield at mole ratio of gallic acid : DMC : K_2CO_3 : KI : PTC of tetrabutyl ammonium bromide (TBAB) = 5 : 320 : 20 : 5 : 8 under reflux for 10 hours and produced 75.96% of methyl 3,4,5-trimethoxybenzoate. Atom economy of gallic acid methylation method using DMC is 37.95%, which is not very different from that of DMS method (30.47%). However, the methylation method using DMC produced by products, which have the lower toxicity compared to that of methylation using DMS.

Key words: Gallic acid, methylation, dimethyl sulphate, dimethyl carbonate, TBAB

I. PENDAHULUAN

Konsep kimia hijau menggunakan penyelesaian ilmiah yang inovatif untuk menyelesaikan masalah lingkungan yang muncul. Hal ini berdasarkan 12 prinsip kimia hijau yang diusulkan oleh Anastas dan Warner (1998) melalui "*The Twelve Principles of Green Chemistry*." Salah satu prinsip kimia hijau adalah mengusulkan penggunaan reagen yang lebih aman (*greener*). Beberapa reagen digantikan oleh reagen lain karena memiliki toksisitas yang tinggi dan bersifat karsinogenik. Reagen pengganti tersebut dianggap lebih ramah lingkungan karena memiliki toksisitas yang lebih rendah dan menghasilkan produk samping yang lebih aman.

Salah satu senyawa kimia yang sering digunakan sebagai bahan dasar dalam reaksi kimia adalah asam galat. Asam galat merupakan senyawa polihidroksi yang berpotensi digunakan sebagai antioksidan, antikarsinogenik, antiviral, dan anti inflamatori (Eslami *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2001). Kajian tentang derivatisasi asam galat telah banyak dilakukan yaitu dengan melakukan metilasi terhadap gugus hidroksi pada asam galat. Senyawa-senyawa turunan asam galat memiliki potensi menghambat penyebaran sel kanker (Chavez *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2009).

Reaksi metilasi merupakan reaksi penggantian suatu atom atau molekul dengan gugus metil. Sumber elektrofil metil yang umum digunakan berasal dari reagen dimetil sulfat (DMS, LD₅₀ 0,44 g/kg) atau metil halida (CH₃-X, LD₅₀ 0,076 g/kg). Dimetil sulfat dan metil halida merupakan agen metilasi yang memiliki toksisitas tinggi dan bersifat karsinogenik. Oleh karena itu, penggunaan kedua reagen tersebut perlu dihindari. Sebagai alternatif pengganti kedua reagen tersebut digunakan dimetil karbonat (DMC, LD₅₀ 13,8

g/kg) yang lebih ramah lingkungan. Hal ini terlihat mulai dari proses pembentukannya yaitu dihasilkan dari proses karbonilasi metanol dengan oksigen. Selain itu, DMC memiliki toksisitas yang rendah (Tundo, 2001).

Kimia hijau juga menyediakan inovasi alternatif dalam penghematan penggunaan energi selama proses kimia. Inovasi alternatif tersebut adalah penggunaan metode sonokimia dan radiasi gelombang mikro (*microwave*) untuk menggantikan metode pemanasan (refluks) dengan temperatur tinggi pada reaksi konvensional. Sonokimia banyak digunakan dalam sintesis organik karena dapat menghasilkan produk yang lebih banyak dengan temperatur yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan metode konvensional. Sonokimia digunakan untuk mempercepat pelarutan suatu materi dengan memecah reaksi intermolekuler menggunakan gelombang ultrasonik sehingga partikel memiliki diameter dalam skala nano (Suslick dan Price, 1999). Selain itu, dengan menggunakan metode sonokimia reaksi kimia dapat berlangsung lebih cepat dan dapat meminimalisasi limbah.

Keuntungan yang sama juga diperoleh melalui penggunaan metode radiasi gelombang mikro dalam sintesis organik. Gelombang mikro berinteraksi langsung dengan seluruh molekul campuran yang aktif menyerap energi gelombang mikro melalui mekanisme polarisasi dipolar dan mekanisme konduksi. Oleh karena itu, larutan yang dikenai radiasi gelombang mikro dapat mencapai titik didihnya dengan sangat cepat, bahkan larutan dapat mendidih di atas titik didih normalnya pada tekanan atmosfer yang dikenal dengan istilah *super boiling* atau *super heating* (Tapas *et al.*, 2009). Penelitian ini difokuskan pada reaksi metilasi asam galat menggunakan agen metilasi DMS dibandingkan dengan kajian kimia hijau terhadap berbagai metode metilasi asam galat menggunakan reagen DMC yaitu metode sonokimia dan radiasi gelombang mikro.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian memiliki kualitas pro analisis dari Merck yaitu asam galat, dimetil karbonat (DMC), dimetil sulfat (DMS), tetrabutylamonium bromida (TBAB), kalium karbonat (K_2CO_3), boron trifluoro eterat ($BF_3 \cdot OEt_2$), natrium hidroksida (NaOH), kalium iodida (KI), asam klorida (HCl), natrium sulfat (Na_2SO_4) anhidrat, metiltersierbutil eter (MTBE), asetonitril, N,O-bis(trimetilsilil) trifluoroasetamida (BSTFA).

2.2 Prosedur Penelitian

2.2.1 Metilasi asam galat menggunakan reagen dimetil sulfat (DMS)

A. Metode tanpa pemanasan

Metilasi asam galat menggunakan reagen dimetil sulfat tanpa pemanasan dilakukan berdasarkan metode Lokeswari *et al.* (2010) yaitu dilakukan dengan cara melarutkan sebanyak 1,5 g (37,5 mmol) NaOH ke dalam 10 mL akuades. Ke dalam larutan NaOH dimasukkan asam galat sebanyak 0,85 g (5 mmol) dan diaduk tanpa pemanasan. Selanjutnya ke dalam campuran ditambahkan dimetil sulfat (DMS) sebanyak 2,8 mL (30 mmol) tetes demi tetes sambil terus diaduk selama 6 jam. Campuran hasil reaksi diasamkan menggunakan HCl 50% (v/v) hingga terbentuk endapan (pH=2). Endapan yang terbentuk disaring dan dicuci dengan menggunakan akuades. Produk yang diperoleh kemudian ditimbang dan disililasi untuk dianalisis menggunakan spektrometer GC-MS.

B. Metode pemanasan (refluks)

Metilasi asam galat menggunakan reagen dimetil sulfat dengan pemanasan (refluks) dilakukan berdasarkan metode yang telah dilakukan oleh Li *et al.* (2009). Metilasi asam galat berdasarkan metode Li *et al.* dilakukan dengan cara melarutkan sebanyak 1,5 g (37,5 mmol) NaOH ke dalam 10 mL akuades dan diaduk hingga NaOH larut. Larutan NaOH diletakkan dalam penangas es hingga suhu larutan di dalam labu kurang dari 20 °C. Setelah itu, asam galat sebanyak 0,85 g (5 mmol) dimasukkan ke dalam labu dan diaduk hingga asam galat larut. Sementara itu, dimetil sulfat (DMS) sebanyak 2,8 mL (30 mmol) dimasukkan ke dalam corong tetes dan ditambahkan ke dalam labu tetes demi tetes. Setelah penambahan DMS selesai, campuran diaduk pada suhu 30-40 °C selama 1 jam dan kemudian secara perlahan-lahan suhu dinaikkan hingga mencapai 90 °C dan dijaga pada suhu tersebut selama 1 jam. Selanjutnya campuran direfluks selama 2 jam. Setelah itu, campuran reaksi didinginkan dan perlakuan terhadap campuran hasil setelah refluks sama dengan perlakuan campuran reaksi tanpa pemanasan. Produk yang diperoleh kemudian ditimbang dan disililasi untuk dianalisis dengan menggunakan spektrometer GC-MS.

C. Metode sonokimia

Metilasi asam galat dengan menggunakan reagen dimetil sulfat juga dapat dilakukan dengan metode sonokimia yaitu memberikan perlakuan ultrasonik terhadap reaktan dengan kondisi tertentu. Perlakuan campuran hasil setelah dikenai gelombang ultrasonik sama dengan perlakuan campuran hasil pada metode tanpa pemanasan dan refluks. Produk yang diperoleh kemudian ditimbang dan disililasi untuk dianalisis menggunakan spektrometer GC-MS.

2.2.2 Metilasi asam galat menggunakan reagen dimetil karbonat (DMC)

A. Metode pemanasan (refluks)

A.1 Variasi jumlah basa

Sebanyak 0,85 g (5 mmol) asam galat dimasukkan ke dalam labu leher tiga yang telah dilengkapi dengan termometer, pendingin bola, penangas minyak dan pengaduk magnet. Kemudian ke dalam labu ditambahkan 14,4 mL (160 mmol) DMC, 0,518 g (3,75 mmol) K_2CO_3 , dan 0,97 g (3 mmol) TBAB. Campuran reaksi kemudian diaduk dan direfluks selama 5 jam. Setelah dingin, campuran dinetralkan dengan menggunakan HCl hingga pH 1 dan diekstrak dengan MTBE. Lapisan organik dipisahkan, dicuci dengan akuades dan ditambahkan Na_2SO_4 anhidrat kemudian dievaporasi untuk menghilangkan pelarut. Produk yang diperoleh kemudian ditimbang dan disililasi untuk dianalisis dengan menggunakan spektrometer IR dan GC-MS. Proses ini diulangi dengan mengganti jumlah basa K_2CO_3 sebanyak 2,76 g (20 mmol).

A.2 Variasi jumlah KTF

Menggunakan cara yang sama dengan prosedur A.1 dilakukan variasi jumlah KTF menggunakan jumlah basa yang memberikan hasil optimum. Variasi jumlah KTF yang dipakai adalah 3 dan 8 mmol.

A.3 Variasi jumlah DMC

Menggunakan cara yang sama dengan prosedur A.1 dilakukan variasi jumlah DMC menggunakan jumlah basa dan jumlah KTF yang memberikan hasil optimum. Variasi jumlah DMC yang dipakai adalah 160 dan 320 mmol.

A.4 Variasi lama waktu reaksi

Menggunakan cara yang sama dengan prosedur A.1 dilakukan variasi waktu reaksi menggunakan jumlah basa, jumlah KTF dan jumlah DMC yang memberikan hasil optimum. Variasi waktu refluks yang digunakan adalah 5 dan 10 jam.

A.5 Variasi jenis basa

Menggunakan cara yang sama dengan prosedur A.1 dilakukan variasi jenis basa menggunakan jumlah KTF, jumlah DMC dan waktu reaksi yang memberikan hasil optimum. Variasi jenis basa yang digunakan adalah K_2CO_3 dan NaOH dengan adanya KI.

B. Metode sonokimia

Variasi jumlah basa, jumlah KTF dan jumlah DMC yang memberikan hasil optimum pada metode refluks diaplikasikan terhadap reaksi metilasi asam galat menggunakan metode sonokimia.

C. Metode radiasi gelombang mikro

C.1 Basa K_2CO_3 , KTF TBAB

Sebanyak 0,85 g (5 mmol) asam galat; 26,9 mL (320 mmol) DMC; 2,76 g (20 mmol) K_2CO_3 ; dan 2,59 g (8,02 mmol) TBAB dimasukkan ke dalam wadah melamin. Campuran reaksi kemudian diaduk selama 1 jam dan direaksikan di dalam *microwave* selama 4 menit. Setelah itu, campuran reaksi didinginkan hingga mencapai suhu kamar dan perlakuan terhadap campuran reaksi selanjutnya sama dengan prosedur refluks (A.1).

C.2 Basa K_2CO_3 , KTF Boron trifluoro eterate ($BF_3 \cdot OEt_2$)

Menggunakan cara yang sama dengan prosedur C.2 dilakukan variasi KTF yaitu mengganti pasangan basa K_2CO_3 dan KTF TBAB dengan $BF_3 \cdot OEt_2$. Jumlah $BF_3 \cdot OEt_2$ yang digunakan adalah 0,13 mL (1 mmol). Setelah diradiasi menggunakan gelombang mikro, campuran didinginkan selanjutnya diencerkan dengan diklorometana (20 mL) dan dicuci dengan larutan NaOH 50% (b/v) sebanyak 2 x 20 mL, ditambahkan Na_2SO_4 anhidrat dan dievaporasi. Produk yang diperoleh ditimbang dan disililasi untuk dianalisis dengan menggunakan spektrometer GC-MS.

2.2.3 Sililasi

Sebanyak 0,02 gram sampel dilarutkan dalam 0,5 mL asetonitril kemudian diaduk dengan pengaduk magnet selama 30 menit. Larutan tersebut diambil sebanyak 200 μ L dan ke dalamnya ditambahkan 100 μ L BSTFA. Larutan diaduk dan dipanaskan pada 60-70 $^{\circ}C$ selama 20 menit yang kemudian diinjeksikan pada spektrometer GC-MS.

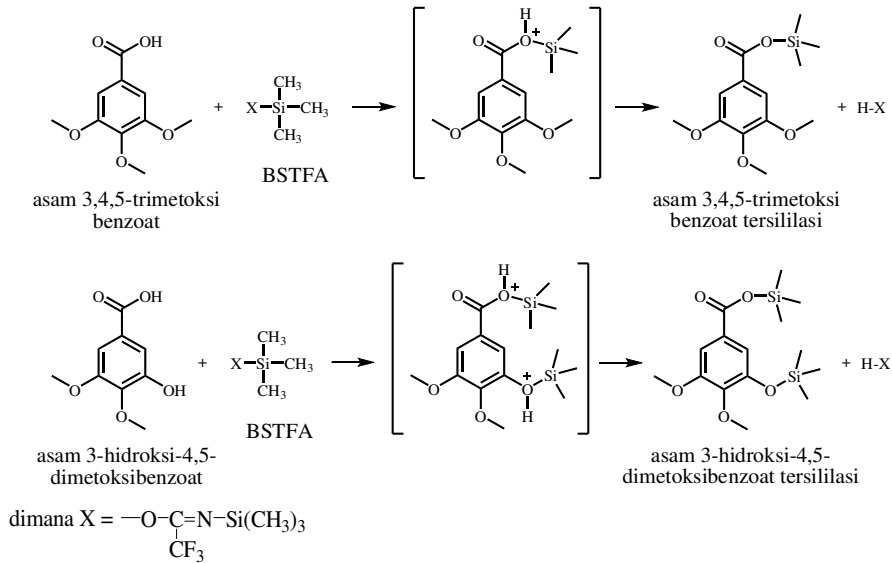
3. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

3.1 Metilasi Asam Galat Menggunakan Reagen Dimetil Sulfat (DMS) dengan Variasi Metode

Hasil reaksi metilasi asam galat yang diperoleh kemudian dilakukan analisis menggunakan GC-MS. Sebelum senyawa produk metilasi dianalisis, dilakukan sililasi terlebih dahulu. Salah satu reagen yang biasa digunakan untuk reaksi sililasi adalah N,O-bis(trimetilsilil) trifluoro-asetamida (BSTFA). Reaksi sililasi hasil metilasi asam galat menggunakan BSTFA ditunjukkan pada Gambar 3.1.

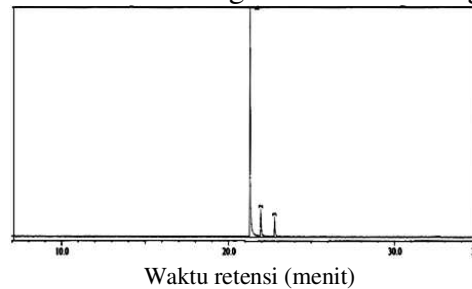
Asam galat memiliki tiga gugus hidroksi dan satu gugus karboksilat sehingga diperlukan sililasi untuk mengetahui komposisi senyawa produk metilasi yaitu mono-, di- atau trimetilasi pada gugus hidroksi asam galat. Selain itu, gugus polar -OH dalam senyawa memungkinkan terjadinya interaksi ikatan hidrogen yang menyebabkan berkurangnya volatilitas senyawa sehingga tidak terdeteksi dengan analisis menggunakan GC-MS. Oleh karena itu, sililasi juga bertujuan untuk menghindari adanya interaksi ikatan

hidrogen melalui penggantian terhadap atom hidrogen pada gugus polar –OH dengan gugus –Si(CH₃)₃ (trimetilsilil) sehingga volatilitas senyawa yang akan dianalisis dapat ditingkatkan.



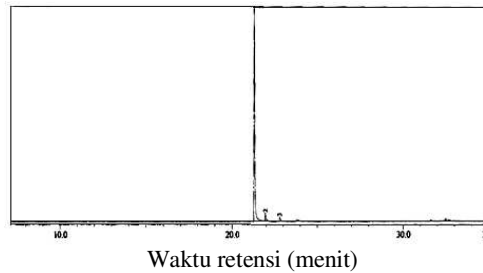
Gambar 3.1 Reaksi sililasi hasil metilasi asam galat dengan BSTFA

Metilasi asam galat menggunakan DMS dengan metode Lokeswari *et al.* (2010) menghasilkan produk berwujud padatan coklat muda seberat 0,41 g. Analisis senyawa dengan GC-MS melalui metode sililasi menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 3.2.



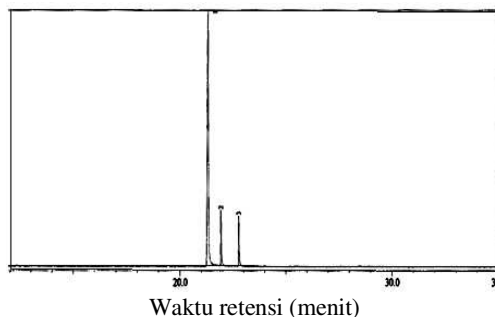
Gambar 3.2 Kromatogram GC metilasi asam galat menggunakan DMS tanpa panas

Metilasi asam galat menggunakan DMS dengan metode refluks (Li *et al.*, 2009) menghasilkan padatan coklat tua dengan berat 0,54 g. Analisis senyawa dengan GC-MS menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 3.3.



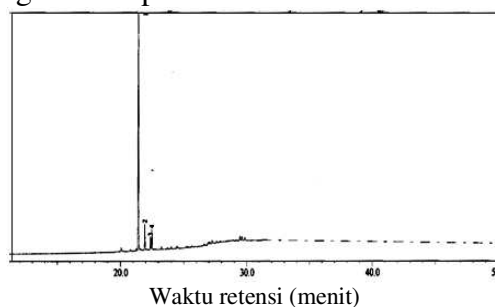
Gambar 3.3 Metilasi asam galat menggunakan DMS dengan pemanasan

Reaksi metilasi asam galat menggunakan DMS dengan metode sonokimia selama 1 jam menghasilkan padatan putih pucat dengan berat 0,42 g. Analisis senyawa dengan GC-MS menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 3.4.



Gambar 3.4 Metilasi asam galat menggunakan DMS dengan sonokimia selama 1 jam

Reaksi metilasi asam galat menggunakan DMS dengan metode sonokimia selama 2 jam menghasilkan padatan putih pucat dengan berat 0,3 g. Analisis senyawa dengan GC-MS menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 3.5.



Gambar 3.5 Metilasi asam galat menggunakan DMS dengan sonokimia selama 2 jam

Kromatogram GC produk metilasi asam galat menggunakan DMS dengan variasi metode memiliki pola puncak yang hampir sama yaitu 3 puncak utama (Gambar 3.2, 3.3, dan 3.4) dan 4 puncak utama (Gambar 3.5). Spektrum massa puncak 1 diperkirakan merupakan senyawa asam 3,4,5-trimetoksibenzoat. Senyawa ini memiliki berat molekul 212 g/mol, namun karena dilakukan sililasi ion molekular (M^+) muncul pada m/z 284.

Spektrum massa puncak 2 dan 3 diperkirakan merupakan isomer, yaitu tampak pada ion molekular (M^+) dengan m/z 342 yang sama. Senyawa tersebut adalah asam 3-hidroksi-4,5-dimetilbenzoat dan asam 4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoat dengan berat molekul 198 g/mol, namun karena dilakukan sililasi berat molekul menjadi 342 g/mol seperti tampak pada ion molekular.

Senyawa asam 3-hidroksi-4,5-dimetoksi benzoat dan asam 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat dapat dibedakan melalui harga momen dipol. Harga momen dipol teoritis senyawa asam 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat adalah 2,331, sedangkan senyawa asam 3-hidroksi-4,5-dimetoksi benzoat adalah 2,956. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa asam 3-hidroksi-4,5-dimetoksi benzoat lebih polar dibandingkan dengan senyawa asam 4-hidroksi-3,5-dimetoksi benzoat. Oleh karena itu, senyawa asam 3-hidroksi-4,5-dimetoksi benzoat muncul sebagai puncak 3 dengan waktu retensi paling lama karena interaksi senyawa dengan fasa diam yang bersifat semipolar di dalam kolom lebih lama (Kolom: Rastek Rxi-5MS).

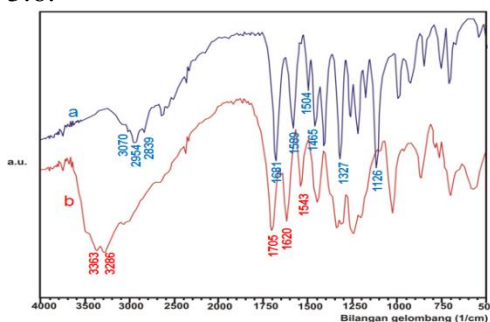
Puncak 4 diperkirakan merupakan senyawa asam 3,5-dihidroksi-4-metoksi benzoat. Senyawa ini memiliki berat molekul 184 g/mol, namun karena dilakukan sililasi ion molekular (M^+) muncul pada m/z 400.

Berdasarkan analisis kromatogram GC dan spektra massa, senyawa hasil reaksi metilasi asam galat menggunakan DMS dengan metode sonokimia selama 1 jam ditunjukkan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Produk metilasi asam galat menggunakan DMS dengan metode sonokimia selama 2 jam

Puncak	t_R (menit)	Kadar (%)	M^+	Base peak	Senyawa
1	21,420	82,82	284	225	Asam 3,4,5-trimetoksibenzoat tersililasi
2	21,925	7,90	342	73	Asam 4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzoat tersililasi
3	22,377	3,01	342	73	Asam 3-hidroksi-4,5-dimetoksibenzoat tersililasi
4	22,482	6,27	400	281	Asam 3,5-dihidroksi-4-metoksibenzoat tersililasi

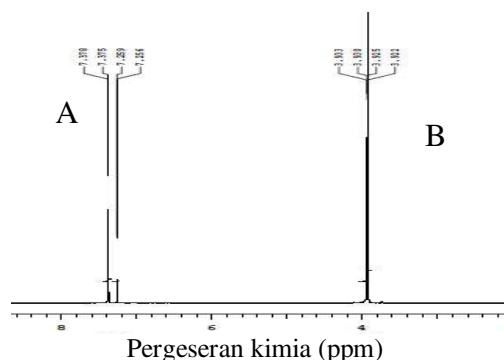
Hasil reaksi metilasi asam galat menggunakan DMS dengan kadar tertinggi kemudian dimurnikan sehingga diperoleh senyawa tunggal, selanjutnya dianalisis menggunakan spektrometer IR. Spektra IR produk metilasi asam galat dan asam galat ditunjukkan pada Gambar 3.6.

**Gambar 3.6** Spektra IR produk metilasi asam galat (a) dan asam galat (b)

Serapan pada bilangan gelombang 3070 cm^{-1} menunjukkan adanya ikatan $C_{sp^2}\text{-H}$. Serapan pada bilangan gelombang 2954 cm^{-1} merupakan serapan dari regangan asimetri $C_{sp^3}\text{-H}$. Serapan pada daerah 2839 cm^{-1} merupakan serapan dari regangan simetri $C_{sp^3}\text{-H}$. Adanya serapan regangan $C_{sp^3}\text{-H}$ pada spektrum IR asam 3,4,5-trimetoksibenzoat yang tidak ditemukan pada spektrum IR asam galat menunjukkan bahwa reaksi metilasi telah berhasil dilakukan.

Serapan karbonil $C=O$ karboksilat tampak pada 1681 cm^{-1} . Serapan bilangan gelombang 1589 dan 1504 cm^{-1} merupakan serapan $C=C$ aromatis. Serapan pada bilangan gelombang 1327 cm^{-1} merupakan tekukan simetri $-\text{CH}_3$ dan serapan pada 1465 cm^{-1} merupakan tekukan asimetri $-\text{CH}_3$. Sedangkan serapan $C\text{-O}\text{-C}$ tampak pada bilangan gelombang 1126 cm^{-1} . Terbentuknya asam 3,4,5-trimetoksi benzoat berdasarkan analisis spektrum IR ditunjukkan oleh tidak tampaknya serapan hidroksi $-\text{OH}$ dari asam galat pada bilangan gelombang 3286 dan 3363 cm^{-1} yang berupa serapan tajam dan kuat seperti pada spektrum IR asam galat. Serapan $-\text{OH}$ asam pada asam 3,4,5-trimetoksi benzoat tampak pada bentuk serapan yang melebar pada daerah $3600\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ yang khas karena adanya ikatan hidrogen.

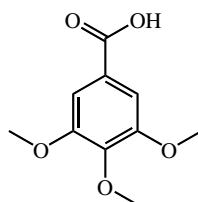
Hasil analisis kromatogram GC, spektra massa dan spektra IR diperkuat oleh analisis ^1H NMR. Spektrum ^1H NMR produk metilasi asam galat menggunakan spektrometer ^1H NMR ditunjukkan pada Gambar 3.7.



Gambar 3.7 Spektra ^1H NMR produk metilasi asam galat dengan DMS

Analisis spektrum ^1H NMR produk metilasi asam galat menunjukkan adanya dua daerah pergeseran kimia. Pergeseran kimia daerah A pada $\delta = 7,3$ ppm (singlet, 2 H) merupakan karakteristik pergeseran proton-proton pada cincin aromatis sebagai akibat adanya efek anisotropi yaitu efek medan yang bekerja melalui ruang (efek awan perisai). Pergeseran kimia daerah B pada $\delta = 3,9$ ppm (singlet, 9 H) merupakan pergeseran proton-proton pada gugus metoksi ($-\text{OCH}_3$). Atom O dengan elek-tronegativitas tinggi akan menarik elektron melalui efek induksi ikatan σ menyebabkan kerapatan elektron di sekitar atom H berkurang sehingga atom H pada gugus metoksi menjadi kurang terlindungi.

Berdasarkan kromatogram GC, spektra massa, spektra IR dan ^1H NMR dapat disimpulkan bahwa produk reaksi metilasi asam galat menggunakan DMS adalah senyawa asam 3,4,5-trimetoksibenzoat (Gambar 3.8). hasil sintesis asam 3,4,5-trimetoksibenzoat dengan variasi metode ditunjukkan pada Tabel 3.2.



Gambar 3.8 Struktur senyawa asam 3,4,5-trimetoksibenzoat

Tabel 3.2 Hasil sintesis asam 3,4,5-trimetoksibenzoat dengan variasi metode

Metode	Waktu (jam)	Kadar asam 3,4,5-trimetoksibenzoat (%)	Rendemen (%)
Tanpa pemanasan ^a	6	85,01	32,88
Pemanasan (refluks)^b	4	96,05	48,93
Sonokimia	1	79,63	31,55
Sonokimia	2	82,82	46,88

Keterangan: rasio mol asam galat : DMS : NaOH = 5 : 30 : 37,5

a = Lokeswari *et al.*, 2010 (tidak ada data rendemen)

b = Li *et al.*, 2009 (rendemen: 65%)

3.2 Metilasi Asam Galat Menggunakan Reagen Dimetil Karbonat (DMC)

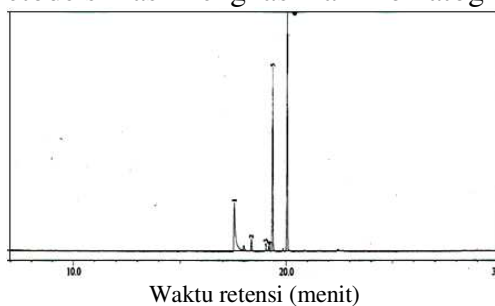
3.2.1 Metilasi dengan Variasi Jumlah Basa dan KTF

Variasi pertama yaitu melakukan variasi jumlah basa. Jenis basa yang digunakan dalam variasi jumlah basa yaitu potasium karbonat (K_2CO_3) dan jumlah basa yang divariasikan yaitu 3,75 dan 20 mmol. Reaksi metilasi asam galat dengan jumlah basa 3,75

mmol tidak dapat menghasilkan senyawa asam 3,4,5-trimetoksi benzoat. Hal ini ditunjukkan oleh hasil analisis kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis yaitu harga *retardation factor* (R_f) senyawa hasil metilasi masih sama dengan harga R_f asam galat yang berarti bahwa reaksi metilasi belum berhasil. Reaksi metilasi asam galat dengan jumlah basa 20 mmol juga tidak dapat menghasilkan senyawa asam 3,4,5-trimetoksibenzoat karena campuran reaksi membentuk padatan yang menggumpal di dasar labu sehingga tidak dapat diaduk. Hal ini disebabkan jumlah KTF tetrabutyl amonium bromida (TBAB) yang tidak sebanding dengan peningkatan jumlah basa yang digunakan sehingga tidak dapat memfasilitasi proses transfer fasa.

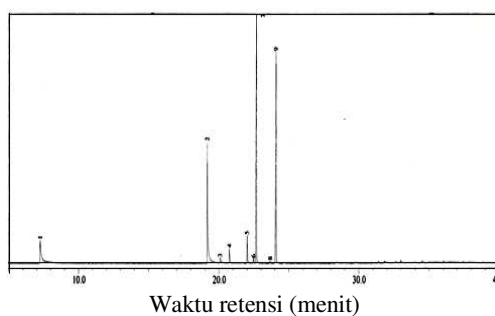
3.2.2 Metilasi dengan Variasi Jumlah DMC dan Lama Waktu Reaksi

Metilasi asam galat selanjutnya dilakukan dengan variasi jumlah DMC yaitu 160 dan 320 mmol. Pada tahap ini digunakan jumlah basa 20 mmol, TBAB 8 mmol dan waktu reaksi 5 jam. Reaksi metilasi asam galat menggunakan 160 mmol DMC tidak dapat menghasilkan produk metilasi, sedangkan menggunakan 320 mmol DMC selama 5 jam menghasilkan produk berwujud padatan coklat tua dengan berat 0,35 g. Analisis senyawa dengan GC-MS melalui metode sililasi menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 3.9.



Gambar 3.9 Kromatogram GC metilasi asam galat menggunakan 320 mmol DMC (5 jam)

Hasil metilasi asam galat dengan jumlah DMC 320 mmol dan waktu reaksi 10 jam menghasilkan produk berwujud padatan coklat tua seberat 0,83 g. Hasil analisis senyawa dengan GC-MS melalui metode sililasi menghasilkan kromatogram GC pada Gambar 3.10.



Gambar 3.10 Kromatogram GC hasil metilasi asam galat dengan 320 mmol DMC (10 jam)

Berdasarkan analisis kromatogram GC dan spektra massa, senyawa hasil reaksi metilasi asam galat menggunakan 320 mmol DMC selama 10 jam ditunjukkan pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Produk metilasi asam galat menggunakan 320 mmol DMC selama 10 jam

Puncak	t_R (menit)	Kadar (%)	M^+	<i>Base peak</i>	Senyawa
1	7,236	5,47	185	142	Sisa KTF TBAB
2	19,154	17,67	226	226	Metil 3,4,5-trimetoksibenzoat
4	20,742	1,86	342	73	Metil 4,5-dihidroksi-3-metoksibenzoat tersililasi
5	22,004	3,44	342	223	Metil 3,5-dihidroksi-4-metoksibenzoat tersililasi
7	22,662	39,35	400	281	Asam 3,5-dihidroksi-4-metoksibenzoat tersililasi
9	24,075	29,96	458	73	Asam galat tersililasi

Metilasi asam galat selanjutnya dilakukan dengan variasi jenis basa. Jenis basa yang digunakan dalam penelitian ini adalah NaOH, piridin dan K_2CO_3 dengan adanya KI. Metil iodida merupakan agen metilasi kuat, akan tetapi metil iodida memiliki toksisitas yang tinggi (LD_{50} 0,076 g/kg) sehingga penggunaan metil iodida sebagai agen metilasi perlu dihindari. Salah satu upaya yang dapat dilakukan sebagai alternatif penggunaan metil iodida dalam reaksi metilasi yaitu pembentukan metil iodida secara in situ.

Dimetil karbonat merupakan agen metilasi yang direkomendasikan sebagai pengganti DMS dan metil iodida karena dianggap lebih ramah lingkungan. Akan tetapi, DMC kurang reaktif dibandingkan dengan DMS dan metil iodida. Oleh karena itu, reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC perlu ditambahkan KI. Penambahan KI bertujuan untuk membentuk metil iodida secara in situ sehingga diharapkan reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC dengan adanya KI dapat menghasilkan produk metilasi dengan rendemen yang lebih baik dan waktu reaksi yang lebih singkat dibandingkan dengan reaksi metilasi menggunakan DMC tanpa adanya KI.

Bersasarkan variasi kombinasi jenis basa dengan adanya KI, pasangan basa K_2CO_3 dengan adanya KI merupakan pasangan yang paling baik dalam reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC menghasilkan produk metilasi metil 3,4,5-trimetoksibenzoat dengan kemurnian 68,73% dan rendemen 75,96%. Selanjutnya diikuti oleh pasangan basa piridin dengan adanya KI menghasilkan produk metilasi dengan kemurnian 43,35% dan rendemen 6,77%.

Penggunaan pasangan basa NaOH dengan adanya KI tidak dapat menghasilkan senyawa target metilasi asam galat. Hal ini disebabkan adanya anion I^- dengan energi hidrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan anion hidroksida menyebabkan anion I^- lebih suka menempati permukaan fasa cair (daerah antarmuka) sehingga akan menurunkan konsentrasi anion hidroksida pada daerah antarmuka di dalam sistem 2 fasa. Berkurangnya ketersediaan anion hidroksida di daerah antarmuka menyebabkan proses deprotonasi berjalan lambat sehingga waktu reaksi menjadi lebih lama. Hasil metilasi asam galat dengan basa NaOH dengan adanya KI menghasilkan produk berwujud padatan coklat tua seberat 0,94 g. Akan tetapi metilasi asam galat dengan basa NaOH dengan adanya KI tidak dapat menghasilkan metil 3,4,5-trimetoksi benzoat. Hasil metilasi asam galat dengan metode sonokimia juga tidak dapat menghasilkan produk metilasi. Hal ini disebabkan DMC terdekomposisi akibat pemanasan lokal di dalam gelembung (*hotspot*) yang berlangsung dalam waktu lama. Selanjutnya metilasi asam galat menggunakan radiasi

gelombang mikro juga tidak dapat menghasilkan metil 3,4,5-trimetoksi benzoat. Berdasarkan analisis kromatogram GC dan spektra massa, senyawa yang teridentifikasi merupakan senyawa monometilasi dan asam galat. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi metilasi menggunakan DMC dapat berlangsung dengan penggunaan gelombang mikro, akan tetapi jumlah DMC yang digunakan tidak mencukupi untuk memasukkan gugus metil ke tiga gugus hidroksi asam galat karena menguap selama proses radiasi gelombang mikro. Hasil metilasi asam galat dengan variasi jenis basa dan metode disajikan pada Tabel 3.4, sedangkan hasil metilasi asam galat dengan berbagai variasi disajikan pada Tabel 3.5.

Tabel 3.5 Hasil sintesis metil 3,4,5-trimetoksibenzoat dengan berbagai variasi

DMC (mmol)	Basa (mmol)	KTF (mmol)	Waktu reaksi (jam)	Kadar metil 3,4,5-trimetoksibenzoat (%)	Rendemen (%)
Metode Konvensional Refluks					
160	K ₂ CO ₃ (3,75)	TBAB (3)	5	-	-
160	K ₂ CO ₃ (20)	TBAB (3)	5	-	-
160	K ₂ CO ₃ (20)	TBAB (8)	5	-	-
320	K ₂ CO ₃ (20)	TBAB (8)	5	17,66	5,47
320	K ₂ CO ₃ (20)	TBAB (8)	10	17,67	12,98
320	K₂CO₃ + KI	TBAB (8)	10	68,73	75,96
320	Piridin + KI	TBAB (8)	10	43,35	6,77
320	NaOH + KI	TBAB (8)	8	-	-
Metode Sonokimia					
320	K ₂ CO ₃ (20)	TBAB (8)	5	-	-
Metode Microwave					
320	K ₂ CO ₃ (20)	TBAB (8)	0,06	-	-
320	K ₂ CO ₃ (20)	BF ₃ .OEt ₂	0,03	-	-

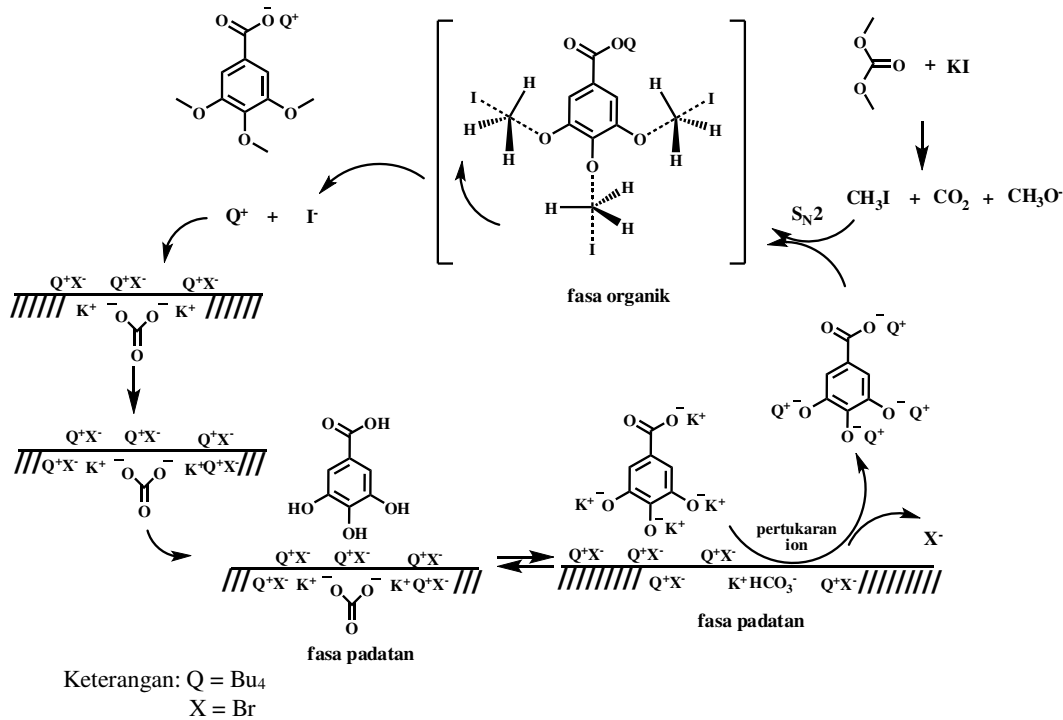
Mekanisme reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC dengan adanya K₂CO₃, KI dan TBAB (Gambar 3.11) sesuai dengan pemodelan reaksi katalisis transfer fasa padat-cair yang dikemukakan oleh Naik dan Doraiswamy (1997). Tahap utama yang terjadi pada reaksi katalisis transfer fasa padat-cair adalah sebagai berikut:

- Deprotonasi oleh basa

$$(\text{ROOH})_{\text{org}} + (\text{K}_2\text{CO}_3)_s \rightleftharpoons (\text{ROO}^-\text{K}^+)_i + (\text{KHCO}_3)_s$$
- Pertukaran ion pada permukaan atau di dalam padatan

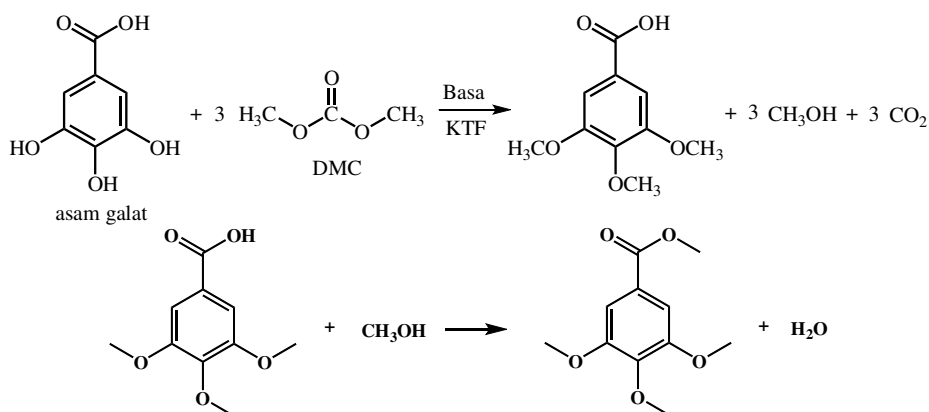
$$(\text{ROO}^-\text{K}^+)_i + (\text{Q}^+\text{Br}^-)_{\text{org}} \rightleftharpoons (\text{Q}^+\text{ROO}^-)_{\text{org}} + (\text{KBr})_s$$
- Reaksi pada fasa organik

$$\begin{aligned} (\text{Q}^+\text{ROO}^-)_{\text{org}} + (\text{CH}_3\text{OCOOCH}_3)_{\text{org}} &\longrightarrow (\text{ROOCH}_3)_{\text{org}} + \text{Q}^+ + ^-\text{OCOOCH}_3 \\ ^-\text{OCOOCH}_3 &\longrightarrow ^-\text{OCH}_3 + \text{CO}_2 \end{aligned}$$



Gambar 3.11 Reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC dengan adanya K₂CO₃, KI dan TBAB (Naik dan Doraiswamy, 1997)

Berdasarkan hasil analisis menggunakan kromatogram GC dan spektra massa, metilasi asam galat menggunakan DMC tidak hanya terjadi reaksi pembentukan eter, akan tetapi juga terjadi reaksi esterifikasi pada gugus karboksilat. Reaksi esterifikasi pada asam galat tidak dapat dihindari. Reaksi esterifikasi dapat terjadi karena hasil samping penggunaan DMC sebagai agen metilasi yaitu CH₃O⁻ yang bereaksi lebih lanjut dengan gugus karboksilat pada asam galat. Reaksi esterifikasi pada asam galat terjadi melalui reaksi esterifikasi pada umumnya, yaitu reaksi antara suatu asam karboksilat dengan suatu alkohol. Reaksi esterifikasi asam galat dengan metanol ditunjukkan pada Gambar 3.12.



Gambar 3.12 Reaksi esterifikasi asam galat dengan metanol

4. KESIMPULAN

1. Reaksi metilasi asam galat menggunakan dimetil sulfat (DMS) dapat dilakukan baik dengan metode tanpa pemanasan, refluks maupun sonokimia menghasilkan senyawa asam 3,4,5-trimetoksibenzoat. Metode yang memberikan hasil optimum adalah

metode refluks selama 4 jam dengan rendemen sebesar 48,9%, namun jika dilihat dari segi efisiensi waktu maka metode sonokimia menghasilkan rendemen yang tidak jauh berbeda yaitu 46,88% dengan waktu reaksi yang lebih singkat yaitu 2 jam.

2. Reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC tidak menghasilkan produk asam 3,4,5-trimetoksibenzoat tetapi menghasilkan ester metil 3,4,5-trimetoksi benzoat dengan rendemen 12,98% pada perbandingan mol asam galat : DMC : K_2CO_3 : TBAB = 5 : 320 : 20 : 8 selama 10 jam.
3. Penggunaan pasangan basa K_2CO_3 +KI dan piridin+KI dapat menghasilkan senyawa target metil 3,4,5-trimetoksibenzoat dengan rendemen berturut-turut 75,96% dan 6,77%, sedangkan pasangan basa NaOH+KI dalam reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC tidak dapat menghasilkan senyawa target metil 3,4,5-trimetoksibenzoat.
4. Penggunaan metode sonokimia dan radiasi gelombang mikro dalam reaksi metilasi asam galat menggunakan DMC tidak dapat menghasilkan senyawa target metil 3,4,5-trimetoksibenzoat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anastas P. and Warner J., 1998, *Green Chemistry: Theory and Prctice*, Oxford University Press, New York, 30
- Chávez, J.H., Leal, P.C., Yunes, R.A., Nunes, R.J., Barardi, C.R.M., Pinto, A.R., Simões, C.M.O., and Zanetti, C.R., 2006, Evaluation of Antiviral Activity of Phenolic Compounds and Derivatives Against Rabies Virus, *Vet. Microbiol.*, 116, 53-59.
- Eslami, A.C., Pasanphan, W., Wagner, B.A., and Buettner, G.R., 2010, Free Radicals Produced by the Oxidation of Gallic Acid: An Electron Paramagnetic Resonance study, *Chem. Cent J.*, 15, 1-4.
- Li, X., wang, J., Li, J., Wu, J., Li, Y., Zhu, H., Fan, R., and Xu, W., 2009, Novel Aminopeptidase N Inhibitors derived from Antineoplaston AS2-5 (Part I), *Bio. Med. Chem.*, 17, 3053-3060.
- Liu, G., Hu, D., Jin, L., Song, B., Yang, S., Liu, P., Bhadury, P.S., Ma, Y., Luo, H., and Zhou, X., 2007, Synthesis and Bioactivity of 6,7,8-trimethoxy-N-aryl-4-aminoquinazoline Derivatives, *Bio. Med. Chem.*, 15, 6608-6617.
- Lokeswari, N., Sriramireddy, D., Pola, S., and Bobbarala, V., 2010, Production of an Antibacterial Drug Trimethoprim Using Novel Biotechnological Approach, *Drugs Invention Today*, 2 (5), 268-270.
- Naik, S.D. and Doraiswamy, L.K., 1997, Mathematical Modeling of Solid-Liquid Phase-Transfer Catalysis, *Chem. Eng. Sci.*, 52 (24), 4533-4567.
- Suslick, K.S. dan Price G.J., 1999, Application of Ultrasound to Materials Chemistry, *Annu. Rev. Mater. Sci.*, 29, 295-326.
- Tapas, A.R., Magar, D.D., Kawtikwar, P.S., Sakarkar, D.M. and Kakde, R.B., 2009, Microwaves in Drug Discovery and development: A Review, *Int. J. PharmTech. Res.*, 1 (4), 1039-1050.
- Tundo, P., 2001, New Developments in Dimethyl Carbonate chemistry, *Pure & Appl. Chem.*, 73 (7), 1117-1124.
- Yang, C.S., Prabhu, S., and Landau, J., 2001, Prevention of Carcinogenesis by Tea Polyphenols, *Drug Metab. Rev.*, 33, 237-253.