

# Sintesis Oktil Sinamat dengan Metode Sonokimia dan Potensinya sebagai Antikolesterol

## Synthesis of Octyl Cinnamate with Sonochemical Method and its Potential as Anticholesterol

<sup>1</sup>Erlita Verdia Mutiara, <sup>1</sup>Achmad Wildan, <sup>1</sup>Yustisia Dian Advistasari, <sup>1</sup>Erwin Indriyanti

Corresponding author: erlita.verdia.mutiara@gmail.com

<sup>1</sup>Laboratorium Kimia Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Riwayat Artikel: Diterima Februari 2022; Diterbitkan Maret 2022

---

### Abstrak

Derivat asam sinamat memainkan peran yang sangat penting dalam sintesis senyawa-senyawa penting lainnya dan sebagai prekursor untuk sintesis ester sinamat. Ester sinamat memiliki bioaktivitas yang beragam. Golongan ini memiliki aktivitas antioksidan, hepatoprotektif, antiinflamasi, anxiolitik, penolak serangga, antidiabetik dan antikolesterol. Oktilsinamat merupakan derivat asam sinamat diduga berkhasiat sebagai penurun kadar kolesterol. Kolesterol telah dikenal sebagai penyebab utama terjadinya proses aterosklerosis, yaitu proses pengapuran dan pengerasan pembuluh darah. Akibat proses ini saluran pembuluh darah, khususnya pembuluh darah koroner menjadi sempit dan menghalangi aliran darah. Oktilsinamat telah berhasil disintesis dari reaksi esterifikasi antara asam sinamat dan n-oktanol dengan katalis asam sulfat pekat. Metode sonokimia merupakan salah satu metode yang dikembangkan dalam proses sintesis ini karena sangat mudah dilakukan, efisien, dengan rendemen yang tinggi, waktu yang singkat dan ramah lingkungan. Dari hasil sintesis dilakukan identifikasi senyawa melalui titik leleh dan spektrofotometri FTIR. Berdasarkan hasil interpretasi data dari FTIR bahwa hasil sintesis adalah n-oktil sinamat. Sintesis dilakukan pada suhu 60°C dengan lama waktu sonikasi 7 jam. Aktivitas antikolesterol dari senyawa n-oktil sinamat hasil sintesis yang optimal pada konsentrasi 5 ppm adalah sebesar 55,42%.

**Kata kunci** : antikolesterol, esterifikasi, oktil sinamat, sonokimia

### Abstract

Cinnamic acid derivatives play a very important role in the synthesis of other important compounds and as precursors for the synthesis of cinnamic esters. Cinnamate esters have diverse bioactivity. This group has antioxidant, hepatoprotective, anti-inflammatory, anxiolytic, insect repellent, antidiabetic and anticholesterol activities. Octyl cinnamate is a cinnamic acid derivative which is thought to be efficacious as a cholesterol lowering agent. Cholesterol has been known as the main cause of the process of atherosclerosis, namely the process of calcification and hardening of the arteries. As a result of this process the blood vessels, especially coronary arteries become narrow and block blood flow. Octylcinnamate has been successfully synthesized from the esterification reaction between cinnamic acid and n-octanol with a concentrated sulfuric acid catalyst. The sonochemical method is one of the methods developed in this synthesis process because it is very easy to do, efficient, with high yields, short time and environmentally friendly. From the results of the synthesis, identification of compounds was carried out through melting point and FTIR spectrophotometry. Based on the interpretation of data from FTIR that the synthesis product was n-octyl cinnamate. The synthesis was carried out at 60°C with a sonication time of 7 hours. The anticholesterol activity of the optimally synthesized n-octyl cinnamate compound at a concentration of 5 ppm was 55.42%.

**Keywords** : anticholesterol, esterification, octyl cinnamate, sonochemical

## **Pendahuluan**

Derivat asam sinamat memainkan peran yang vital dalam sintesis senyawa-senyawa penting lainnya juga digunakan sebagai precursor untuk sintesis ester sinamat komersial yang penting diantaranya dalam industri parfum, kosmetik dan obat-obatan (J. D. Guzman, 2014). Derivat asam sinamat memiliki bioaktivitas yang beragam. Senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan, hepatoprotektif, anxiolitik, penolak serangga, antidiabetik dan antikolesterolemik (P. Sharma, 2011).

Secara konvensional derivat asam sinamat disintesis dengan kombinasi aldehida aromatik dan senyawa metilen aktif dengan basa organik/anorganik. Kondensasi aldehida dan asam malonat dalam beberapa turunan ester banyak diaplikasikan dibidang farmasi (J. S. Ghomi dan Z. Akbarzadeh, 2018). Da silveira (2014) melaporkan sintesis asam sinamat dengan tionil klorida menghasilkan halida asam. Halida asam ini dapat direaksikan dengan alkohol sehingga menjadi ester sinamat (sinamoil ester). Beberapa ester sinamat yang diisolasi dari propolis Belanda, benzilkafeate, fenetilkafeate, dan sinamoilkafeate, memiliki potensi sebagai agen anti proliferasi terhadap karsinoma usus besar 26L5 dengan nilai EC50 berturut-turut 0,288, 0,176, dan 0,114 µg/mL. Fenetilkafeate (caffaic acid phenethyl ester, CAPE) memiliki beberapa aktivitas biologi, yaitu antioksidan, antiinflamasi, dan menghambat pertumbuhan tumor (K. Zhou dkk., 2017).

Senyawa-senyawa turunan asam sinamat terdapat hampir di semua tanaman namun kuantitasnya sangat kecil sehingga tidak bisa hanya mengandalkan hasil-hasil yang dikumpulkan dari metode ekstraksi ataupun isolasi bagian tanaman saja. Peningkatan jumlah produksi dari senyawa-senyawa turunan asam sinamat dapat dilakukan dengan sintesis kimia (L.O.Kadidae dkk., 2020).

Salah satu turunan dari sinamat yang dapat disintesis adalah n-oktil sinamat. Senyawa ini dapat disintesis melalui reaksi esterifikasi Antara asam sinamat dengan oktanol dengan katalis asam sulfat pekat. Esterifikasi adalah salah satu metode sederhana untuk mengubah asam-asam organik dalam hal ini asam-asam karboksilat menjadi senyawa turunan esternya. Esterifikasi dengan bantuan katalis asam adalah hal yang lumrah dalam membuat ester (L. O. Kadidae, dkk.,2020). Senyawa ini merupakan

turunan dari asam sinamat dalam bentuk esternya dengan alkohol jenuh n-oktanol.

Beberapa metode yang digunakan untuk mensintesis derivate sinamat antara lain refluks (N. Hidajati dan Suyatno, 2008) dan iradiasi gelombang mikro (komala, 2017). Sintesis menggunakan metode ini membutuhkan waktu reaksi yang lama dan temperatur yang tinggi serta membutuhkan tekanan yang tinggi. Lamanya waktu, temperatur dan tekanan yang tinggi merupakan kelemahan dari metode konvensional, sehingga perlu adanya metode alternatif dalam sintesis sinamat dan turunannya yang dapat mengatasi kekurangan dari metode konvensional yaitu metode sonokimia (bantuan gelombang ultrasonik) (m. Draye dkk, 2020).

Penggunaan metode sonokimia telah menjadi alternatif kimia hijau pada abad ini, hal ini dikarenakan metode ini sangat mudah dilakukan, efisien, dengan rendemen yang tinggi, waktu yang singkat dan ramah lingkungan (Babu dkk, 2013), serta dapat mencegah penggunaan bahan yang mudah menguap dan pelarut beracun dengan menggunakan bahan kimia yang tidak berbahaya Radiasi gelombang ultrasonik membantu dalam meningkatkan suhu pada proses reaksi. Hal ini dikarenakan radiasi gelombang ultrasonik menyebabkan kondisi ekstrem yaitu peningkatan suhu mencapai 5000 K serta kenaikan tekanan mencapai 1000 atm (Patel dkk, 2014).

Kolesterol merupakan molekul lipofilik yang ada dalam jaringan dan plasma. Kolesterol diedarkan dalam lingkungan ekstraseluler cairan tubuh oleh 5 jenis utama lipoprotein (kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah [VLDL], lipoprotein densitas menengah [IDL], LDL, dan lipoprotein densitas tinggi [HDL] (Drazen, 2008), Hati berfungsi sebagai organ kunci untuk metabolisme kolesterol dan pengaturan kadar kolesterol plasma. Kolesterol merupakan molekul lipofilik yang ada dalam jaringan dan plasma. Pengujian kadar kolesterol dalam sediaan farmasi dapat dilakukan dengan metode Liebermann-Burchard menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

Metode spektrofotometri langsung digunakan dalam analisis analit yang menyerap kuat, sementara pendekatan tidak langsung, yang melibatkan derivatisasi, digunakan untuk senyawa yang menyerap lemah. Kolesterol (kolest-5-en-3 $\beta$ -ol) memiliki kromofor yang menyerap lemah, yang dapat diderivatisasi melalui reaksi Liebermann-Burchard untuk memperoleh gugus kromoforik yang dapat menyerap kuat pada panjang gelombang maksimum (Anggraini dan Ali, 2017). Pada penelitian ini dilakukan sintesis n-oktil sinamat berbantu gelombang ultrasonik. Senyawa hasil sintesis dielusidasi strukturnya dengan spektrofotometri Inframerah (IR) serta mengetahui aktivitasnya sebagai antikolesterol.

## Metode Penelitian

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-Vis *double beam* (Shimadzu UV-Vis 1700 series), neraca analitik (Santorius 2402), *rotary vacuum evaporator*, *waterbath*, kuvet, vortex, *stopwatch*, sonikator, spectrometer IR.

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Benzaldehida, Asam malonat,  $\beta$ -alanin, piridin, etanol p.a (*Merck*), MgSO<sub>4</sub> anhidrat, asam sulfat pekat, aseton, Oktanol (*Merck*), silica gel GF 254 aquades. kloroform, aseton, akuabides, baku kolesterol.

### Tahapan Penelitian

Penelitian ini terdiri dari dua tahapan yaitu :

#### 1. Sintesis n-oktil sinamat

Sintesis n-oktil sinamat menggunakan prosedur berdasarkan Nurul Hidajati et al (2008) dengan sedikit modifikasi. Kedalam Erlenmeyer tersebut dimasukkan  $\pm$  0,246 mol asam sinamat dan 2,5 mol n-oktanol dan 2,7 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, dan batu didih. Campuran tersebut disonik dengan variasi waktu dan suhu. Kemudian residu dituang kedalam corong pisah dan ditambahkan larutan NaHCO<sub>3</sub> anhidrat sampai suasana netral. Kemudian setelah pH netral ditambahkan eter. Selanjutnya fase eter dipisahkan dan ditambahkan MgSO<sub>4</sub> anhidrat ditambahkan dalam corong pisah dan kemudian

dikocok selama 5 menit dan biarkan selama 20 menit. Keduanya dipisahkan dengan cara menyaring kemudian diuapkan untuk menghilangkan sisa n-oktanol. Residu diekstraksi dengan heksana. Ekstrak yang diperoleh dimurnikan dengan kolom kromatografi. Fase diam yang digunakan adalah silika gel G60 F254 dan bekas n-heksana: etil asetat: aseton (65: 15: 5) sebagai eluen. Kemudian filtrat didinginkan sehingga diperoleh kristal n-oktil sinamat. Senyawa hasil sintesis diuji gugus fungsi menggunakan Fourier Transform Infra Merah.

#### 2. Uji aktivitas antikolesterol n-oktil sinamat

Uji aktivitas antikolesterol secara in vitro menggunakan metode Liebermann-Burchard. Sampel dibuat dengan konsentrasi 1, 3, 5, 7 dan 9 bpj. Masing-masing konsentrasi ekstrak dipipet 5,0 mL dan ditambahkan larutan kolesterol 320 bpj dalam kloroform sebanyak 5,0 mL. Setelah itu di gunakan vortex sehingga diperoleh supernatan. Sebanyak 5,0 mL supernatan tersebut ditambahkan 2,0 mL asam asetat anhidrat dan 0,1 mL asam sulfat pekat, didiamkan 18 menit di tempat gelap sampai larutan berwarna hijau. Pengukuran absorbansi sampel dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis double beam dengan panjang gelombang 673,6 nm.

### Analisa Data

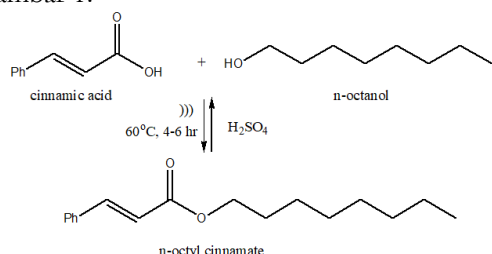
Analisis aktivitas penurunan kolesterol oleh senyawa n-oktil sinamat hasil sintesis dilakukan dengan instrumen Spektrofotometer UV-Vis. Nilai absorbansi yang diperoleh dari pengukuran aktivitas penurunan kolesterol oleh senyawa n-oktil sinamat dibandingkan dengan larutan baku kolesterol. Perhitungan persentase penurunan kadar kolesterol menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Penurunan kadar kolesterol} = \frac{\text{Absorbansi kontrol} - \text{Absorbansi sampel}}{\text{Absorbansi kontrol}} \times 100\%$$

Selanjutnya data dianalisis secara statistik menggunakan metode ANOVA dengan SPSS (*Statistic Product And Services Solutions*) 23.0 dengan tingkat kepercayaan 95%.

## Hasil dan Pembahasan

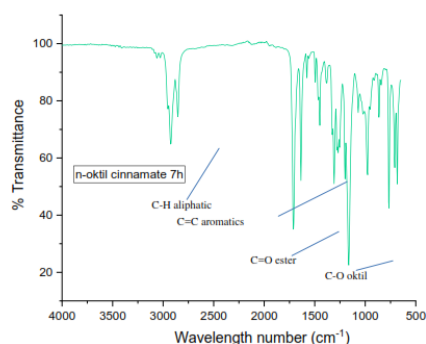
Sintesis senyawa n-oktil sinamat dalam penelitian ini didapatkan melalui reaksi esterifikasi antara asam sinamat (0,246 mol) dengan oktanol (2,5 mol) serta 2,7 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat melalui metode sonokimia berbantu gelombang ultrasonik. Reaksi dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1. Reaksi esterifikasi asam sinamat dengan n-oktanol**

Proses esterifikasi antara asam sinamat dengan alkohol primer yaitu n-oktanol menghasilkan ester sinamat n-oktil sinamat. Penggunaan alkohol primer dalam sintesis ini dapat dihubungkan dengan sifat reaktivitasnya. Alkohol primer memiliki halangan sterik yang lebih kecil daripada alkohol sekunder maupun tersier, dengan halangan sterik yang lebih kecil maka alkohol primer lebih mudah berinteraksi efektif dengan asam sinamat daripada alkohol sekunder dan tersier

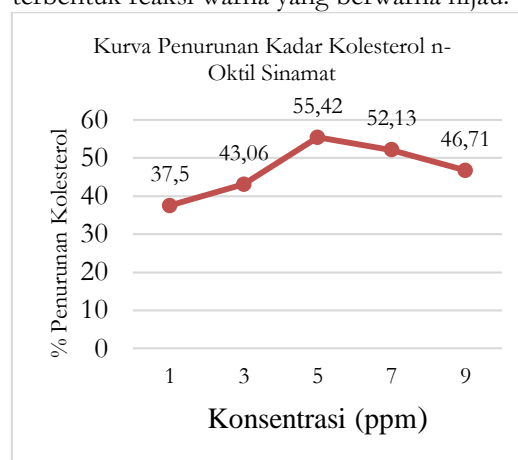
Sintesis senyawa ini dilakukan dengan bantuan gelombang ultrasonik dalam sonikator. Iradiasi ultrasonik dapat meningkatkan reaksi antara asam sinamat dengan n-oktanol melalui mekanisme kavitasi. Hasil uji organoleptik menunjukkan senyawa hasil sintesis berupa serbuk berwarna putih, tidak berbau dan memiliki titik lebur 242,1<sup>o</sup>C-244,2<sup>o</sup>C. Hasil uji elusidasi struktur menggunakan spektrofotometri FT IR dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Spektrum Infra Merah n-Oktil Sinamat**

Berdasarkan spectrum (gambar 2) terlihat bahwa hasil sintesis menunjukkan profil spectrum gugus OH dari alkohol tidak muncul. yaitu oktanol yang ditunjukkan dengan vibrasi yang melebar sehingga diasumsikan bahwa sintesis oktil sinamat sudah terbentuk

Konsentrasi baku kolesterol yang digunakan pada penelitian ini yaitu 200 ppm. Larutan oktil sinamat dibuat deret konsentrasi 1, 3, 5,7 dan 9 µg/mL. Dari masing-masing konsentrasi diambil 5 mL larutan sampel dimasukkan dalam tabung dan ditambahkan dengan 5 mL larutan kolesterol. Oktil sinamat dilarutkan dalam kloroform, Campuran diambil 5,0 mL dan direaksikan dengan 2,0 mL asam asetat anhidrat dan 0,1 mL asam sulfat pekat. Setelah direaksikan larutan uji didiamkan di tempat gelap terlindung dari cahaya selama 15 menit sesuai dengan literatur. Pendiaman di tempat gelap ini dilakukan karena larutan kolesterol bersifat fotodegradasi tidak stabil terhadap cahaya dan akan berubah menjadi kolestenon. Kemudian dibaca serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 425 nm. Digunakan spektrofotometri UV-Vis karena larutan uji terbentuk reaksi warna yang berwarna hijau.



**Gambar 3. Kurva Persen Penurunan Kadar Kolesterol**

Setelah serapan larutan uji dibaca kemudian dihitung persen penurunan kolesterol dengan cara serapan kolesterol awal sebelum ditambah dengan sampel dikurangi dengan serapan kolesterol setelah ditambah dengan sampel kemudian dibagi dengan serapan kolesterol awal dan dikali seratus persen. Berdasarkan persen penurunan yang diperoleh, bahwa, makin besar konsentrasi n-oktil sinamat, makin besar penurunan kolesterol yang

dihasilkan. Absorbansi kontrol yang digunakan untuk mengukur persentase penurunan kolesterol diperoleh dari hasil pengukuran panjang gelombang maksimal

Dari data yang diperoleh berdistribusi normal dan homogen, karena nilai signifikansinya lebih besar dari 0,05, maka dilanjutkan ke dalam pengujian statistik parametrik yaitu uji *ANAVA*. Dilakukan uji *ANAVA* 1 jalan untuk mengetahui pengaruh penambahan konsntrasin-oktil sinamat antar konsentrasi. Hasil uji *ANAVA* tersebut diperoleh data bahwa terdapat perbedaan antar konsentrasi yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05

## Simpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan senyawa n-oktil sinamat dapat disintesis menggunakan reaksi esterifikasi antara asam sinamat dan oktanol dengan katalis asam sulfat secara sonokimia. Metode Sonokimia memberikan hasil yang baik dalam waktu reaksi yang singkat untuk sintesis oktil sinamat. Senyawa ini berpotensi sebagai antikoolesterol secara in vitro

## Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Yayasan Pharmasi Semarang yang telah membantu dana dalam kegiatan penelitian kami.

## Daftar Pustaka

- Babu, P., N., K., Devi, B., R., and Dubey, P. K., (2013), Ultrasound assisted convenient, rapid and environmentally benign synthesis of N-alkylbenzimidazoles, *Der Chem. Sin.*, vol. 4, no. 1, pp. 105–110.
- Da Silveira E Sá, R., D., C., Andrade L., N., R. De Oliveira, R. D., R., B., and De Sousa D., P., (2014), A Review On Anti-Inflammatory Activity Of Phenylpropanoids Found In Essential Oils, *Molecules*, vol. 19, no. 2, pp. 1459–1480.
- Draye, M., Chatel, G., and Duwald, R., (2020) Ultrasound for drug synthesis: A green approach, *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 2.
- E. Indriyanti and M. S. Prahasiwi, Synthesis Of Cinnamic Acid Based On Perkin Reaction Using Sonochemical Method and Its Potential As Photoprotective Agent, vol. 5, no. 1, pp. 54–61, 2020.
- Ghomi, J., S., and Akbarzadeh, Z., (2018), Ultrasonic Accelerated Knoevenagel Condensation By Magnetically Recoverable MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Nanocatalyst: A Rapid And Green Synthesis Of Coumarins Under Solvent-Free Conditions, *Ultrason. Sonochem.*, vol. 40, pp. 78–83.
- Guzman, J., D., (2014), Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity, *Molecules*.
- Hidajati, N., and Suyatno, (2008), Sintesis Senyawa Tabir Matahari n-Oktil Para-Metoksi Sinamat Menggunakan Material Awal Etil Para-Metoksi Sinamat Hasil Isolasi dari Rimpang Kencur ( *Kaemferia galanga L.* ), *J. Ilmu Dasar*, vol. 9, no. 1, pp. 22–27.
- J. D. Guzman, 2014, Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives And Hybrids Withantimicrobial Activity, *Molecules*, vol. 19, no. 12. MDPI AG, pp. 19292–19349, 01-Dec-2014
- Julianus, J., 2013, Sintesis Asam Sinamat dari Benzaldehid dan Asam Malonat dengan Katalis Dietilamina,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689– 1699, 2013.
- Kadidae, L., O., Ruslin, R., Nurliana, N., and Kadir, L., A., (2020) Sintesis Ester Asam Sinamat Menggunakan Variasi Katalis Asam,” *J. Pijar Mipa*, vol. 15, no. 3, p. 240.
- Komala, I. et al., (2017), Microwave Assisted Synthesis Of P-Methoxycinnamamides And P-Methoxy-B-Nitrostyrenes From Ethyl P-Methoxycinnamate And Screening Their Anti-Inflammatory Activity, *Nat. Prod. Commun.*, vol. 12, no. 8, pp. 1265–1268.
- Kumar, N. and Parle, A. (2019), Cinnamic Acid Derivatives : An ERA, *Pharma Innov. J.*, vol. 8, no. 5, pp. 580–595.
- L. O. Kadidae, R. Ruslin, L. Nurliana, and L. A. Kadir, “Sintesis Ester Asam Sinamat Menggunakan Variasi Katalis Asam,” *J. Pijar Mipa*, vol. 15, no. 3, p.240, 2020.
- Masduqi A. F., Indriyanti, E. and Dinurrosifa, R., S., (2021), Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa APMS ( Asam p – Metoksi Sinamat ) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*, Vol. 21, No. 2, pp. 155–160.

- Patel B. R., Desai D. H. , Raval, J. P. "Green Efficient Synthesis of Aryl Thioamides Using Ultrasound: A Comparative Study," J. Pharm. Appl. Sci., vol. 1, no. 1, pp. 29–33, 2014.
- Sharma, P., (2011), Cinnamic Acid Derivatives: A New Chapter Of Various Pharmacological Activities, J. Chem. Pharm. Res., vol. 3, no. 2, pp. 403–423.
- Sova, M., (2012), Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives, Mini-Reviews Med. Chem.
- Zhou, K., Chen, D., Li , B., Zhang, B., Miao, F., and Zhou, L., (2017), Bioactivity And Structure-Activity Relationship Of Cinnamic Acid Esters And Their Derivatives As Potential Antifungal Agents For Plant Protection, PLoS One, vol. 12, no. 4.