

SYNTHESIS OF SOME CINNAMIC ACID DERIVATIVES: EFFECT OF GROUPS ATTACHED ON AROMATIC RING TO THE REACTIVITY OF BENZALDEHYDE

Sintesis Beberapa Turunan Asam Sinamat: Pengaruh Gugus yang Terikat Pada Cincin Aromatik Terhadap Kereaktifan Benzaldehida

Marcellino Rudyanto^{1,*} and Lanny Hartanti²

¹ Research and Community Service Institute, Widya mandala Catholic University, Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya 60265

² Faculty of Pharmacy, Widya mandala Catholic University, Jl. Dinoyo 42-44 Surabaya 60265

Received 12 January 2008; Accepted 19 April 2008

ABSTRACT

Synthesis of cinnamic acid and its six derivatives has been done by employing Knoevenagel reaction. Benzaldehyde, 4-butylbenzaldehyde, 4-*t*-butylbenzaldehyde, 4-butoxybenzaldehyde, 4-phenylbenzaldehyde, 5-bromo-2,4-dimethoxybenzaldehyde, and 5-bromo-2,3-dimethoxybenzaldehyde were reacted with malonic acid in pyridine – piperidine to give cinnamic acid (85,3%), 4-butylcinnamic acid (69,3%), 4-*t*-butylcinnamic acid (77,7%), 4-butoxycinnamic acid (64,5%), 4-phenylcinnamic acid (65,5%), 5-bromo-2,4-dimethoxycinnamic acid (53,2%) and 5-bromo-2,4-dimethoxycinnamic acid (57,2%), respectively. It was disclosed that 4-alkyl, 4-alkoxy, 4-aryl, dan 2-alkoxy groups decrease the reactivity of carbonyl carbon of benzaldehyde.

Keywords: cinnamic acid, cinnamic acid derivatives, Knoevenagel reaction.

PENDAHULUAN

Asam sinamat adalah senyawa bahan alam yang terdapat dalam berbagai tanaman, misalnya mesoyi (*Messouia aromatica* Becc) dan kemenyan (*Styrax sp.*). Senyawa ini memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain antibakteri, anestetik, antiinflamasi, antispasmodik, antimutagenik, fungisida, herbisida [1] serta penghambat enzim tirosinase [2].

Salah satu turunan asam sinamat yang terdapat di alam ialah etil *p*-metoksisinamat yang terdapat dalam rimpang kencur (*Kaemferia galanga*). Contoh lain asam 3-etoksi-4-hidroksisinamat yang terdapat dalam daun sicerek (*Clausena excavata*. Burm.f).

Beberapa contoh turunan asam sinamat sintetik yang memiliki aktivitas farmakologi adalah asam 4-hidroksisinamat, asam 4-hidroksi-3-metoksisinamat, dan asam 3,4-dihidroksisinamat yang memiliki aktivitas antioksidan [3]. Amida tersier dari asam 3,4-dimetoksisinamat dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik [4].

Asam *p*-metoksisinamat, yang dapat diperoleh dari hidrolisis etil *p*-metoksisinamat, dilaporkan memiliki aktivitas analgesik [5]. Asam *p*-metoksisinamat merupakan turunan asam sinamat yang digunakan sebagai bahan awal sintesis bahan-bahan aktif untuk sediaan tabir surya seperti 2-etilheksil-*p*-metoksisinamat, 2-etoksietil-*p*-metoksisinamat dan dietanolamina-*p*-metoksisinamat [6]. Telah pula dilaporkan sintesis asam 3-alkoxy-4-methoxy-6-nitrosinamat [7].

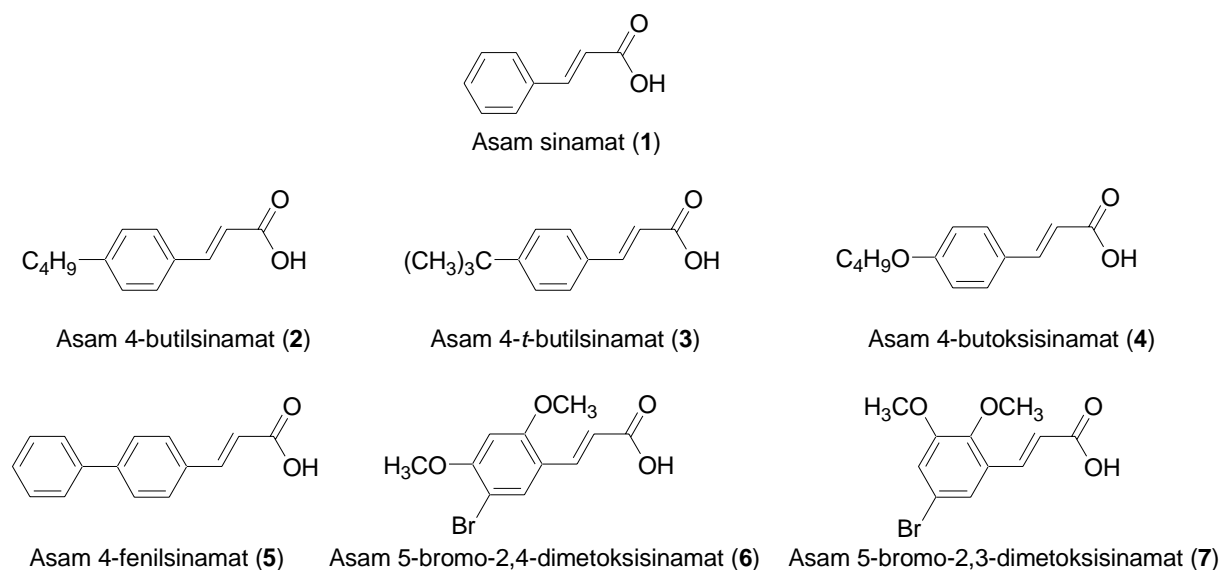
Asam sinamat dan turunannya memiliki struktur yang mirip dengan L-tirosin, sehingga dapat

menghambat aktivitas enzim tirosinase secara kompetitif dan dapat digunakan sebagai pemutih kulit [8], serta insektisida [9,10]. Struktur asam sinamat juga memenuhi syarat untuk dikembangkan sebagai senyawa analgesik-antiinflamasi [11,12].

Semua informasi di atas menunjukkan bahwa turunan asam sinamat merupakan subyek yang penting dan menarik untuk diteliti. Pada makalah ini dilaporkan sintesis beberapa turunan asam sinamat yang tidak tersedia di perdagangan, di samping untuk mendapatkan senyawa-senyawa baru bagi penelitian uji aktivitas, juga untuk mempelajari pengaruh gugus-gugus fungsi yang terikat pada cincin aromatik terhadap kereaktifan gugus karbonil dari turunan benzaldehida.

Sintesis asam sinamat dan turunannya dengan bahan awal benzaldehida dapat dilakukan dengan reaksi Perkin atau reaksi Knoevenagel. Pada pembuatan asam sinamat dengan reaksi Perkin, benzaldehida direaksikan dengan natrium etanoat dan anhidrida etanoat atau dengan etil etanoat dan natrium etoksida. Pada pembuatan asam sinamat dengan reaksi Knoevenagel, benzaldehida direaksikan dengan asam malonat dalam suasana basa diikuti dengan dekarboksilasi dan dehidrasi spontan. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa reaksi Knoevenagel memberikan hasil yang lebih banyak dibanding reaksi Perkin [13]. Ekowati melaporkan bahwa sintesis asam *o*-hidroksisinamat dengan reaksi Knoevenagel dengan katalis campuran piridina – piperidina memberikan hasil yang lebih baik dibanding katalis tunggal [14].

* Corresponding author. Tel. : +62-31-5613283; Fax. :+62-31-5610818
Email address : yakkou2000@yahoo.com



Gambar 1. Struktur senyawa-senyawa target sintesis

Senyawa-senyawa yang disintesis dalam penelitian ini adalah asam sinamat (sebagai pembanding), asam 4-butilsinamat, asam 4-*t*-butilsinamat, asam 4-butoksisinamat, asam 4-fenilsinamat, asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat, dan asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinamat (Gambar 1).

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah benzaldehida (Merck), 4-butylbenzaldehida (Aldrich), 4-*t*-butylbenzaldehida (Aldrich), 4-butoksi-benzaldehida (Aldrich), 4-fenilbenzaldehida (Aldrich), 5-bromo-2,4-dimetoksibenzaldehida (Aldrich), 5-bromo-2,3-dimetoksibenzaldehida (Aldrich), asam malonat (Merck), piridina (Merck), piperidina (Merck), asam hidroklorida (Merck), petroleum eter (Merck) dan lempeng KLT Silika gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Peralatan

Peralatan yang digunakan ialah seperangkat alat refluks, seperangkat alat labu hisap, seperangkat alat kromatografi lapis tipis, oven, penentu titik leleh Gallenkamp, spektrofotometer ultraviolet Shimadzu 1201, spektrofotometer FTIR JASCO 5300, dan spektrometer FTNMR Hitachi R-1900 (90 MHz).

Prosedur

Prosedur sintesis asam sinamat dan turunan-turunannya menggunakan reaksi Knoevenagel dicontohkan dengan sintesis asam sinamat sebagai

berikut. Asam malonat 520,3 mg (5,0 mmol) dilarutkan dalam 2,0 mL piridina di dalam labu alas bulat, kemudian dipanaskan di atas pengangas air hingga larut. Ke dalam larutan tersebut ditambahkan 0,25 mL (2,5 mmol) benzaldehida dan 1,0 mL piperidina. Campuran yang terjadi direfluks sambil diaduk selama 5 jam. Setelah didinginkan (suhu 30 °C), ditambahkan 20 mL HCl 2 M sedikit demi sedikit sambil diaduk. Endapan yang terjadi dipisahkan dengan penyaringan dengan penghisapan. Endapan dicuci berturut-turut dengan 10 mL HCl 2M, 20 mL air suling, dan 10 mL petroleum eter. Rekristalisasi dilakukan dengan menggunakan pelarut metanol.

Asam sinamat (1). Kristal putih. Titik leleh 131,5-132,5 °C. UV(etanol): 220, 269 nm. IR(KBr): 1678 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): 10,81 (1H, br s), 7,80 (1H, d, *J*=16,1 Hz), 7,23-7,60 (5H, m), 6,45 (1H, d, *J*=16,1 Hz).

Asam 4-butilsinamat (2). Kristal putih. Titik leleh 139,0-140,0 °C. UV (etanol): 219, 278 nm. IR (KBr): 1685 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): 10,46 (1H, br s), 7,77 (1H, d, *J*=15,9 Hz), 7,45 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 7,18 (2H, d, *J*=8,0 Hz), 6,40 (1H, d, *J*=15,9 Hz), 2,63 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 1,23-1,69 (4H, m), 0,93 (3H, t, *J*=6,3 Hz).

Asam 4-*t*-butilsinamat (3). Kristal putih. Titik leleh 188,5-189,5 °C. UV (etanol): 219, 277 nm. IR (KBr): 1682 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): 9,99 (1H, br s), 7,87 (1H, d, *J*=16,0 Hz), 7,23-7,55 (4H, m), 6,50 (1H, d, *J*=16,0 Hz), 1,32 (9H, s).

Asam 4-butoksisinamat (4). Kristal putih. Titik leleh 151,3-152,3 °C. UV (etanol): 222, 306 nm. IR (KBr): 1678 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,74 (1H, d, *J*=15,9 Hz), 7,49 (2H, d, *J*=8,8 Hz), 6,90 (2H, d, *J*=8,8 Hz), 6,30 (1H, d, *J*=15,9 Hz), 4,00 (2H, t, *J*=6,2 Hz), 1,26-1,79 (4H, m), 0,98 (3H, t, *J*=7,0 Hz).

Asam 4-fenilsinat (5). Kristal putih. Titik leleh 219,5 – 220,5 °C. UV (etanol): 224, 306 nm. IR (KBr): 1680 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12,49 (1H, br s), 7,29-8,03 (9H, m), 6,56 (1H, d, $J=16,0$ Hz).

Asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinat (6). Kristal kuning. Titik leleh 188,5-189,5 °C. UV (etanol): 242, 283, 330 nm. IR (KBr): 1693 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12,13 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 6,78 (1H, s), 6,43 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 3,93 (6H, s).

Asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinat (7). Kristal kuning. Titik leleh 185,0-187,0 °C. UV (etanol): 230, 277 nm. IR (KBr): 1685 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12,45 (1H, br s), 7,71 (1H, d, $J=16,1$ Hz), 7,21 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 6,58 (1H, d, $J=16,1$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,76 (3H, s).

HASIL DAN PEMBAHASAN

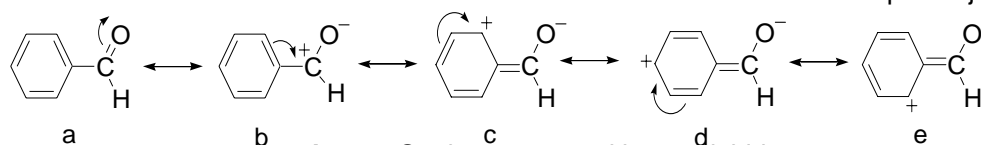
Asam sinamat dan turunan-turunannya telah berhasil disintesis dengan prosedur tersebut di atas. Rendemen hasil sintesis asam sinamat dan enam turunannya disajikan pada Tabel 1.

Asam 4-butilsinat dan asam 4-t-butilsinat: pengaruh gugus 4-alkil

Seperti tercantum pada Tabel 1, rendemen sintesis asam 4-butilsinat (69,3%) lebih rendah dibanding asam sinamat (85,3%). Hal ini menunjukkan bahwa kereaktifan atom karbon karbonil pada 4-butylbenzaldehida lebih rendah dibanding atom karbon karbonil pada benzaldehida. Penurunan kereaktifan gugus karbonil oleh gugus alkil pada posisi *para* pada benzaldehida dapat dijelaskan sebagai berikut. Perbedaan keelektronegatifan atom karbon dan oksigen menyebabkan gugus karbonil bersifat polar. Sistem terkonjugasi pada gugus fenil menyebarkan muatan positif pada atom karbon karbonil melalui efek resonansi (Gambar 2). Karena muatan positif tersebar, maka kereaktifan gugus karbonil terhadap adisi nukleofilik menurun.

Tabel 1. Rendemen sintesis asam sinamat dan turunan-turunannya

Molekul target	Rendemen (%)
Asam sinamat (1)	85,3 ± 2,9
Asam 4-butilsinat (2)	69,3 ± 1,4
Asam 4-t-butilsinat (3)	77,7 ± 1,7
Asam 4-butoksisinat (4)	64,5 ± 4,7
Asam 4-fenilsinat (5)	65,5 ± 1,6
Asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinat (6)	53,2 ± 2,3
Asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinat (7)	57,2 ± 1,2



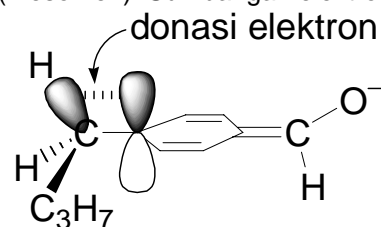
Gambar 2. Struktur resonansi benzaldehida

Pada 4-butylbenzaldehida, struktur resonansi yang sesuai dengan struktur d pada Gambar 2 dapat digambarkan sebagai berikut (Gambar 3). Ikatan antara gugus butil dengan cincin aromatik adalah ikatan sigma yang dapat berputar bebas, oleh karena itu orbital ikatan sigma C-H dapat berada pada posisi sejajar dengan orbital p kosong dari atom C sp^2 yang berada di sebelahnya. Pada saat kedua orbital tersebut sejajar, elektron ikatan sigma C-H dapat didonasikan untuk menstabilkan orbital p yang kosong. Efek ini secara tradisional disebut hiperkonjugasi [15,16]. Mengingat donasi elektron sigma ini membantu menyebarkan muatan positif, maka pengaruhnya adalah penurunan kereaktifan gugus karbonil dari 4-butylbenzaldehida.

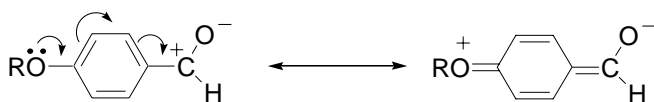
Pada 4-t-butyl benzaldehida, atom C dari gugus alkil yang terikat pada cincin aromatik adalah atom C kuaterner yang tidak memiliki ikatan sigma dengan H. Dalam hal ini elektron ikatan sigma C-C juga dapat menstabilkan muatan positif dengan cara hiperkonjugasi [15], tetapi karena atom C tidak bersifat elektropositif sebagaimana atom H, maka probabilitas donasi elektron lebih rendah, dan akibatnya penurunan kereaktifan gugus karbonil oleh gugus 4-t-butyl tidak sekuat gugus 4-butyl. Hal ini sesuai dengan hasil percobaan dimana rendemen asam 4-t-butilsinat (77,7%) lebih rendah dibanding asam sinamat tetapi lebih tinggi dibanding asam 4-butilsinat.

Asam 4-butoksisinat: pengaruh gugus 4-alkoksi

Atom oksigen merupakan atom elektronegatif yang menarik elektron melalui efek induksi yang diteruskan melalui ikatan sigma [16,17]. Dengan demikian pengaruh efek induksi atom O pada 4-butoksisbenzaldehida ialah peningkatan kepositifan atom C karbonil sehingga meningkatkan kereaktifannya terhadap adisi nukleofilik. Namun biasanya efek induksi dapat diabaikan setelah melewati dua atom C [17]. Atom O memiliki pasangan elektron bebas yang dapat disumbangkan melalui efek resonansi (mesomeri). Sumbangan elektron melalui



Gambar 3. Hiperkonjugasi



Gambar 4. Efek mesomeri gugus 4-alkoksi

efek mesomeri dari atom O pada posisi *para* dari benzaldehida dapat sampai pada atom C karbonil (Gambar 4), sehingga menurunkan kepositifan dan sebagai konsekuensinya menurunkan kereaktifan atom C tersebut terhadap adisi nukleofilik. Pada percobaan diperoleh asam 4-butoksisinamat dengan rendemen yang lebih rendah dari asam sinamat, sehingga dapat disimpulkan bahwa pada 4-butoksibenzaldehida efek mesomeri lebih dominan dibanding efek induksi.

Asam 4-fenilsinamat: pengaruh gugus 4-aril

Hasil percobaan menunjukkan bahwa rendemen sintesis asam 4-fenilsinamat (65,5%) lebih rendah daripada rendemen asam sinamat. Hasil ini memberi petunjuk mengenai konformasi kedua inti aromatik dari 4-fenilbenzaldehida. Bila kedua inti aromatik berada pada bidang yang sama (sejajar), maka substituen inti aromatik memperpanjang konjugasi atau dengan kata lain memperbanyak struktur resonansi (Gambar 5) sehingga menurunkan kereaktifan atom C karbonil dari benzaldehida.

Asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat

Atom Br merupakan atom elektronegatif sehingga efek induksinya meningkatkan kepositifan atom C karbonil dari benzaldehida, tetapi karena letaknya yang jauh dari gugus karbonil maka pengaruh induksi Br dapat diabaikan. Sumbangan elektron melalui mesomeri dari atom Br pada posisi *meta* tidak dapat sampai pada gugus karbonil, sehingga tidak menurunkan kepositifan atom C karbonil. Gugus alkoksi pada posisi *orto* dan *para* keduanya memberikan sumbangan elektron melalui efek mesomeri yang sampai pada gugus karbonil,

seperti telah diuraikan di atas (Gambar 4). Rendahnya rendemen hasil sintesis asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat (53,2%) menunjukkan bahwa efek mesomeri dari gugus 2,4-dialkoksi lebih dominan dibanding efek induksi baik dari atom O maupun atom Br.

Asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinamat

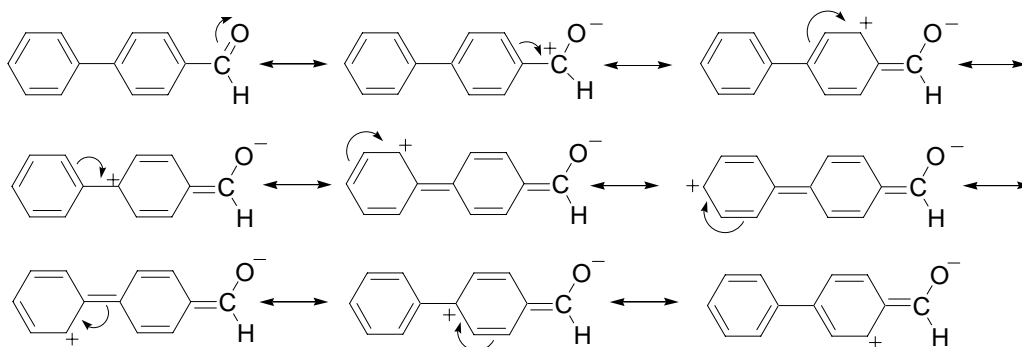
Efek mesomeri dari atom O pada posisi *meta* tidak sampai pada gugus karbonil, sehingga hanya gugus alkoksi pada posisi *orto* yang menurunkan kereaktifan gugus karbonil. Percobaan menunjukkan hasil yang sesuai dengan teori ini, yakni bahwa rendemen sintesis asam 5-bromo-2,3-dimetoksisinamat (57,2%) lebih tinggi daripada rendemen sintesis asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat. Rendahnya rendemen sintesis dua senyawa terakhir diduga juga disebabkan halangan ruang dari gugus metoksi pada posisi *orto*.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa asam sinamat, asam 4-butilsinamat, asam 4-*t*-butilsinamat, asam 4-butoksisinamat, asam 4-fenilsinamat, asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat dan asam 5-bromo-2,4-dimetoksisinamat dapat disintesis dengan reaksi Knoevenagel. Gugus alkil pada posisi *para* menurunkan kereaktifan benzaldehida melalui hiperkonjugasi, sedangkan gugus alkoksi pada posisi *orto* dan *para* menurunkan kereaktifan gugus karbonil dari benzaldehida melalui efek mesomeri.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada para mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang berperan sebagai eksekutor percobaan-percobaan pada penelitian ini. Para mahasiswa tersebut ialah Monica W. Suriati,



Gambar 5. Struktur resonansi 4-fenilbenzaldehida

Silvia Santoso, Sylvi Anggraeni, Irapuspa Djajaiswanto, Dina N. Handoko dan Fransisca A.I. Vintrianti. Penulis juga berterimakasih kepada Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga atas fasilitas instrumen NMR dan FTIR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Duke, J. A., 2004. *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*, [Http://www.ars-grin.gov/duke](http://www.ars-grin.gov/duke), diakses pada tanggal 12 Maret 2005.
2. Tan, C., Zhu, W., and Lu, Y., 2002, *Chin. Med. J.*, 115, 1859-1862
3. Natella, F., Nardini, M., DiFelice, M., and Scaccini, C., 1999, *J. Agric. Food. Chem.*, 47, 1453-1459.
4. Yesilada, A., Zorlu, E., Aksu, F., and Yesilada, E., 1996, *Farmaco*, 51, 595-599.
5. Sadono, 2001, *Bioavailabilitas Etil p-metoksisinamat dari Perasan Rimpang Kencur pada Hewan Coba Kelinci*, Tesis, Universitas Airlangga, Surabaya.
6. Parfitt, K. (ed), 1999, *Martindale The Complete Drug Reference*, 32nd ed., Pharmaceutical Press, London.
7. Knoerzer, T. A., 2003, *Multi-step Synthesis of 3-Alkoxy-4-methoxy-6-nitro-trans-cinnamic acid*. [Http://www.naz.edu](http://www.naz.edu), diakses pada tanggal 18 Januari 2005.
8. Avanti, C., 2002, *Daya Hambat Epigalokatekin Galat (EGCG) dan Kombinasi Epigalokatekin Galat – Kojic Acid terhadap Aktivitas Tirosinase*, Tesis, Universitas Airlangga, Surabaya.
9. Sakuma, K., Ogawa, M., Sugibayashi, K., and Yamamoto, K., 1999, *Acc. Pharm. Res.*, 22, 335-339.
10. Kubo, I., Kinst-Hori, I., and Yokohama, Y., 1994, *J. Nat. Prod.*, 57, 545-551.
11. Glyglewski, R. J., 1974, *Structure-Activity Relationship of Some Prostaglandin Synthetase Inhibitors*. In: Robinson, H. J., and Vane, J. R. (eds), *Prostaglandin Synthetase Inhibitors*, Raven Press, New York.
12. Shen, T. Y., 1981, *Nonsteroidal Antiinflammatory Agent*, In: Wolff, M. E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed., John Wiley and Sons, New York.
13. McMurry, J., 2000, *Organic Chemistry*, 5th ed, Brooks/Cole, New York.
14. Ekowati, J., 2003, *Pengaruh Katalis pada Sintesis Asam o-Metoksisinamat dengan Material Awal o-Metoksibenzaldehida*. Prosiding Seminar Nasional Himpunan Kimia Indonesia, 170-176.
15. Wade, L. G., 1995, *Organic Chemistry*, 3th ed, Prentice-Hall, New Jersey.
16. Isaacs, N., 1987. *Physical Organic Chemistry*, Essex, Longman Scientific & Technical.
17. Sykes, P., 1989, *Penuntun Mekanisme Reaksi Kimia Organik*, edisi 6, terj. A.J. Hartomo dkk. Gramedia, Jakarta.