

SYNTHESIS OF COMPOUND *N*-PHENETHYL 4-*O*-ACETYL FERULAMIDE FROM FERULIC ACID THROUGH INDIRECT AMIDATION METHOD

Sintesis Senyawa *N*-fenetil 4-*O*-asetil ferulamida dari Asam Ferulat melalui Reaksi Amidasi Tidak Langsung

Muhammad Fajar Islam^{1*}, Firdaus², Nunuk Hariani Soekanto²

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Hasanuddin Jl. Perintis Kemerdekaan 90245, Makassar-Indonesia

²Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Hasanuddin, Jl. Perintis Kemerdekaan 90245, Makassar-Indonesia

*Corresponding author, phone: 082349451822, email:ahmadfajr8860@gmail.com

Received: June 2016 Published: July 2016

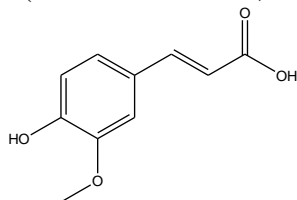
ABSTRACT

Compound *N*-phenethyl 4-*O*-asetil ferulamide had been synthesized from ferulic acid and phenethylamine through esterification and indirect amidation method. Esterification reaction of ferulic acid with anhydride acetate was done in pyridine solvent at room temperature. Indirect amidation was performed by chlorination using thionyl chloride in benzene solvent at 70°C and continued by amidation with phenethylamine, catalyzed by pyridine in dichloromethane solvent at room temperature. The compound obtained is brown yellowish crystal with melting point 118-120°C. The rendement of target compound is 53.81%.

Keywords: *N*-phenethyl 4-*O*-acetyl ferulamide, ferulic acid, indirect amidation

PENDAHULUAN

Asam ferulat merupakan asam hidroksisinat yang banyak ditemukan pada bagian biji, bunga, kulit, dan buah dari tumbuhan padi, gandum, nanas, dan biji kopi (Paiva *et al.*, 2013). Asam ferulat juga ditemukan banyak pada dedak gandum, maize, barley, oats dengan rentang jumlah antara 250-470 µg/g tepung (Boz, 2015). Asam ferulat terbagi dalam konfigurasi *cis*- dan *trans*- pada rantai samping tak jenuhnya (Khumar dan Pruthi, 2014).



Gambar 1. Struktur asam ferulat

Asam ferulat merupakan senyawa yang banyak dimanfaatkan dalam bidang medis sebagai: antioksidan, antialergi, antikanker, antiinflamasi, antimikroba, antivirus, dan pengawetan makanan. Sifat antioksidannya dapat menetralkan radikal bebas (superoksida, oksida nitrat, dan radikal hidroksil) yang dapat

menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap sel dan DNA (Khumar dan Pruthi, 2014).

Studi *in vitro* menjelaskan bahwa asam ferulat memiliki sifat antioksidan dan antikanker yang dianggap sangat berguna bagi pengobatan beberapa penyakit. Bagian struktur asam ferulat yang berfungsi sebagai sisi aktif adalah: gugus metoksi yang saling menstabilkan dengan gugus hidroksil pada cincin benzena, dan gugus asam karboksilat yang berdekatan dengan karbon tak jenuh dapat berperan lebih jauh menyediakan sisi aktif tambahan (Barone *et al.*, 2009).

Salah satu kelemahan asam ferulat adalah bersifat hidrofilik sehingga sulit menembus membran sel yang tersusun atas lipid. Sifat hidrofilik ini dapat diubah melalui reaksi amidasi dan esterifikasi (Texeira *et al.*, 2013). Salah satu cara yang dapat ditempuh dengan menurunkan kepolaran melalui reaksi amidasi. Kepolaran yang lebih rendah menyebabkan senyawa dapat menembus dinding sel. Semakin besar konsentrasi senyawa aktif yang teradsorpsi oleh sel maka aktivitasnya semakin tinggi (Firdaus *et al.*, 2012). Hasil penelitian Rajan *et al.*, (2000) menunjukkan bahwa turunan amida asam kafeat memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi.

Banyak penelitian amidasi asam hidroksisinamat yang telah dilakukan antara lain: Jitareanu *et al.*, (2012) melakukan amidasi asam hidroksisinamat dengan menggunakan katalis benzotriazol-tris(dimethylamin)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) dalam pelarut diklorometana. Reaksi ini dilakukan pada suhu 0°C. Rendemen senyawa yang diperoleh dengan katalis BOP sekitar 55%. Metode lain yang oleh (Tang, 2005) dengan katalis asam borat, (Nomura *et al.* 2003) yang mensintesis senyawa turunan amida dari asam ferulat dengan katalis isobutylkloroformat dalam pelarut diklorometana pada suhu -15°C dalam atmosfer nitrogen. Namun, kondisi reaksi yang sulit serta reagen dan katalis yang digunakan mahal dan sulit didapatkan. Sehingga amidasi asam ferulat dengan metode tidak langsung dipilih yang kondisi reaksi dan reagenya lebih mudah.

Dalam penelitian ini, reaksi esterifikasi asam ferulat dilakukan dengan menggunakan anhidrida asetat dalam pelarut piridina pada suhu ruang (Lu dan Ralph, 1998). Dilanjutkan dengan reaksi amidasi tidak langsung yang digunakan merupakan modifikasi dari reaksi esterifikasi oleh (Helm *et al.*, 1992) dengan mengganti alkohol dengan amina. Tahapan reaksi ini terdiri atas reaksi klorinasi menggunakan SOCl₂ dilanjutkan dengan amidasi menggunakan fenetilamina yang dikatalisis dengan piridina dalam pelarut diklorometana pada suhu ruang.

METODOLOGI

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: satu set alat refluks, neraca analitik, termometer, *hotplate*, *magnetic stirrer*, *rotary evaporator*, *melting point apparatus*, lampu UV, corong buchner, kolom kromatografi, spektrofotometer FT-IR Shimadzu, serta alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini semua dalam kualitas p.a. antara lain: Asam ferulat, piridina, anhidrida asetat, benzena, tionil klorida, diklorometana, piridina, trietilamina, fenetilamina, etil asetat, n-heksana, aseton, HCl, NH₄Cl, MgSO₄ anhidrat, gas N₂, silika gel 7733 dan 7734, plat KLT, kertas saring Whatmann 42 dan pipa kapiler.

Prosedur kerja Esterifikasi

Sebanyak 1 gram asam ferulat dilarutkan dalam 3 mL piridina, larutan kemudian ditambahkan 1,5 mL anhidrida asetat. Campuran diaduk selama ± 4 jam pada suhu ruang. Setelah reaksi selesai, ditambahkan 50 mL akuades dingin hingga terbentuk endapan putih. Endapan dicuci dengan akuades dan dikeringkan. Setelah kering, direkristalisasi dengan metanol panas lalu disaring. Filtrat kemudian didiamkan hingga terbentuk Kristal 4-*O*-asetil ferulat. Kristal yang terbentuk dianalisis kemurniannya dengan KLT 3 macam sistem eluen dan dianalisis strukturnya menggunakan spektrofotometer FT-IR

Amidasi tidak langsung

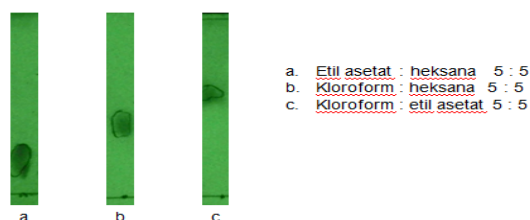
Sebanyak 0,5 gram kristal 4-*O*-asetil ferulat dilarutkan dalam benzena, ditambahkan 2 mL tionil klorida. Campuran reaksi direfluks pada suhu 70°C selama 2 jam sambil dialiri gas N₂. Setelah reaksi selesai, campuran dievaporasi hingga diperoleh padatan kuning.

Padatan kuning hasil klorinasi ditambahkan 0,58 mL fenetilamina dan dilarutkan kedalam diklorometana. Campuran ditambahkan dengan 0,15 mL piridina dan 0,3 mL trietilamina dan distirrer selama 4 jam. Setelah reaksi selesai, campuran dicuci dengan 30 mL HCl 3% dan 30 mL NH₄Cl masing-masing dua kali. Hasil pencucian kemudian dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat dan dievaporasi. Senyawa target dimurnikan dengan kolom gravitasi. Hasil pemurnian senyawa target kemudian diuji titik leleh, analisis kemurnian dengan KLT 3 macam sistem eluen, serta analisis struktur dengan spektrofotometer FT-IR

HASIL DAN PEMBAHASAN

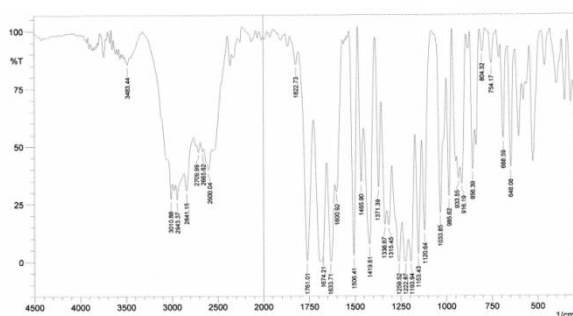
Senyawa *N*-fenetil 4-*O*-asetil ferulamida telah disintesis melalui tahapan reaksi esterifikasi, dan amidasi tak langsung. Tahap pertama dengan reaksi esterifikasi dilakukan untuk menghindari pembentukan polimer ferulat, karena dapat terjadi reaksi esterifikasi antara gugus -OH fenolik dengan gugus karboksilat antara molekul asam ferulat. Hasil dari reaksi asetilasi berupa kristal putih dengan titik leleh 194-196°C dengan rendemen sebesar 77%. Analisis KLT senyawa 4-*O*-asetil ferulat menunjukkan bahwa senyawa telah murni

dengan adanya satu noda pada tiga macam sistem eluen (Gambar 2).



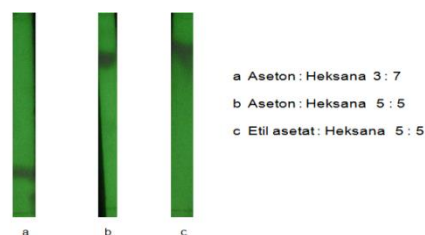
Gambar 2. Kromatogram KLT produk tahap esterifikasi

Data hasil FT-IR menunjukkan bahwa reaksi esterifikasi telah berhasil ditandai dengan hilangnya serapan -OH fenolik pada bilangan gelombang 3300 cm^{-1} . Hal ini juga diperkuat dengan munculnya serapan pada bilangan gelombang 1761 cm^{-1} yang mengindikasikan adanya gugus C=O ester yang berasal dari gugus asetil (Gambar 3).



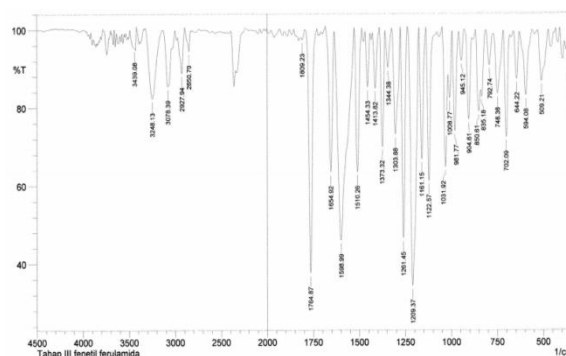
Gambar 3. Spektrum FT-IR senyawa 4-O-asetil ferulat

Reaksi klorinasi dilakukan dengan mereaksikan antara 4-O-asetil ferulat dengan tionil klorida, pada suhu 70°C . Reaksi tersebut dialiri gas N_2 yang berfungsi untuk mendorong gas SO_2 keluar yang merupakan produk samping reaksi. Hasil reaksi berupa padatan kekuningan dilanjutkan dengan reaksi amidasi menggunakan fenetilamina dengan katalis piridina serta trietilamina untuk menjerap HCl yang terbentuk. Hasil yang diperoleh berupa padatan kecoklatan dengan titik leleh $118\text{-}120^\circ\text{C}$. Hasil kromatogram KLT pada Gambar 4 menunjukkan hanya satu noda pada masing-masing sistem eluen sehingga disimpulkan bahwa senyawa *N*-fenetil 4-O-asetil ferulamida telah murni.



Gambar 4. Kromatogram KLT senyawa *N*-fenetil 4-O-asetil ferulamida

Data spektrum FT-IR senyawa *N*-fenetil 4-O-asetil ferulamida secara lengkap dilihat pada Gambar 5 membuktikan bahwa reaksi amidasi telah berhasil ditandai hilangnya serapan melebar pada bilangan gelombang antara $3000\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan hilangnya gugus -OH karboksilat. Adanya serapan tajam pada $3400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya N-H , serapan C-N amida pada 1281 cm^{-1} , serapan C=O amida pada 1654 cm^{-1} . Serapan-serapan lain yang menjelaskan struktur senyawa *N*-fenetil 4-O-asetil ferulamida dijelaskan dalam Tabel 1.



Gambar 5. Spektrum FT-IR senyawa *N*-fenetil 4-O-asetil ferulamida

Tabel 1. Spektrum FTIR senyawa *N*-fenetil 4-O-asetil ferulamida

Bilangan Gelombang (Cm^{-1})		Gugus
Hasil sintesis	Teoritis	
3249	3400-3100	N-H amida
3076	3150-3050	Aromatic
2927	3000-2850	C-H alkana
1764	1750	C=O ester
1610 dan 1454	1600 dan 1450	C=C aromatic
1654	1650	C=O amida
1475 dan 1373	1450 dan 1375	CH_3 metoksi
1281	1300	C-N amida
904 dan 792	900 dan 810	Benzena trisubstitusi

KESIMPULAN

Senyawa *N*-fenetil 4-*O*-asetil ferulamida dapat disintesis dengan metode amidasi tidak langsung. Rendemen senyawa yang diperoleh sebesar 53,81 %, dan titik leleh senyawa sebesar 118-120°C

DAFTAR PUSTAKA

- Barone, E., Calabrese, V., & Mancuso, C., 2009, Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for Age-related Diseases. *Biogerontology*, 10(2)
- Boz, H., 2015, Ferulic Acid in Cereals – a Review. *Czech J. Food Sci.*, 33 (1), 1–7.
- Firdaus, Soekamto, N. H., Permatasari, N. U., Seniwati, Makmun, Sukarti, 2012, Sintesis Senyawa Turunan Sekunder dan Tersier p-kumaramida dan Uji Aktivitasnya sebagai Antitumor Sel Leukemia P-388. *Indonesia Chimica Acta*, 5(2), 10-16.
- Helm, R. D., Ralph, J., & Hatfield, R. D., 1992, Synthesis of feruloylated and p-coumaroylated methyl glycoside. *carbohydrate research*, 229 , 183-194.
- Jitraenu, A., Tataringa, G., Zbanovic, A.-M., Tuchilus, C., Balan, M., & Stancescu, U. (2013). Cinnamic acid Derivatives and 4-Aminoantipyrine Amides – Synthesis and Evaluation of Biological Properties. *Research Journal of Chemical Sciences*, 3(3) , 09-13.
- Khumar, N., & Pruthi, V., 2014, Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Report*, 4 , 86-93.
- Lu, F., & Ralph, J., 1998, Facile Synthesis of 4-Hydroxycinnamyl p-Coumarates. *J. Agric. Food Chem.*, 46 , 2911–2913.
- Nakamura, K., Nakajima, T., Aoyama, T., & Okitsu, S., 2014, One-pot esterification and amidation of phenolic acids. *Tetrahedron*, 30, 1-11.
- Nomura, E., Kashiwada, A., Hosoda, A., Nakamura, K., Morishita, H., Tsuno, T., 2003, Synthesis of Amide Compounds of Ferulic Acid and Their Simulatory Effect on Insulin Secretion In Vitro. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11 , 3807-3813.
- Paiva, B. L., Goldbeck, R., dos Santos, W. D., & Squina, F. M., 2013, Ferulic acid and derivatives: molecules with potential application in Pharmaceutical Field. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(2), 395-411.
- Rajan, P., Vedernikova, I., Cos, P., Berghe, D. V., Augustyns, K., & Haemers, A., 2001, Synthesis and Evaluation of Cafeic Acid Amides as Antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11 , 215-217.
- Sarangi, P. K., & Sahoo, H. P., 2010, Ferulic acid production from wheat bran using *Staphylococcus aureus*. *NewYork Science Journal* , 79-81.
- Sharmaa, P., 2011, Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(2) , 403-423.
- Tang, 2005, Boroc Acid Catalyzed Amide Formation From Carboxylic Acid and Amines *N-Benzyl-4-Phenylbutyramide*, *Org.Syn.*, 81: 262
- Texeira, J. Gaspar, A. Garrido, E.M. Garrido, J. Borges, F., 2013, Hydroxycinnamic Acid Antioxidants: An Electrochemical Overview, *BioMed Research International*.