

SYNTHESIS OF AMIDE DERIVATIVE *N*-4-*O*-ASETILFERULOYLMORPHOLINE FROM FERULIC ACID VIA INDIRECT CONVERSION METHOD

Sintesis Turunan Amida *N*-4-*O*-Asetilferuloilmorfolina dari Asam Ferulat Melalui Metode Konversi Tidak Langsung

Sabir Sumarna^{1*}, Firdaus², Nunuk Hariani Soekamto²

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

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

*Corresponding author, phone: 081355004726, email: chemist06sabir@gmail.com

Received: June 2016 Published: July 2016

ABSTRACT

Synthesis of *N*-4-*O*-asetilferuloilmorpholine from *ferulic acid* via indirect conversion methods with acetylation, chlorination and amidation (*in situ*) reactions have been conducted. The acetylation was carried out using acetic anhydride reagent in pyridine solvent at room temperature for 6 hours. The chlorination was performed with thionyl chloride in benzene solvent by reflux at 75°C for 4 hours, proceeded by *in situ* amidation utilizing morpholine in the presence of triethylamine and pyridine using dichloromethane solvent at room temperature. The target molecule as white crystalline solids with m.p. of 91-92°C. Characterization of these compounds was committed by FTIR spectrophotometry.

Keywords: *N*-4-*O*-asetilferuloilmorpholine, *ferulic acid*, *acetylation*, *chlorination*, *amidation*

PENDAHULUAN

Sumber daya organik alam merupakan gudang senyawa kimia yang sangat potensial sebagai sumber senyawa baru yang unik, yang tidak dapat ditemukan di laboratorium dan sangat berguna untuk berbagai keperluan (Ahmad *et al.*, 1994). Senyawa-senyawa yang bersifat bioaktif telah banyak dilaporkan yaitu golongan terpenoid, alkaloid, steroid, poliketida, fenolik, dan flavonoid. Asam-asam fenolik seperti asam hidroksisinamat dan asam hidroksibenzoat terkandung dalam semua kingdom tanaman. Belakangan diketahui bahwa asam-asam fenolik dan turunannya dapat mengurangi resiko pada beberapa penyakit kronis.

Salah satu asam fenolik yang terdapat pada sebagian besar tanaman adalah asam ferulat dan ditemukan pada beberapa tanaman pangan dengan konsentrasi tinggi seperti buncis, jagung, gandum, terung, dan bit (Rosazza *et al.*, 1995; Kroon *et al.*, 1997; Rechner *et al.*, 2001; D'archivio *et al.*, 2007 dalam Paiva *et al.*, 2013). Turunan asam sinamat ini oleh Barth (1886), telah berhasil mengisolasi dan menentukan

struktur asam 3-metoksi-4-hidroksisinamat (asam ferulat) dari tanaman genus *Ferula foetida*. Asam ferulat bersama dengan asam dihidroferulat merupakan komponen dari lignoselulosa, penyusun dinding sel sebagai penghubung antara lignin dan polisakarida. Beberapa penelitian melaporkan bahwa asam ferulat dan turunannya memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes, antikolesterol, dan proteksi terhadap radiasi ultraviolet (Sharma, 2011; Paiva *et al.*, 2013). Senyawa-senyawa dengan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang berasal dari alam telah dilaporkan memiliki korelasi positif terhadap beberapa jenis penyakit seperti kanker (Nagasaka *et al.*, 2007), diabetes, serta penyakit-penyakit kardiovaskuler dan neurodegeneratif (Kayahara *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2003; Barone *et al.*, 2009; Soobrattee *et al.*, 2005 dalam Paiva *et al.*, 2013). Pada kenyataannya metabolit sekunder tertentu diproduksi oleh organisme dalam jumlah yang sangat terbatas, sedangkan banyak senyawa organik alam diketahui memiliki bioaktivitas yang sangat potensial untuk dikembangkan. Oleh karena itu diperlukan upaya sintesis (Usman,

2005). Turunan amida dari suatu asam karboksilat pada dasarnya dapat disintesis langsung dari asamnya dan suatu amina menggunakan katalis asam borat (Tang, 2005). Pemilihan jalur sintesis melalui metode konversi tidak langsung disebabkan oleh perlunya proteksi terhadap gugus hidroksil fenolik untuk menghindari terjadinya reaksi polimerisasi. Metode ini merupakan gabungan dari metode yang diterapkan oleh Helm *et al.* (1992) serta Lu dan Ralph (1998) dengan sedikit modifikasi, yakni mengganti reaksi esterifikasi dengan amidasi.

METODOLOGI

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah asam ferulat p.a, anhidrida asetat, tionil klorida, piridin, akuades, metanol p.a, benzena, trietilamin, morfolin, NH₄Cl jenuh, HCl 3%, aseton p.a, Na₂SO₄ anhidrat, kloroform p.a, *n*-heksana p.a, etil asetat p.a, H₂SO₄ 1 M, silika gel 7733 dan 7734, plat KLT, *glass wool*, pasir kuarsa, kertas saring biasa, kertas saring Whatmann 42, dan pipa kapiler.

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah labu alas bulat leher tiga, kondensor, termometer, neraca analitik, *heating mantel magnetic stirrer*, desikator, *melting point apparatus*, lampu UV, *rotary evaporator*, kolom kromatografi, corong Buchner, spektrofotometer FT-IR, dan alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

Prosedur Kerja

Asetilasi

Asam ferulat sebanyak 0,5 gram (3 mmol) dimasukkan ke dalam labu alas bulat leher tiga, kemudian ditambahkan 3 mL piridin dan 0,8 mL (8,4 mmol) anhidrida asetat. Campuran reaksi diaduk menggunakan stirer selama ±6 jam pada suhu ruang. Selanjutnya, campuran reaksi ditambahkan ke dalam ±50 mL akuades dingin sambil diaduk. Endapan putih yang terbentuk disaring, dicuci dengan akuades dan dikeringkan di dalam desikator sehingga diperoleh padatan putih kering. Padatan tersebut dikristalisasi/rekristalisasi menggunakan metanol panas lalu disaring sehingga diperoleh padatan

kristal putih. Selanjutnya, kristal diuji titik leleh dan kemurniannya melalui analisis KLT dengan 3 macam sistem eluen. Kristal murni yang diperoleh dianalisis dengan spektroskopi FT-IR.

Klorinasi

Senyawa tahap asetilasi sebanyak 0,34 gram (1,44 mmol) dimasukkan ke dalam labu alas bulat leher tiga dan dilarutkan menggunakan 20 mL benzena serta ditambahkan 0,5 mL (7,2 mmol) tionil klorida. Campuran reaksi direfluks pada suhu 75°C selama 4 jam. Setelah refluks, campuran reaksi didinginkan pada suhu ruang dan dievaporasi hingga diperoleh padatan berwarna kuning.

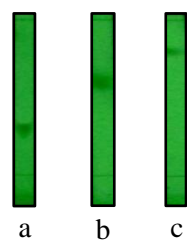
Amidasi

Senyawa hasil tahap klorinasi sebanyak 0,3 gram (1,16 mmol) dan amina morfolin sebanyak 0,11 mL (1,28 mmol) dilarutkan dalam 50 mL diklorometana (CH₂Cl₂), lalu dimasukkan ke dalam labu alas bulat leher tiga yang berisi 0,06 mL (0,72 mmol) piridin dan 0,3 mL (2,46 mmol) trietilamin. Campuran reaksi distirer pada suhu ruang selama 4 jam. Campuran reaksi dicuci dengan HCl 3% kemudian NH₄Cl jenuh lalu dikeringkan menggunakan Na₂SO₄ anhidrat dan dievaporasi. Senyawa target dimurnikan melalui kolom kromatografi gravitasi. Selanjutnya dilakukan rekristalisasi dan diuji kemurniannya melalui analisis KLT dengan 3 macam sistem eluen serta uji titik leleh. Kristal murni yang diperoleh dianalisis dengan spektrofotometer FT-IR.

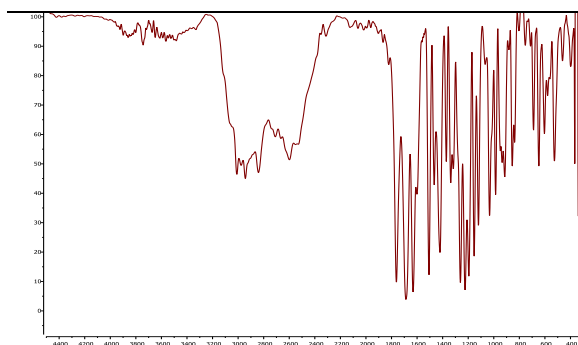
HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa *N*-4-*O*-asetilferuloilmorfolin turunan amida asam ferulat telah berhasil disintesis melalui metode konversi tidak langsung. Metode tersebut melibatkan tiga tahap reaksi yaitu asetilasi, klorinasi dan amidasi secara *in situ*. Produk reaksi asetilasi adalah senyawa asam 4-*O*-asetilferulat berupa padatan putih dengan titik leleh 194-196°C dan rendemen sebesar 78,0 %. Analisis KLT terhadap senyawa asam 4-*O*-asetilferulat dengan tiga macam sistem eluen; (a) etil asetat/*n*-heksan 1:1, (b) kloroform 100 %, (c) etil asetat 100% menunjukkan hanya ada satu nada (Gambar 1). Data hasil FTIR dari produk asetilasi menunjukkan bahwa proteksi terhadap gugus OH fenolik pada asam ferulat berhasil dilakukan. Hal ini ditandai dengan

hilangnya serapan OH fenolik pada daerah bilangan gelombang 3437 cm^{-1} . Adanya pita serapan lebar pada bilangan gelombang 2528-2976 cm^{-1} merupakan ciri khas gugus OH asam. Pita serapan ini, biasanya tumpang tindih dengan serapan CH alifatik dan semakin mempertegas keberhasilan reaksi asetilasi. Pita serapan pendukung lainnya adalah munculnya serapan C=O (ester) pada bilangan gelombang 1761 cm^{-1} yang berasal dari gugus asetil (Gambar 2). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa produk reaksi asetilasi diketahui adalah senyawa asam 4-*O*-asetilferulat.



Gambar 1. Analisis KLT produk asetilasi



Gambar 2. Spektrum FTIR asam 4-*O*-asetilferulat

Tabel 1. Data analisis FTIR asam 4-*O*-asetilferulat

Bilangan gelombang (cm^{-1})		Serapan gugus
Hasil sintesis	Teoritis	
tidak ada	3400	OH fenol
3000-2528,68	3400-2400	OH asam
3010,88	3050-3010	C-H tak jenuh
2976,16, 2943,37, dan 2841,15	3000-2840	C-H jenuh
1761,01	1750	C=O ester
1687,71	1680	C=O amida
1631,78	1660-1600	C=C olefin
1600,92 dan 1506,41	1600 dan 1500	C=C aromatik
1465,90 dan 1371,39	1465 dan 1371	CH_2 bending
985,62	970	C-H <i>trans</i> olefin
914,26 dan 837,11	900 dan 800	C-H aromatik <i>tri</i> -substitusi

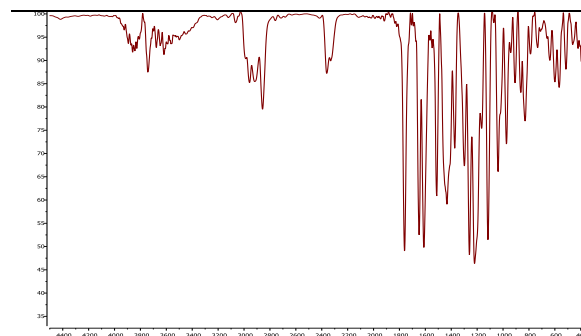
Senyawa target *N*-4-*O*-asetilferuloilmorfolin diperoleh melalui reaksi klorinasi dan amidasi

secara *in situ* berupa kristal putih dengan titik leleh 91-92 $^{\circ}\text{C}$ (rendemen 58,7%). Analisis KLT terhadap senyawa target dengan tiga macam sistem eluen; (a) etil asetat/n-heksan 4:6, (b) etil asetat/n-heksan 1:1, (c) etil asetat 100% menunjukkan hanya ada satu noda (Gambar 3).



Gambar 3. Analisis KLT senyawa target

Data hasil analisis FTIR senyawa *N*-4-*O*-asetilferuloilmorfolin (Gambar 4) menunjukkan hilangnya pita serapan OH karboksilat yang melebar pada bilangan gelombang 2500-3000 cm^{-1} . Hal ini mengindikasikan bahwa asam 4-*O*-asetilferulat telah tersubstitusi oleh amina morfolin, yang ditandai dengan munculnya pita serapan C-N amida pada bilangan gelombang 1298,09 cm^{-1} .



Gambar 4. Spektrum FTIR *N*-4-*O*-asetilferuloilmorfolin

Tabel 2. Data analisis FTIR senyawa target

Bilangan gelombang (cm^{-1})		Serapan gugus
Hasil sintesis	Teoritis	
tidak ada	3400	OH fenol
tidak ada	3400-2400	OH asam
3120,82 dan 3064,89	3050-3010	C-H tak jenuh
2956,87, 2916,37 dan 2856,58	3000-2840	C-H jenuh
1761,01	1750	C=O ester
1647,21	1680	C=O amida
1610,56 dan 1512,19	1600 dan 1500	C=C aromatik
1433,11 dan 1373,32	1465 dan 1371	CH_2 bending
1298,09	1400	C-N amida
974,05	970	C-H <i>trans</i> olefin
906,54 dan 829,39	900 dan 800	C-H aromatik <i>tri</i> -substitusi

KESIMPULAN

Senyawa *N*-4-*O*-asetilferuloilmorfolin dapat disintesis dengan metode konversi tidak langsung melalui reaksi asetilasi kemudian dilanjutkan klorinasi dan amidasi secara *in situ*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih atas dukungan dana penelitian yang diberikan oleh Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Kementerian Keuangan R.I.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S. A., Hakim, E. H., Juliawaty, L. D., Makmur, L., dan Syah, Y. M., 1994, Chemical Studies of Indonesian Reinforest Plant: Triterpenoids from *Cryptocarya Crassinervia* and *Litsea Ellepatica*. *Rep. Asahi Glass Found.* 691-695.
- Barone, E., Calabrese, V., dan Mancuso, C., 2009, Ferulic acid and its Therapeutic Potential as a Hormetin for Age-Related diseases. *Biogerontology*.
- Helm, R. F., Ralph, J., dan Hatfield, R. D., 1992, Synthesis of Feruloylated and *p*- Coumaroylated Methyl Glycosides, *Carbohydr. Res.*, 229: 183-194.
- Lu, F., dan Ralph, J., 1998, Facile Synthesis of 4-Hydroxycinnamyl *p*- Coumarates, *J. Agric. Food Chem.*, 46: 2911-2913
- Nagasaka, R., Chotimarkorn, C., Shafiqul, I. M., Hori, M., Ozaki, H., dan Ushio, H., 2007, Anti-inflammatory Effects of Hydroxycinnamic Acid Derivatives, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 35(8): 615-619.
- Paiva, L. B. de., Goldbeck, R., Santos, W. D. dos., dan Squina, F. M., 2013, Ferulic Acid and Derivatives: Molecules with Potential Application in Pharmaceutical Field, *Braz. J. Pharm. Sci.*, 49: 395- 410.
- Sharma, P., 2011, Cinnamic Acid Derivatives: A New Chapter of Various Pharmacological activities, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(2): 403- 423.
- Tang, 2005, Boroc Acid Catalyzed Amide Formation From Carboxylic Acid and Amines *N*-Benzyl-4-Phenylbutyramide, *Org.Syn.*, 81: 262.
- Usman, H., 2005, *Isolasi, Karakterisasi, dan Uji Bioaktivitas Metabolit Sekunder dari Tumbuhan Cryptocarya Costata*, Disertasi tidak diterbitkan, Makassar: Program Pascasarjana, Univeritas Hasanuddin.