

Sintesis *N-p*-Metilbenzil-*p*-Kumaramida dari Asam *p*-Kumarat

Nasriadi Dali^{1*} dan Arniah Dali²

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Halu Oleo, Sulawesi Tenggara, Indonesia

²Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan,
Universitas Halu Oleo, Sulawesi Tenggara, Indonesia

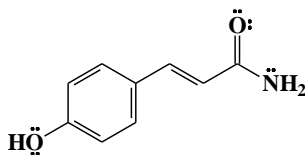
email: nasriadidali@ymail.com

Abstract: *N-p-Methylbenzyl-p-coumaramide* has been synthesized from *p-coumaric acid*. The purpose of this study was to synthesize *N-p-methylbenzyl-p-coumaramide* compounds from *p-coumaric acid*. The *N-p-methylbenzyl-p-coumaramide* target compound was obtained by direct conversion method using a orthoboric acid catalyst. Target compounds were identified and characterized by melting point, TLC test, FTIR, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR spectrometer. The results showed that *N-p-methylbenzyl-p-coumaramide* compound obtained was white solid (yield 75.83%) with melting point 156-158 °C and TLC (SiO₂, n-hexane : chloroform = 5: 3 v/v, R_f = 0.37).

Keywords: acylation, amides, amidation, amines, *p-coumaric acid*, acylation, amidation

1. PENDAHULUAN

Penemuan senyawa baru yang berkhasiat obat biasanya dimulai dari tahap isolasi bahan alam. Pada tahap isolasi jumlah bahan baku tanaman obat yang dibutuhkan cukup besar (satuan kg) dan seringkali jumlah zat aktif yang diperoleh sangat kecil (satuan mg). Di samping itu, beberapa tanaman obat memiliki masa pertumbuhan yang sangat lambat, sehingga ketersediaan bahan baku obat di alam sangat terbatas. Oleh karena itu, pengembangan senyawa hasil isolasi yang memiliki aktivitas biologis adalah sangat penting untuk dijadikan sebagai senyawa rujukan dalam mensintesis senyawa baru yang berpotensi sebagai obat.



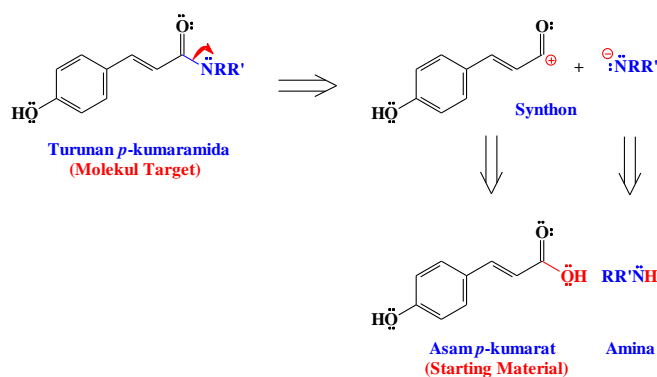
Gambar 1. Struktur senyawa *p*-kumaramida (Ilyas, 2008)

Salah satu senyawa aktif yang telah berhasil diisolasi dari kulit akar *Paliassa Kleinhovia hospita* Linn adalah *p*-kumaramida (Gambar 1). Dari hasil pengujian terhadap larva udang

Artemia salina Leach menunjukkan bahwa senyawa *p*-kumaramida memiliki aktivitas biologis yang cukup tinggi dengan $LC_{50} = 180,53 \mu\text{g/mL}$ (Ilyas, 2008). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa *p*-kumaramida berpotensi dikembangkan sebagai obat antikanker dan antibakteri.

Firdaus *et.al* (2011) telah berhasil mensintesis dan menguji aktivitas biologis terhadap sel kanker leukemia P-388 dari 3 senyawa turunan *p*-kumaramida, yaitu *N,N*-diethyl-*p*-kumaramida ($IC_{50} = 23,50 \mu\text{g/mL}$), *N*-propil-*p*-kumaramida ($IC_{50} = 53,56 \mu\text{g/mL}$), dan piperidinil-*p*-kumaramida ($IC_{50} = 5,34 \mu\text{g/mL}$). Rasyid (2014) juga telah berhasil mensintesis dan menguji aktivitas biologis terhadap sel tumor P-388 dari 2 senyawa turunan *p*-kumaramida, yaitu metil β -(*p*-hidroksifenil)akrilat ($IC_{50} = 16,51 \mu\text{g/mL}$) dan metil β -(*p*-metoksifenil)akrilat ($IC_{50} = 21,18 \mu\text{g/mL}$).

Berdasarkan analisis retrosintesis (Gambar 2), senyawa asam *p*-kumarat dapat digunakan sebagai *starting material* untuk mensintesis senyawa target turunan *p*-kumaramida.



Gambar 2. Analisis retrosintesis senyawa target

Dari analisis retrosintesis (Gambar 2), gugus asam karboksilat akan dikonversi menjadi gugus amida. Reaksi konversi yang digunakan dalam penelitian ini adalah reaksi konversi langsung menggunakan katalis asam ortoborat. Menurut Tang (2005), katalis asam ortoborat sangat efektif digunakan untuk pembentukan amida secara langsung karena dapat meminimalisir pembentukan produk samping. Misalnya, sintesis *N*-benzil-4-fenilbutiramida dari asam 4-fenilbutirat dan benzilamina dengan menggunakan katalis asam ortoborat 1% menghasilkan rendemen 88-91%. Oleh karena itu, senyawa target *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida akan disintesis secara langsung dari asam *p*-kumarat dan *p*-metilbenzilamina menggunakan katalis asam ortoborat.

2. METODE PENELITIAN

Alat

Spektrometer FTIR Prestige-21 (Shimadzu), $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ (FTNMR JEOL ECX500), pengukur titik leleh (Electrothermal 9100), neraca analitik (Ohaus), termometer

Celcius, pengaduk magnet 1 cm, mantel pemanas, labu alas bulat leher tiga 100 mL, pendingin bola, *Deans Stark trap*, desikator, lemari es, oven, evaporator, lampu UV, corong Buchner, dan alat-alat gelas.

Bahan

Asam *p*-kumarat p.a., *p*-metilbenzilamina p.a., H_3BO_3 p.a., *N,N*-dimetilformamida (DMF) p.a., dietileter p.a., Na_2SO_4 anhidrat p.a., kloroform p.a., aseton p.a., *aquabidest* (*Onelab Waterone*), dan plat KLT. Bahan-bahan kimia ini dipesan dari Merck dan atau Sigma Aldrich.

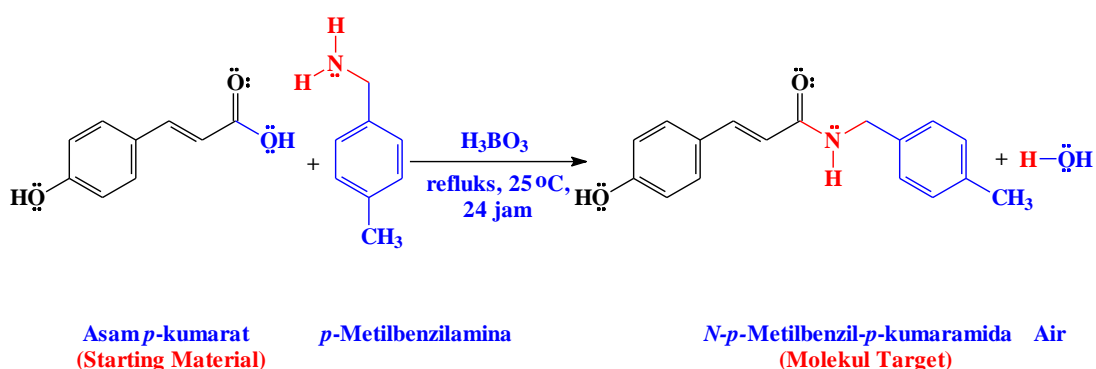
Prosedur Kerja

Sintesis *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida dari Asam *p*-Kumarat

Senyawa asam *p*-kumarat sebanyak 0,5 g (3 mmol) dimasukkan ke dalam labu alas bulat leher tiga 100 mL yang dilengkapi dengan pendingin bola. Ke dalam labu alas bulat leher tiga ditambahkan 0,037 g (0,6 mmol) asam ortoborat dan 30 mL DMF sampai larut. Selanjutnya sebanyak 0,849 g (3 mmol) *p*-metilbenzilamina ditambahkan ke dalam campuran. Kemudian campuran diaduk dan direfluks selama 24 jam pada suhu kamar. Setiap 2 jam campuran diuji KLT. Refluks dihentikan setelah produk reaksi terbentuk, lalu larutan didinginkan pada suhu kamar. Setelah itu, larutan ditambahkan 10 mL *aquabidest* dingin, lalu larutan diekstraksi dengan dietileter sebanyak 3 x 30 mL. Fase organik dikeringkan dengan Na_2SO_4 anhidrat, lalu fase organik bebas air dievaporasi sampai terbentuk padatan kuning. Selanjutnya padatan kuning ini direkristalisasi dengan kloroform dan aseton sampai terbentuk padatan putih. Padatan putih yang terbentuk adalah senyawa target. Selanjutnya senyawa target dikeringkan dalam desikator lalu dikarakterisasi dengan cara uji KLT, titik leleh, FTIR, $^1\text{H-NMR}$, dan $^{13}\text{C-NMR}$ (Tang, 2005).

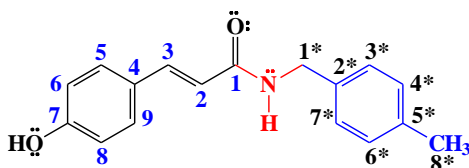
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa target *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida adalah berbentuk padatan putih (rendemen 75,83%), titik leleh 156-158 °C, dan KLT (SiO_2 , *n*-heksana : kloroform = 5 : 3 v/v, $R_f = 0.37$). Senyawa target ini diperoleh melalui metode konversi langsung menggunakan katalis asam ortoborat (Gambar 3).



Gambar 3. Reaksi sintesis senyawa *p*-kumaroil klorida dari asam *p*-kumarat

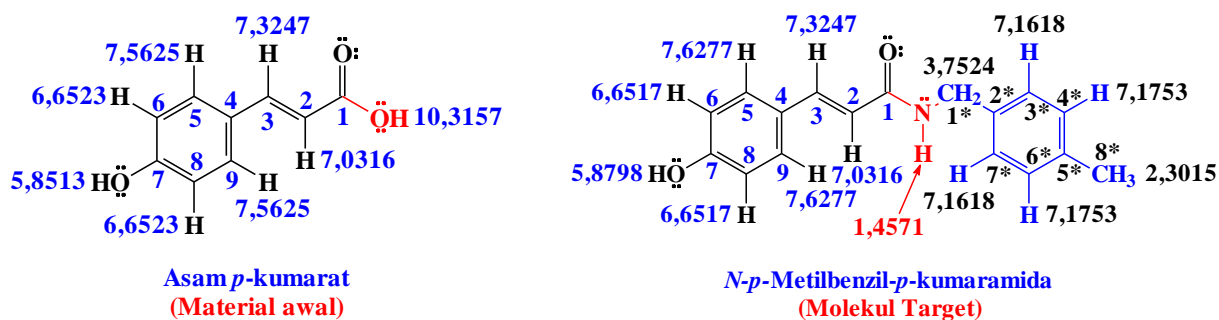
Hasil sintesis dan identifikasi: rendemen 75,83%, titik leleh 156-158 °C, dan KLT (SiO₂, *n*-heksana : kloroform = 5 : 3 v/v, R_f = 0.37); FTIR (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹): 3437,50 (N-H amida sekunder), 1651,07 [C=O amida sekunder (pita amida I)], 1510,26 [C-N amida sekunder (pita amida II)], 702,08 dan 640,37 (O-H fenol), 420,48 (C-OH fenol), 3022,45 (C-H tak jenuh aromatik), 1608,63 dan 1550,77 (C=C aromatik), 1373,32 (C-O aromatik), 831,32 dan 729,09 (C-H keluar bidang disubstitusi-*para* aromatik), 1445,61 (C-H alifatik), 1600,92 (C=C olefin), dan 977,91 (C=C *trans*-1,2-disubstitusi); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm): 7,0316 [(*d*, 1H) (H- α olefin-2)], 7,3247 [(*d*, 1H) (H- β olefin-3)], 7,6277 [(*d*, 1H) (H-*o* fenol-5/9)], 6,6517 [(*d*, 1H) (H-*m* fenol-6/8)], 5,8798 [(*s*, 1H) (OH fenol-7)], 7,1618 [(*d*, 1H) (H-*o* aril-3*/7*)], 7,1753 [(*d*, 1H) (H-*m* aril-4*/6*)], 2,3015 [(*s*, 3H) (H-*p* aril-5*)], 1,4571 [(*s*, 1H) (NH amida)]; ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm): 168,3874 [(C=O amida) (C-1)], 115,2113 [(C- α olefin) (C-2)], 130,2055 [(C- β olefin) (C-3)], 127,2486 [(C-terminal fenol) (C-4)], 130,1769 [(C-*o* fenol) (C-5/C-9)], 116,0983 [(C-*m* fenol) (C-6/C-8)], 158,0956 [(C-OH fenol) (C-7)], 53,1816 [(C-CH₂) (C-1*)], 138,7135 [(C-terminal) (C-2*)], 124,7254 [(C-*o* aril) (C-3*/C-7*)], 126,9137 [(C-*m* aril) (C-4*/C-6*)], 126,2358 [(C-*p* aril) (C-4*)], dan 51,7594 [(C-CH₃) (C-8*)]. Hasil identifikasi spektrum senyawa produk sintesis adalah sesuai dengan kerangka karbon pada Gambar 4.

**Gambar 4.** Kerangka karbon senyawa *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida

Spektrum FTIR senyawa target menunjukkan bahwa dua pita serapan yang sangat kuat pada 3377,36 cm⁻¹ dan 1687,71 cm⁻¹ yang berasal dari rentangan gugus OH dan C=O asam *p*-kumarat (material awal) tidak lagi tampak. Hal ini menunjukkan bahwa reaksi konversi dari gugus asam karboksilat menjadi gugus amida telah terjadi. Data ini juga diperkuat dengan munculnya tiga pita serapan kuat pada 3437,50, 1651,07, dan 1510,26 cm⁻¹ yang berturut-turut berasal dari rentangan gugus N-H amida sekunder, C=O amida sekunder (pita amida I), dan C-N amida sekunder (pita amida II). Data pendukung lain adalah munculnya pita serapan kuat pada 3022,45, 1608,63 dan 1550,77, serta 831,32 dan 729,09 cm⁻¹ yang berturut-turut berasal dari rentangan C-H tak jenuh, rentangan C=C cincin aromatik, dan deformasi C-H keluar bidang disubstitusi-*para*. Demikian pula dengan munculnya pita serapan kuat pada 1445,61 dan 1375,42 cm⁻¹ yang berasal dari rentangan metilen (-CH₂-) dan metil (-CH₃) alifatik. Jadi, dari data FTIR senyawa target menunjukkan bahwa reaksi konversi dari gugus asam karboksilat (RCO₂H) pada asam *p*-kumarat

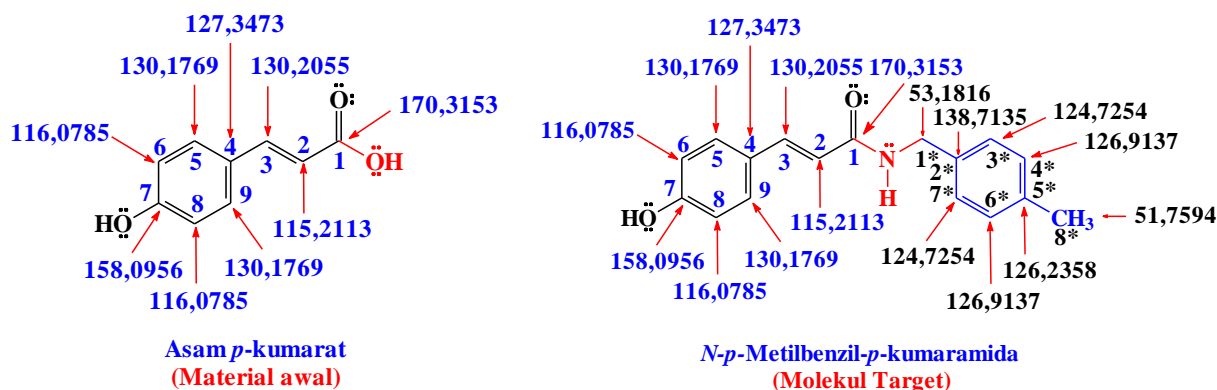
(material awal) telah berubah menjadi gugus amida (R'CONHR) pada *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida (senyawa target).

Keberhasilan reaksi sintesis *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida dari asam *p*-kumarat juga didukung oleh data spektrum $^1\text{H-NMR}$ (Gambar 5). Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa target tidak lagi menunjukkan adanya sinyal pada δ_{H} 10,3157 ppm (1H, s, 1) yang berasal dari proton asam *p*-kumarat (OH-1). Data ini juga diperkuat dengan munculnya sinyal pada δ_{H} 1,4571 ppm (1H, t) yang berasal dari proton amida (NH). Data pendukung lain adalah munculnya dua sinyal pada δ_{H} 7,1618 ppm (1H, d, 3* dan 7*) dan 7,1753 ppm (1H, d, 4* dan 6*) yang berasal dari proton aril (ArH) pada posisi *ortho* dan *meta*. Demikian pula dengan munculnya dua sinyal pada δ_{H} 3,7524 ppm (1H, d, 1*) dan 2,3015 ppm (1H, s, 8*) yang berasal dari proton metilen (-CH₂-) dan metil (-CH₃). Jadi, sinyal-sinyal yang muncul dalam spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa target adalah sesuai dengan karakter proton senyawa *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida (Gambar 5).



Gambar 5. Hasil interpretasi data spektrum $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) senyawa asam *p*-kumarat dan produk sintesis *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida

Hasil interpretasi data spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) senyawa target (Gambar 6) juga memperkuat hasil analisis spektrum FTIR dan $^1\text{H-NMR}$ di atas.



Gambar 6. Hasil interpretasi data spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) senyawa asam

p-kumarat dan produk sintesis *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida

Data spektrum ^{13}C -NMR senyawa target menunjukkan adanya sinyal-sinyal atom karbon aril (C-aril) yang tidak ditemukan dalam spektrum senyawa asam *p*-kumarat (material awal). Sinyal-sinyal atom karbon aril (C-aril) tersebut tersebar ke dalam empat harga δ_{C} , yaitu δ_{C} 138,7135 ppm [(C-terminal aril)], δ_{C} 124,7254 ppm (C-*o* aril), δ_{C} 126,9137 ppm (C-*m* aril), dan δ_{C} 126,2358 ppm (C-*p* aril). Demikian pula dengan munculnya sinyal pada δ_{C} 53,1816 dan 51,7594 ppm yang berasal dari atom karbon metilen (-CH₂-) dan metil (-CH₃). Sedangkan sinyal-sinyal atom karbon lain yang muncul dari senyawa target adalah sesuai dengan sinyal-sinyal atom karbon dari senyawa asam *p*-kumarat (Gambar 6). Oleh karena itu, sinyal-sinyal yang muncul dalam spektrum ^{13}C -NMR senyawa target (Gambar 6) adalah sesuai dengan kerangka karbon senyawa *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida (Gambar 4).

4. PENUTUP

Kesimpulan

Senyawa *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida telah berhasil disintesis dari asam *p*-kumarat melalui metode konversi langsung menggunakan katalis asam borat. Senyawa *N-p*-metilbenzil-*p*-kumaramida adalah berbentuk padatan putih (rendemen 75,83%) dengan titik leleh 156-158 °C dan KLT (SiO₂, *n*-heksana : kloroform = 5 : 3 v/v, R_f = 0.37).

DAFTAR PUSTAKA

- Firdaus, Soekamto, N. H., & Karim, A. (2009). Sintesis senyawa *p*-hidroksiamida dari asam *p*-hidroksisinat melalui reaksi esterifikasi dan amonolisis. *J. Chemica Acta*. Vol. 2, 2-8.
- Firdaus, Soekamto, N. H., Umar, U., Dali, S., Makmun, & Agustiningih, A. (2011). Sintesis derivat senyawa *p*-kumaramida dan uji bioaktivitasnya terhadap sel kanker leukemia P-388. *Laporan Penelitian*. FMIPA UNHAS, Makassar.
- Ilyas, A. (2008). Isolasi dan identifikasi metabolit sekunder dari ekstrak etilasetat kulit akar tumbuhan *Kleinhovia hospita* Linn (paliasa) dan uji toksitasnya terhadap *Artemia salina* Leach. *Tesis*. Program Pascasarjana Unhas, Makassar.
- Kemp, W. (1991). *Organic Spectroscopy*. 3rd Edition. MacMillan Education Ltd., London.
- Lambert, J.B., Gronert, S., Shurvell, H.F., & Lightner, D.A. (2011). *Organic Structural Spectroscopy*. 2nd ed.. New Jersey, Pearson Prentice Hall.
- Matta, M. S., Wilbraham, A. C., & Staley, D. D. (1996). *Introduction to Organic and Biological Chemistry*. Lexington, D. C. Heath and Company.
- Rasyid, H. (2014). Sintesis metil β-(*p*-hidroksifenil)akrilat dan metil β-(*p*-metoksifenil)akrilat serta uji bioaktivitas terhadap sel tumor P-388. *Skripsi*. FMIPA Unhas, Makassar.

- Shargel, L., Yu, A., & Wu-Pong, S. (2004). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 5th ed. New York, McGraw Hill Professional.
- Tang, P. (2005). Boroc acid catalyzed amide formation from carboxylic acid and amines *n*-benzyl-4-phenylbutyramide. *J. Organic Syntheses*. Vol. 81, 262-267.