

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Dewasa ini dapat dilihat bahwa penyebab kematian yang paling utama secara global yaitu penyakit tidak menular (PTM). Data WHO menunjukkan bahwa pada tahun 2008 dari 57 juta kematian di dunia sebanyak 36 juta (dua pertiga dari total jumlah kematian) disebabkan oleh PTM. Tidak hanya para lansia, PTM juga membunuh penduduk dengan usia yang lebih muda. Di beberapa negara dengan tingkat ekonomi yang rendah dan menengah, penduduk dengan usia di bawah 60 tahun, 29% kematiannya disebabkan oleh PTM dan di negara maju menyebabkan 13% kematian (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2012).

Hipertensi sering dikenal sebagai “*silent killer*” didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah di atas 140/90 mmHg yang berlangsung terus menerus. Hipertensi merupakan penyebab utama dari penyakit jantung koroner dan *stroke*, selain itu dapat menyebabkan kerusakan hati dan penyakit ginjal yang kronik. Saat ini pencegahan, deteksi dan kontrol hipertensi menjadi salah satu tantangan utama yang harus dihadapi (Maryon-Davis and Stewart, 2005).

Berdasarkan data yang telah dikumpulkan oleh WHO dan *the International Society of Hypertension* (ISH), pada tahun 2009 terdapat 600 juta penderita hipertensi di dunia dan 3 juta diantaranya meninggal setiap tahun. Selain itu, 7 dari 10 penderita tersebut tidak mendapatkan pengobatan secara cukup. Di Indonesia sendiri permasalahan hipertensi cukup meningkat, hal tersebut dapat dilihat dari hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001 menunjukkan bahwa 8.3% penduduk menderita

hipertensi dan meningkat menjadi 27.5% di tahun 2004 (Rahajeng dan Tuminah, 2009). Oleh karena itu, perlu adanya pengembangan dan penemuan obat baru untuk penyakit hipertensi. Salah satu caranya dengan cara sintesis.

Kelebihan dari obat yang merupakan hasil sintesis suatu senyawa adalah senyawa tersebut telah berupa senyawa kimia murni. Berbeda dengan obat-obatan dari bahan alam, obat yang berasal dari senyawa sintesis lebih ekonomis dan lebih stabil (Aschenbrenner dan Venable, 2009). Obat yang berasal dari senyawa hasil sintesis dapat memiliki struktur yang identik dengan senyawa bahan alam atau bisa juga memiliki struktur kimia yang berbeda, sehingga obat dari senyawa sintesis dapat memberikan efek yang sama dengan obat yang berasal dari bahan alam, bahkan efek terapinya dapat ditingkatkan dengan perubahan struktur yang terjadi (Sacco and Finklea, 2013).

Senyawa 1-amidoalkil-2-naftol dapat dikonversi menjadi senyawa biologi yang aktif yaitu 1-aminometil-2-naftol melalui reaksi hidrolisis amida. Telah dilakukan evaluasi bahwa 1-aminometil-2-naftol dapat memberikan efek hipotensi dan bradikardi (Karimi-Jaberi and Fakhraei, 2012; Supale and Gokavi, 2009

Beberapa peneliti telah mensintesis senyawa 1-amidoalkil-2-naftol dengan kondensasi multi-komponen dari aril aldehid, 2 naftol dan asetonitril atau amida dengan menggunakan katalis asam Lewis atau asam Bronsted Lowry. Contoh-contoh katalis tersebut ialah *montmorillonite K10 clay*, $Ce(SO_4)_2$, iodin, $K_5CoW_{12}O_{40}.3H_2O$, *p-TSA*, *sulphamic acid*, resin penukar kation, *silica sulphuric acid*, SiO_2-FeCl_3 , SiO_2-HClO_4 , $ZrOCl_2.8H_2O$, dan katalis lainnya (Karimi-Jaberi and Farkhraei, 2012; Shahrissa, Esmati and Nazari, 2012; Shaterian, Yarahmadi and Ghashang, 2008). Namun, peneliti terdahulu menyebutkan bahwa katalis tersebut memiliki kekurangan yaitu produksi limbah yang besar, suhu yang diperlukan untuk reaksi tinggi,

banyaknya produk samping, reaksi yang berjalan lama, hasil reaksi sedikit, harganya mahal, menggunakan reagen yang bersifat toksik, korosif dan tidak dapat digunakan kembali (Hazeri *et al.*, 2012; Karimi-Jaberi and Fakhraei, 2012; Supale and Gokavi, 2009; Zhen *et al.*, 2013). Berbagai kondisi tersebut menyebabkan reaksi tanpa pelarut mendapat perhatian yang cukup besar. Penemuan tersebut dilakukan dengan tujuan menghindari limbah sisa pelarut dan proses sintesis yang lebih efisien, yang dideskripsikan dengan cara yang baru, sederhana, praktis dan prosedur yang tidak mahal (Zhen *et al.*, 2013) , sehingga dapat dilakukan sintesis dengan menganut prinsip “*green chemistry*”, salah satunya dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro sebagai pemanas dan asam borat sebagai katalis.

Asam borat telah digunakan pada berbagai penelitian seperti pada reaksi aza Michael dan reaksi thia-Michael, sintesis dari turunan senyawa 1,5-benzodiazepine dan sebagainya. Asam borat digunakan sebagai katalis karena mudah didapat secara komersial, ramah lingkungan, murah, mudah digunakan, stabil dan mudah dipisahkan dari campuran reaksi setelah reaksi selesai. Reaksi menggunakan asam borat tanpa pelarut paling baik pada suhu 120 °C (Karimi-Jaberi and Fakhraei, 2012; Shahrissa, Esmati and Nazari, 2012), tanpa produk samping dibenzoxanthine, yang pada normalnya ditemukan pada reaksi dengan menggunakan asam kuat. Setelah reaksi selesai, asam borat dapat dipisahkan dari hasil reaksi dengan cara pencucian dengan air (Karimi-Jaberi and Fakhraei, 2012).

Teknologi iradiasi gelombang mikro telah digunakan untuk melakukan sintesis pada fase cair atau fase padat dan reaksi bebas pelarut. Kelebihan penggunaan kombinasi dari teknologi iradiasi gelombang mikro *chemistry* dan *green chemistry* pada sintesis obat baru ialah mengurangi waktu reaksi dari beberapa hari atau jam menjadi hanya beberapa menit, mengurangi reaksi samping, meningkatkan hasil reaksi, meningkatkan reproduksibilitas,

memungkinkan untuk kontrol suhu dan memungkinkan untuk melakukan reaksi yang mustahil dilakukan dengan pemanasan konvensional (Hong and Lei, 2011). Teknik-teknik tersebut mengarah pada ke-12 prinsip dari “*green chemistry*”. Beberapa prinsipnya yaitu tidak atau menggunakan sedikit bahan berbahaya, produk yang dihasilkan lebih aman, efisiensi energi, sintesis yang lebih singkat dan lebih mengutamakan katalis dibandingkan reagen stokiometri (Wardencki *et al.*, 2004).

Reaksi yang diacu adalah reaksi menurut Das, Borah and Takur (2013) dengan menggunakan reaktan 2-naftol, asetamida dan 4-hidroksibenzaldehida yang menghasilkan produk N-((2-hidroksinaftalen-1-il)(4-hidroksifenil)metil)asetamida. Penelitian tersebut menggunakan *Nano-S-Catalyzed* dan memberikan hasil rendemen sebesar 92%. Namun, reaksi dengan menggunakan *Nano-S-Catalyzed* cenderung berjalan lebih lama daripada reaksi dengan menggunakan asam borat. Hal tersebut dapat terlihat dari penelitian yang dilakukan oleh Shahrisa, Esmati and Nazari (2012) yang diuji menggunakan benzaldehida hanya memerlukan waktu 5 menit untuk mendapatkan rendemen sebesar 92%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Das, Borah and Takur (2013) terlihat bahwa rendemen yang didapat lebih banyak yaitu 98% tetapi diperlukan waktu yang jauh lebih lama yaitu 30 menit. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Duvedi and Singh (2012), sintesis yang dilakukan dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro memberikan hasil rendemen yang lebih besar bila dibandingkan dengan pemanasan penangas minyak. Oleh sebab itu, peneliti tertarik untuk melakukan sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida yang merupakan turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol dan menggunakan katalis asam borat dengan konsep *green chemistry* dengan menggunakan daya pada iradiasi gelombang mikro.

Pada penelitian ini digunakan turunan benzaldehida yaitu 4-hidroksi-benzaldehida untuk melihat pengaruh gugus hidroksi dalam sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil) etanamida. McMurry (2008) menyebutkan bahwa pada dasarnya gugus hidroksi pada 4-hidroksi-benzaldehida memiliki efek induksi negatif dan efek mesomeri atau resonansi positif pada inti benzena. Berdasarkan efek induksi negatif, gugus hidroksi pada 4-hidroksibenzaldehida akan menarik kerapatan elektron menjauhi atom karbon sehingga cincin aromatis akan bersifat elektropositif, sedangkan berdasarkan efek resonansi positif, gugus hidroksi pada 4-hidroksi-benzaldehida akan menyebabkan atom O gugus hidroksi pada 4-hidroksi-benzaldehida akan mendonorkan elektron ke cincin aromatis melalui resonansi sehingga cincin aromatis menjadi bermuatan negatif dan mempersulit reaksi sintesis dari senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida. Namun, efek resonansi positif dari gugus hidroksi pada senyawa 4-hidroksibenzaldehida lebih besar daripada efek induksi negatifnya, sehingga secara teoritis tidak adanya gugus hidroksi pada benzaldehida akan membuat reaksi sintesis dari senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida lebih mudah bila dibandingkan dengan N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida yang akan ditinjau melalui perbedaan rendemen pada hasil sintesis. Secara teoritis hasil rendemen dari senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil) etanamida akan lebih sedikit apabila dibandingkan dengan hasil dari senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Bagaimana kondisi yang optimum pada iradiasi gelombang mikro untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-

hidroksibenzil)etanamida dari senyawa 4-hidroksibenzaldehida, 2-naftol, asetamida dengan katalis asam borat?

- 1.2.2. Apakah reaksi sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida dengan menggunakan 2-naftol, asetamida, benzaldehida dan katalis asam borat dapat berlangsung dengan menggunakan kondisi optimum dari senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida?
- 1.2.3. Bagaimana pengaruh gugus hidroksi pada posisi para pada senyawa 4-hidroksi-benzaldehida terhadap sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida ditinjau dari rendemen hasil reaksi?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Menentukan kondisi yang optimum pada iradiasi gelombang mikro untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida dari senyawa 4-hidroksibenzaldehida, 2-naftol, asetamida dengan katalis asam borat.
- 1.3.2. Melakukan reaksi sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida dengan menggunakan 2-naftol, asetamida, benzaldehida dan dengan katalis asam borat dengan menggunakan kondisi yang optimum dari sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida.
- 1.3.3. Mengetahui pengaruh gugus hidroksi pada posisi para pada senyawa 4-hidroksi-benzaldehida terhadap sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida dengan cara membandingkan rendemen dari 2 reaksi yang menggunakan benzaldehida dan 4-hidroksibenzaldehida.

1.4. Hipotesis Penelitian

- 1.4.1. Reaksi antara 2-naftol, asetamida, benzaldehida dan katalis asam borat akan menghasilkan senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida dengan kondisi yang optimum dari pembentukan senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida.
- 1.4.2. Gugus hidroksi pada posisi para pada senyawa 4-hidroksi benzaldehida akan mempersulit proses sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida yang ditunjukkan dengan rendemen hasil reaksi yang lebih sedikit.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-hidroksibenzil)etanamida dengan menggunakan pereaksi dan metode yang efisien dan ramah lingkungan.