

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada abad ke-21 ini diperkirakan terjadi peningkatan presentase penyakit tidak menular (PTM) secara cepat yang merupakan tantangan utama masalah kesehatan dimasa yang akan datang. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan, pada tahun 2020, PTM akan menyebabkan 73% kematian dan 60% seluruh kesakitan di dunia dan diperkirakan negara yang paling merasakan dampaknya adalah negara berkembang termasuk Indonesia. Salah satu PTM yang menjadi masalah kesehatan yang sangat serius saat ini adalah hipertensi (Rahajeng dan Tuminah, 2009).

Hipertensi sering disebut *the silent killer*, karena penyakit ini tidak menunjukkan gejala awal dan merupakan faktor risiko paling signifikan untuk penyakit jantung: infark miokard, hipertrofi ventrikel kiri, *congestive heart failure*, aneurisma, dan stroke (Sawicka *et al.*, 2011). Berdasarkan data WHO tahun 2000, sekitar 972 juta orang atau 26,4% penghuni bumi mengidap hipertensi. Angka ini kemungkinan akan meningkat menjadi 29,2% di tahun 2025. Dari 972 juta pengidap hipertensi, 333 juta berada di negara maju dan 639 juta sisanya berada di negara yang sedang berkembang, termasuk Indonesia (Muzakar dan Nuryanto, 2012). Oleh karena itu, perlu dilakukan adanya pengembangan obat antihipertensi dan salah satu senyawa aktif untuk mengatasi masalah hipertensi adalah senyawa 1-amidoalkil-2-naftol.

Sintesis merupakan salah satu cara untuk mendapatkan senyawa-senyawa baru bagi keperluan manusia, meliputi obat-obatan, bahan pangan, kosmetika, maupun bahan pertanian (Lesbani dkk., 2013). Prinsip sintesis

senyawa 1-amidoalkil-2-naftol adalah dengan mengubah benzaldehida atau dengan turunannya, sehingga akan diperoleh beraneka ragam turunan senyawa yang semuanya dapat dibuat untuk bahan baku obat hipertensi. Senyawa 1-amidoalkil-2-naftol telah diketahui berperan penting dalam kehidupan karena ketika dikonversikan menjadi senyawa 1-aminoalkil-2-naftol melalui reaksi hidrolisis amida, senyawa ini memiliki efek hipotensif dan bradikardia yang telah dievaluasi sebelumnya (Karimi-Jaberi *and* Fakhraei, 2012; Shahriza, Esmati, *and* Nazari, 2012; Hajipour *et al.*, 2009).

Reaksi multi-komponen (MCR) terus menghasilkan molekul fungsional. Kelebihan obat sintetis dibanding obat dari bahan alam (tradisional) adalah hasil yang dihasilkan berupa bahan kimia murni, tidak terpengaruh oleh perubahan farmakodinamik, yaitu penurunan potensi dan stabilitas. Selain itu, obat hasil sintetis biasanya lebih ekonomis daripada obat berbahan alami (Aschenbrenner *and* Venable, 2009). Obat yang berasal dari senyawa hasil sintesis dapat memiliki struktur yang identik dengan obat tradisional atau memiliki struktur kimia yang berbeda, sehingga obat dari senyawa sintesis dapat memberikan efek yang sama dengan obat tradisional, bahkan efek terapinya dapat ditingkatkan dengan perubahan struktur yang terjadi (Sacco *and* Finklea, 2013).

Preparasi senyawa 1-amidoalkil-2-naftol dapat terbentuk dengan reaksi kondensasi 3 komponen, yaitu aldehida aromatik, 2-naftol, dan asetonitril atau amida dengan katalis asam *Lewis* atau *Brønsted*, diantaranya asam p-toluensulfonat (p-TSA), *montmorillonite* K-10 *clay*, dan lain-lain (Shahriza, Esmati, *and* Nazari, 2012). Namun, beberapa metode memiliki keterbatasan misalnya reaksi berjalan lambat, hasil rendemen yang diperoleh sedikit, reagen yang digunakan beracun atau korosif (Hajipour *et al.*, 2009), katalis yang digunakan mahal, banyak, dan tidak dapat digunakan kembali (Shahriza, Esmati, *and* Nazari, 2012). Oleh karena itu,

untuk mengatasi masalah ini, digunakan prinsip *green chemistry* yang salah satunya adalah dengan mereaksikan senyawa tanpa pelarut sehingga tidak ada pelarut yang akan mencemari limbah (Wardencki, Curylo, and Namiesnik, 2005).

Green chemistry diperkenalkan pada tahun 1990-an dalam sebuah komunitas ilmiah. Definisi dari *green chemistry* menurut *US Environmental Protection Agency* (EPA) ialah penggunaan bahan kimia untuk mencegah polusi dan desain produk dan proses kimia yang ramah lingkungan. EPA mengidentifikasi bidang utama untuk *green chemistry* diantaranya: penggunaan jalur alternatif sintesis (contoh: proses alami seperti fotokimia), kondisi reaksi alternatif (contoh: penggunaan pelarut yang dapat mengurangi dampak terhadap kesehatan manusia dan lingkungan), dan desain *eco-compatible chemicals* (tidak lebih beracun daripada alternatif saat ini) (Centi and Perathoner, 2003). Menurut Anastas and Warner (1998), ada 12 prinsip dari *green chemistry*. Beberapa di antaranya adalah dengan memanfaatkan penggunaan katalis untuk mengurangi limbah reaksi, penggunaan energi secara efisien, serta menghindari penggunaan pelarut dan bahan pembantu lainnya. Penggunaan energi secara efisien ini dapat diterapkan salah satunya dengan menggunakan radiasi gelombang mikro sebagai sumber energi (Kappe, 2004). Sintesis organik dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dapat mempercepat berbagai transformasi sintesis dengan keunggulan yang menonjol dari waktu reaksi yang singkat dan hasil yang tinggi. Dengan demikian, penggunaan iradiasi gelombang mikro dapat meminimalkan waktu reaksi, jumlah langkah reaksi, konsumsi energi, dan memaksimalkan efisiensi sintesis. Dalam sintesis kecepatan tinggi, iradiasi gelombang mikro kini memperoleh penerimaan luas sebagai teknologi berperan penting dalam program penemuan obat, termasuk penemuan sasaran sintesis, skrining, dan upaya optimasi. Kelebihan dari penggunaan

kombinasi teknologi iradiasi gelombang mikro 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 (Liu *and* Zhang, 2011).

Pentingnya manfaat senyawa 1-amidoalkil-2-naftol, membuat ditemukannya katalisator baru yang tidak mahal dan mudah diperoleh dengan aktifitas katalitik tinggi dan waktu reaksi pendek. Salah satu katalis yang sering digunakan adalah asam borat. Asam borat digunakan pada sintesis organik karena sudah tersedia di pasaran, ramah lingkungan, murah, mudah ditangani, dan stabil. Asam borat juga telah dimanfaatkan pada beberapa reaksi diantaranya adalah reaksi azo-Michael dan thio-Michael, sintesis derivat 1,5-benzodiazepin, sintesis 2-amino-3,5-dikarbonitril-6-thiopirolidin, dan lain-lain (Shahriza, Esmati, *and* Nazari, 2012). Menurut Karimi-Jaberi *and* Fakhraei (2012), reaksi sintesis turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol dengan katalis asam borat paling baik terjadi pada suhu 120°C tanpa menggunakan pelarut. Reaksi tanpa pelarut merupakan salah satu alternatif untuk mengurangi *E* faktor reaksi (rasio antara bobot bahan yang terbuang dan bobot produk). Selain itu, reaksi menjadi lebih ramah lingkungan karena dapat mengurangi penggunaan energi. Hal ini dapat mengatasi permasalahan dalam sintesis kimia yang selama ini dikenal memberikan dampak yang buruk bagi lingkungan dan membutuhkan biaya yang besar untuk remediasi (Walsh, Li, *and* de Parrodi, 2007).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shahriza, Esmati, *and* Nazari (2012), sintesis senyawa 4-metoksibenzaldehida dengan konsep *green chemistry* menggunakan penangas minyak selama 12 menit,

menghasilkan hasil rendemen sekitar 77%. Oleh karena itu, pada penelitian kali ini digunakan asetamida, 2-naftol, dan turunan benzaldehida yaitu 4-metoksibenzaldehida serta asam borat sebagai katalisator dengan konsep *green chemistry* dan iradiasi gelombang mikro untuk sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida yang merupakan salah satu turunan 1-amidoalkil-2-naftol.

Menurut McMurry (2008), gugus metoksi pada senyawa 4-metoksibenzaldehida memberikan efek induksi negatif dan efek resonansi positif pada inti benzena. Berdasarkan efek induksi negatif, gugus metoksi pada 4-metoksibenzaldehida akan menyebabkan kerapatan elektron pada cincin aromatis berkurang dan menyebabkan bersifat elektropositif. Namun, efek resonansi yang disebabkan oleh gugus metoksi lebih besar pengaruhnya daripada efek induksinya. Berdasarkan efek resonansinya, atom O gugus metoksi pada 4-metoksibenzaldehida akan mendonorkan elektron ke dalam cincin aromatis melalui resonansi sehingga cincin aromatis menjadi bermuatan negatif dan hal ini akan mempersulit reaksi sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida apabila dibandingkan dengan benzaldehida yang akan ditinjau melalui perbedaan rendemen pada hasil sintesis. Oleh karena sintesis senyawa dengan menggunakan 4-metoksibenzaldehida lebih sulit dibandingkan dengan menggunakan benzaldehida, maka kondisi reaksi sintesis dengan menggunakan 4-metoksibenzaldehida akan dijadikan sebagai acuan untuk reaksi sintesis dengan menggunakan benzaldehida yang merupakan pembanding pada sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida.

1.2. Perumusan Masalah

- 1.2.1. Bagaimana kondisi yang optimum pada iradiasi gelombang mikro untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida dari 2-naftol, 4-metoksibenzaldehida, asetamida, dan 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-metoksibenzil)etanamida?
- 1.2.3. Bagaimana pengaruh gugus metoksi pada posisi *para* pada senyawa 4-metoksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida ditinjau dari rendemen hasil reaksi yang menggunakan benzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Menentukan kondisi yang optimum pada iradiasi gelombang mikro untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida dari 2-naftol, 4-metoksibenzaldehida, asetamida, dan 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-metoksibenzil)etanamida.
- 1.3.3. Mengetahui pengaruh gugus metoksi pada posisi *para* pada senyawa 4-metoksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N-((2-

hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida dengan cara membandingkan rendemen hasil reaksi dari 2 reaksi yang menggunakan benzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida.

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-metoksibenzil)etanamida.
- 1.4.2. Gugus metoksi pada posisi *para* pada senyawa 4-metoksibenzaldehida akan mempersulit proses sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)4-metoksibenzil)etanamida yang ditunjukkan dengan rendemen hasil reaksi yang lebih sedikit.

1.5. Manfaat

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