

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada abad ke-21 ini, diketahui bahwa penyakit tidak menular (PTM) telah menjadi penyebab utama kematian secara global. Menurut *World Health Organization* (WHO), kematian akibat PTM akan terus meningkat di seluruh dunia, di mana peningkatan terbesar akan terjadi di negara-negara dengan ekonomi menengah dan miskin. WHO juga memprediksi bahwa pada tahun 2030 akan terjadi peningkatan angka kematian akibat PTM menjadi 52 juta jiwa kematian per tahun. Angka kematian tersebut meningkat 14 juta jiwa jika dibandingkan dengan keadaan saat ini, yaitu sebanyak 38 juta jiwa per tahun (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2012).

Hipertensi, yang juga dikenal sebagai *the silent killer*, merupakan salah satu PTM yang menjadi masalah kesehatan yang sangat serius (Rahajeng dan Tuminah, 2009). Hal ini dikarenakan hipertensi ikut berperan dalam peningkatan proporsi kematian akibat PTM, prevalensinya yang tinggi dan cenderung meningkat, serta kejadian komplikasi menjadi penyakit yang berbahaya, seperti stroke, penyakit jantung, dan gagal ginjal. Berdasarkan hasil riset kesehatan tahun 2007, prevalensi hipertensi di Indonesia sangat tinggi, yaitu mencapai 31,7% dari total penduduk dewasa, yang berarti 1 dari 3 orang dewasa di Indonesia menderita hipertensi (Faisal, Djarwoto, dan Murtiningsih, 2012). Di samping itu, berdasarkan hasil survei pada *Scientific Meeting on Hypertension Indonesian Society of Hypertension* (InaSH) pertama sampai ketiga dari tahun 2007-2009, sebanyak 68,9-74,1% responden menemukan kasus hipertensi lebih dari 25% dari jumlah total pasien yang ditemui setiap harinya (Rohman dkk.,

2011). Oleh sebab itu, penulis berpendapat bahwa pengembangan pembuatan obat antihipertensi perlu dilakukan. Salah satu caranya yaitu melalui jalur sintesis.

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). Kelebihan obat yang diperoleh dari jalur sintesis adalah senyawa obat tersebut merupakan bahan kimia murni. Selain itu, biasanya obat hasil sintesis lebih ekonomis dan lebih stabil jika dibandingkan dengan obat berbahan alami (Aschenbrenner and Venable, 2009). Obat yang berasal dari hasil sintesis suatu senyawa dapat memiliki struktur yang identik dengan senyawa bahan alam atau juga dapat berupa struktur kimia yang berbeda, sehingga obat dari senyawa hasil sintesis dapat memberikan aktivitas biologis yang sama dengan obat yang berasal dari bahan alam, bahkan aktivitas biologisnya dapat ditingkatkan dengan memodifikasi strukturnya (Sacco and Finklea, 2013). Modifikasi struktur molekul senyawa ini telah banyak dikembangkan dalam dunia sintesis obat. Dengan memodifikasi struktur molekul senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya, maka dapat diperoleh senyawa baru dengan aktivitas yang lebih tinggi, masa kerja yang lebih panjang, lebih selektif, dan lebih stabil dengan toksisitas atau efek samping yang lebih rendah (Rudyanto, Suzana, dan Astika, 2005).

Berdasarkan beberapa penelitian terdahulu, turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol telah diketahui memiliki efek hipotensif dan bradikardia ketika terhidrolisis dalam tubuh menjadi senyawa 1-aminoalkil-2-naftol (Karimi-Jaberi and Fakhraei, 2012; Shahriza, Esmati, and Nazari, 2012; Hajjipour *et al.*, 2009). Sintesis turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol dilakukan dengan mereaksikan benzaldehida atau senyawa turunannya dengan 2-naftol dan asetamida, sehingga dapat diperoleh beragam turunan

senyawa yang dapat digunakan sebagai bahan baku obat antihipertensi. Sintesis turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol telah banyak dilakukan oleh para peneliti terdahulu dengan menggunakan reaksi multikomponen (Shahriza, Esmati, and Nazari, 2012). Reaksi multikomponen adalah reaksi yang terjadi di mana tiga atau lebih komponen dikombinasikan dalam bejana tunggal sehingga terbentuk suatu produk akhir yang mengandung semua substansi dari reaktan (Otaibi and McCluskey, 2013).

Beberapa peneliti terdahulu melakukan sintesis turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol menggunakan senyawa aril aldehida, 2-naftol, asetonitril atau amida lain dengan berbagai katalis asam Lewis atau Brønsted-Lowry seperti *montmorillonite K10 clay*, asam perklorat yang teradsorpsi pada silika gel ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$), kalium dodekatungstokobaltat trihidrat ($\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$), iodin, asam p-toluenasulfonat (p-TSA), asam amidosulfonat, dan resin penukar kation (Dorehgirae, Khabazzadeh, and Saidi, 2009). Akan tetapi, beberapa penelitian lain menyatakan bahwa metode-metode tersebut memiliki beberapa keterbatasan di antaranya adalah reaksi berjalan lambat, hasil yang didapatkan sedikit, menggunakan reagen yang beracun dan korosif (Hajipour *et al.*, 2009), katalis yang dibutuhkan banyak, mahal dan tidak dapat dipergunakan kembali (Shahriza, Esmati, and Nazari, 2012). Oleh karena itu, untuk mengatasi keterbatasan ini, diperlukan penemuan metode baru yang lebih murah, ramah lingkungan, menggunakan katalis yang tersedia bebas dengan aktivitas katalitik yang tinggi sehingga waktu reaksi yang dibutuhkan menjadi lebih pendek (Hajipour *et al.*, 2009; Shahriza, Esmati, and Nazari, 2012). Salah satu metode yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan reaksi tanpa pelarut yang mengacu pada *green chemistry* (Harichandran, Amalraj, and Shanmugam, 2010).

Green chemistry merupakan filosofi yang relatif baru di dunia kimia dan menitikberatkan pada desain serta implementasi teknologi, proses, dan layanan kimia yang aman, hemat energi, dan ramah lingkungan. 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 iradiasi gelombang mikro sebagai sumber energi (Kappe, 2004). Kelebihan dari penggunaan iradiasi gelombang mikro dibandingkan dengan sumber energi konvensional (contohnya penangas minyak) adalah pengontrolan suhu reaksi yang lebih mudah dilakukan, mekanisme pemanasan yang lebih aman sehingga dapat menghindari terjadinya ledakan saat reaksi berlangsung akibat penggunaan substansi-substansi tertentu, waktu yang dibutuhkan untuk reaksi menjadi lebih cepat, memiliki tingkat reproduktibilitas yang tinggi, dan hasil reaksi yang lebih aman (England, 2003). Sementara menurut Hong and Lei (2011), kelebihan dari kombinasi penggunaan iradiasi gelombang mikro dan *green chemistry* pada sintesis obat baru ialah dapat mengurangi terjadinya reaksi samping dan memungkinkan untuk melakukan reaksi yang mustahil dilakukan jika menggunakan pemanasan konvensional.

Asam borat telah digunakan sebagai katalis untuk sintesis organik selama beberapa tahun terakhir. Menurut Shelke *et al.* (2009), keuntungan menggunakan asam borat adalah bahwa bahan ini mudah didapatkan, ramah lingkungan, murah, mudah digunakan, dan memiliki kelarutan yang baik dalam air; serta stabil secara kimia (Rostami, Akradi, and Ahmad-Jangi, 2010). 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 Parrodi, 2007).

Berdasarkan fenomena di atas, peneliti tertarik untuk melakukan sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida yang merupakan salah satu turunan senyawa 1-amidoalkil-2-naftol melalui metode sintesis bebas pelarut dengan menggunakan 2-naftol, asetamida, asam borat sebagai katalis, serta senyawa 2-hidroksibenzaldehida sebagai turunan dari benzaldehida. Menurut McMurry (2008), gugus hidroksi pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida akan memberikan efek induksi negatif dan efek mesomeri atau resonansi positif pada inti benzena. Berdasarkan efek resonansi positif, atom O gugus hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida akan mendonorkan elektron ke dalam cincin aromatis melalui resonansi sehingga cincin aromatis menjadi bermuatan negatif. Namun, efek induksi yang disebabkan oleh gugus hidroksi pada posisi orto lebih besar pengaruhnya daripada efek resonansinya. Berdasarkan efek induksinya, gugus hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida akan menarik kerapatan elektron menjauhi atom karbon sehingga kerapatan elektron pada cincin aromatis berkurang dan bersifat elektropositif. Hal ini akan mempersulit reaksi sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida jika dibandingkan dengan sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida yang akan ditinjau melalui perbedaan rendemen pada hasil sintesis. Karena berdasarkan teori sintesis senyawa dengan menggunakan 2-

hidroksibenzaldehida lebih sulit dibandingkan dengan menggunakan benzaldehida, maka kondisi reaksi sintesis dengan menggunakan 2-hidroksibenzaldehida akan dijadikan sebagai acuan pada reaksi sintesis yang menggunakan benzaldehida yang merupakan pembanding pada sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Bagaimana kondisi optimum untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida dari 2-naftol, 2-hidroksibenzaldehida, asetamida, dan katalis asam borat dengan iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.2. Apakah senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida dapat disintesis dari 2-naftol, benzaldehida, asetamida, dan katalis asam borat pada kondisi optimum untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida?
- 1.2.3. Bagaimana pengaruh gugus hidroksi posisi orto pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N-((2-hidroksi naftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida ditinjau dari rendemen hasil reaksinya?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Menentukan kondisi optimum untuk mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida dari 2-naftol, 2-hidroksibenzaldehida, asetamida, dan katalis asam borat dengan iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.2. Melakukan reaksi sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida dengan menggunakan 2-naftol, asetamida, benzaldehida dan katalis asam borat pada kondisi optimum untuk

mensintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida.

- 1.3.3. Mengetahui pengaruh gugus hidroksi posisi orto pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida dengan cara membandingkan rendemen hasil reaksi dari 2 reaksi yang menggunakan benzaldehida dan 2-hidroksibenzaldehida.

1.4. Hipotesis Penelitian

- 1.4.1. Reaksi antara 2-naftol, benzaldehida, asetamida dan katalis asam borat akan menghasilkan senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)benzil)etanamida pada kondisi optimum dari reaksi sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-hidroksibenzil)etanamida.
- 1.4.2. Gugus hidroksi posisi orto pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida akan mempersulit proses sintesis senyawa N-((2-hidroksinaftalen-1-il)2-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)2-hidroksibenzil)etanamida dengan menggunakan pereaksi dan metode yang efisien serta ramah lingkungan.