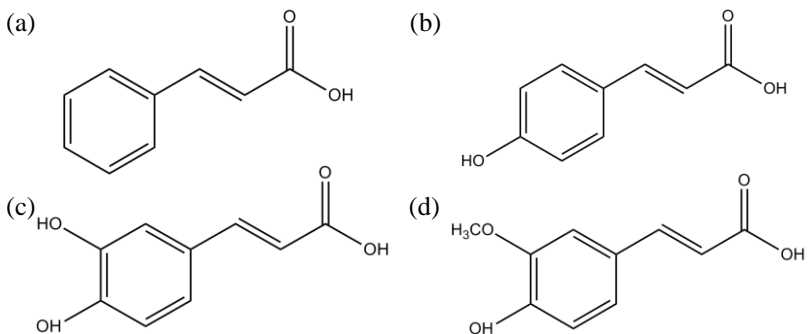


BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Asam sinamat memiliki efek biologis antara lain sebagai antioksidan, antibakteri, anestetik, antiinflamasi, antipasmodik, antimutagenik, fungisida, herbisida, dan penghambat enzim tirosinase. Efek asam sinamat yang paling banyak dan paling umum adalah sebagai antioksidan, sehingga banyak digunakan dalam formulasi pembuatan produk-produk farmasetika (Rudyanto dan Hartanti, 2008). Asam sinamat juga bersifat tidak toksik, dan dapat diturunkan menjadi berbagai senyawa yang dapat digunakan dalam pengembangan obat-obatan (Indriyanti *et al.*, 2019). Asam sinamat (Gambar 1.1a) adalah senyawa tak jenuh yang memiliki gugus karboksil yang merupakan senyawa golongan asam karboksilat yang biasanya banyak dihasilkan oleh tanaman dan juga buah-buahan sebagai metabolit sekunder. Asam sinamat dapat tersedia pada tumbuhan dan buah-buahan dalam bentuk bebas maupun bentuk yang berikatan, dan juga dalam bentuk ester seperti etil, sinamil, dan benzil (Sharma, 2011).



Gambar 1.1 Struktur kimia Asam Sinamat dan turunannya. (a) asam sinamat, (b) asam 4-hidroksisinamat, (c) asam kafeat, (d) asam ferulat.

Salah satu turunan asam sinamat yang akan disintesis dalam penelitian ini adalah 4-hidroksisinamat (Gambar 1.1b) yang memiliki aktivitas biologis sebagai antioksidan yang mencegah terjadinya proses oksidasi pada LDL (*Low Density Lipoprotein*) (Kumar *et al.*, 2019). Mekanisme kerja antioksidan yaitu dengan menangkal radikal bebas dimana senyawa akan melepaskan hidrogen untuk radikal bebas yang kemudian akan memecah rantai oksidasi lipid di tahap inisiasi awal (Karim *et al.*, 2015). Asam 4-hidroksisinamat juga memiliki aktivitas biologis sebagai antimikroba, antiplatelet, antiinfertilitas, antitirosinase, dan juga sebagai antivirus (Khatkar *et al.*, 2014). Asam 4-hidroksisinamat merupakan senyawa fenolik, dimana dengan adanya gugus OH yang terikat pada cincin benzena akan meningkatkan efeknya sebagai antioksidan. Berdasarkan penelitian secara *in vitro* dengan membandingkan %RSA (Persentase Relative Scavenging Activity) efek antioksidan asam 4-hidroksisinamat lebih besar 7,2 kali dibandingkan dengan asam sinamat (Velkov *et al.*, 2007). Asam 4-hidroksisinamat terdapat dalam tumbuhan dan buah-buahan dalam bentuk bebas maupun berikatan seperti asam p-hidroksisinamat-o-glukosida. Asam 4-hidroksisinamat yang terdapat dalam bentuk bebas terdapat pada apel, pir, anggur, jeruk, kacang, kentang, dll (Caballero *ed*, 2003). Penelitian ini dilatarbelakangi juga dengan Asam 4-hidroksisinamat yang memiliki aktivitas sebagai antitumor. Obat yang biasa digunakan dalam pengobatan tumor memiliki kerugian dimana obat anti tumor tidak menghambat dan membunuh sel tumor secara spesifik, sehingga sel normal dalam tubuh akan ikut terganggu siklus selnya. Biasanya obat-obatan anti tumor bersifat toksik (Harvey dan Champe, 2013), sedangkan asam 4-hidroksisinamat menghambat sel-sel tumor tertentu secara spesifik. Melalui studi *in vitro*, pengobatan dengan asam 4-hidroksisinamat selama 1 minggu dapat

menurunkan volume tumor hingga 50% dan berat tumor hingga 40% (Pei *et al.*, 2015). Asam 4-hidroksisinamat akan menghambat proliferasi dan migrasi sel tumor, selain itu asam 4-hidroksisinamat juga dapat menyebabkan sel tumor mengalami apoptosis (Xue *et al.*, 2020).

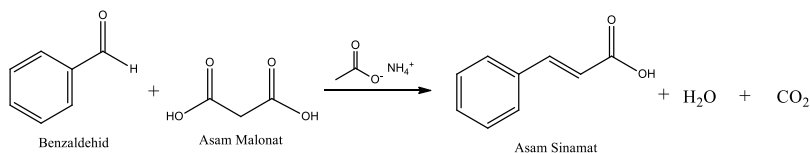
Sintesis turunan asam sinamat, asam 4-hidroksisinamat ini dapat dilakukan dengan reaksi kondensasi Knoevenagel dan reaksi Perkin. Reaksi kondensasi Perkin, reaksi yang terjadi adalah reaksi antara aldehyd dan anhidrida asam dengan katalis basa lemah maupun garam natrium/kalium asam sehingga menghasilkan produk asam karboksilat rantai tak jenuh (Asif and Imran, 2019). Reaksi kondensasi Knoevenagel adalah reaksi aldehyda dan suatu senyawa yang mempunyai gugus hidrogen α terhadap dua gugus pengaktif seperti $C=O$ atau $C\equiv N$ (Mc Murry, 2016). Keuntungan dari reaksi kondensasi Knoevenagel ini adalah katalis yang digunakan akan lebih sedikit sehingga dalam sintesis ini biaya yang digunakan juga akan lebih sedikit. Selain itu laju reaksi juga akan lebih tinggi dan rendemen yang dihasilkan juga lebih banyak (Schijndel *et al.*, 2017).

Terdapat gugus hidroksil (Gambar 1.1b) yang terikat pada cincin benzena posisi Para pada senyawa 4-hidroksibenzaldehid akan mempercepat reaksi. Gugus hidroksil memiliki efek resonansi yang lebih kuat dibandingkan dengan efek induksinya sehingga gugus hidroksil dapat menjadi pendonor elektron yang akan mendonorkan elektron ke cincin benzena. Hal ini akan meningkatkan terjadinya aktivasi resonansi cincin benzena pada senyawa 4-hidroksibenzaldehid, karena terjadinya resonansi ini akan meningkatkan kereaktifan 4-hidroksibenzaldehid, sehingga reaksi yang terjadi akan lebih cepat (Mc Murry, 2016).

Katalis yang biasa digunakan dalam sintesis asam sinamat adalah katalis golongan garam ammonium. Golongan katalis yang digunakan pada

umumnya adalah ammonium asetat, piridin, piperidin, 1,2-diaminoetana, trietilamina, ammonium sulfat, ammonium klorida, ammonium bikarbonat, benzilamina, 2-aminoetanol, dan golongan garam ammonium lainnya. Katalis yang digunakan pada reaksi ini yaitu Ammonium asetat. Menurut penelitian Schijndel *et al.* (2017) dijelaskan bahwa hasil dari penggunaan garam ammonium sebagai katalis dalam sintesis asam sinamat menghasilkan rendemen asam sinamat yang tinggi, selain itu reaksi yang terjadi cepat sehingga dapat mempersingkat waktu yang dibutuhkan dan efisien. Ammonium asetat merupakan katalis yang tidak toksik dan juga ramah lingkungan sehingga katalis ini lebih dianjurkan untuk digunakan dalam reaksi ini. Katalis piridin dan piperidin mulai banyak ditinggalkan karena memiliki sifat yang toksik.

Metode iradiasi gelombang mikro banyak digunakan dalam sintesis senyawa-senyawa organik, sehingga sintesis asam sinamat dan turunannya juga dapat dilakukan dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro. Pada metode konvensional dibutuhkan waktu yang lama sehingga tidak efisien, sedangkan pada metode iradiasi gelombang mikro dapat meningkatkan laju reaksi sehingga waktu yang dibutuhkan juga lebih singkat, rendemen asam sinamat yang dihasilkan lebih tinggi, dan juga lebih ekonomis. Selain itu metode iradiasi gelombang mikro dapat dan cocok digunakan untuk reaksi tanpa menggunakan pelarut (Grewal *et al.*, 2013).



Gambar 1.2 Reaksi Knoevenagel pada sintesis Asam Sinamat (Schijndel *et al.*, 2017).

Penelitian kali ini bertujuan untuk mensintesis 4-hidroksisinamat dengan berdasarkan pada reaksi kondensasi Knoevenagel dan dengan metode iradiasi gelombang mikro (Gambar 1.2). Sintesis ini dilakukan dengan mereaksikan 4-hidroksibenzaldehida sebagai aldehida dan juga asam malonat yang memiliki gugus hidrogen α dengan dua gugus karbonil. Katalis yang digunakan yaitu Ammonium asetat. Ammonium asetat berperan dalam pembentukan ion karbanion.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana kondisi optimum untuk mereaksikan senyawa benzaldehida dengan asam malonat dalam sintesis asam sinamat dan berapa persentase hasil rendemen yang dihasilkan?
2. Bagaimana kondisi optimum untuk mereaksikan senyawa 4-hidroksibenzaldehida dengan asam malonat dalam sintesis senyawa asam 4-hidroksisinamat dan berapa persentase hasil rendemen yang dihasilkan?
3. Bagaimana pengaruh substituen gugus hidroksil posisi para pada senyawa 4-hidroksibenzaldehid dalam sintesis asam 4-hidroksisinamat ditinjau dari perbandingan kondisi optimum sintesis?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menentukan kondisi optimum untuk mereaksikan benzaldehida dan asam malonat menggunakan katalis ammonium asetat dengan bantuan iradiasi gelombang mikro pada sintesis asam sinamat serta persentase hasil rendemen yang dihasilkan.

2. Menentukan kondisi optimum untuk mereaksikan senyawa 4-hidroksibenzaldehida dengan asam malonat menggunakan katalis ammonium asetat dengan bantuan iradiasi gelombang mikro pada sintesis asam 4-hidroksibenzaldehida serta persentase hasil rendemen yang dihasilkan.
3. Membandingkan kondisi optimum pada sintesis asam sinamat dan asam 4-hidroksisinamat.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Senyawa asam sinamat dapat disintesis melalui reaksi Knoevenagel dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
2. Senyawa asam 4-hidroksisinamat dapat disintesis melalui reaksi Knoevenagel dengan bantuan iradiasi gelombang mikro.
3. Gugus hidroksil posisi para pada senyawa 4-hidroksibenzaldehid akan mempercepat sintesis asam 4-hidroksisinamat ditinjau dari kondisi optimum sintesis.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Berguna untuk memberikan informasi mengenai pengaruh gugus hidroksil posisi para pada senyawa 4-hidroksibenzaldehid dalam sintesis 4-hidroksisinamat.
2. Sebagai informasi untuk pengembangan senyawa turunan Asam Sinamat, terutama senyawa 4-hidroksisinamat dalam bidang sintesis senyawa obat.