

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

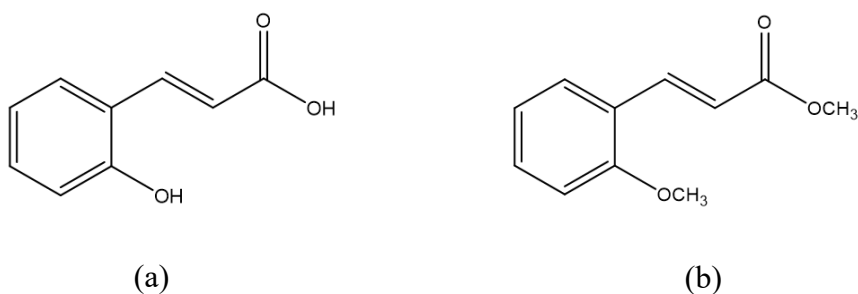
Platelet adalah suatu komponen yang penting dalam hemostasis primer. Platelet dengan jumlah yang kurang maupun adanya gangguan fungsi dapat mengakibatkan pendarahan dan memar (McGuinn & Bussel, 2016). Namun, platelet yang beragregasi justru dapat menimbulkan berbagai macam penyakit, salah satunya *stroke*. Hal ini terjadi karena adanya agregasi platelet dapat menyumbat aliran darah di otak. Oleh karena itu obat antiplatelet digunakan sebagai salah satu pencegahan sekunder dalam mengatasi *stroke* (Wells *et al.*, 2017).

Asam 2-hidroksisinamat atau dikenal dengan asam *orto*-hidroksisinamat merupakan senyawa turunan dari asam hidroksisinamat yang telah diuji secara *in silico* mengenai aktivitasnya sebagai antiplatelet (Novianti & Ekowati, 2019). Selain itu, senyawa ini juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan, anti kolagenase, anti inflamasi, anti mikroba, anti tirosinase, serta aktivitas-aktivitas lainnya (Taofiq *et al.*, 2017). Turunan asam hidroksisinamat (seperti ferulat, asam kafeat, *sinapic*, dan asam *para* hidroksisinamat) adalah sekelompok senyawa yang sangat berlimpah dalam makanan yang dapat mencakup sekitar sepertiga dari senyawa fenolik dalam makanan. Asam hidroksisinamat telah banyak diminati dalam dunia kesehatan karena dikenal sebagai antioksidan kuat (Teixeira *et al.*, 2013).

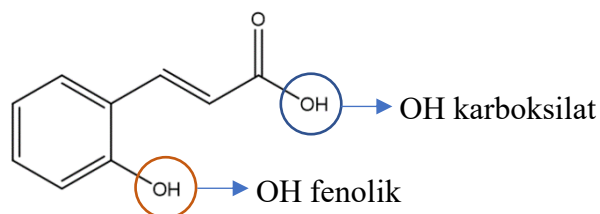
Banyaknya fungsi dari asam *orto*-hidroksisinamat, terutama pada aktivitasnya sebagai antiplatelet, menjadi salah satu dasar dilakukan penelitian dalam mengembangkan senyawa ini sehingga memiliki aktivitas yang lebih baik, yang salah satunya dilihat dari nilai log P. Modifikasi struktur asam *orto*-hidroksisinamat (Gambar 1.1 (a)) menjadi metil *orto*-

metoksisinamat (Gambar 1.1 (b)) dapat meningkatkan nilai log P yang telah diprediksi menggunakan program pkCSM online. Adanya peningkatan nilai log P ini diharapkan dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai antiplatelet.

Dalam penelitian Novianti & Ekowati (2019) pada *uji insilico*, yaitu uji yang dilakukan menggunakan metode simulasi komputer, menunjukkan bahwa modifikasi asam *o*-hidroksisinamat ini membuatnya terabsorpsi lebih dari 90% di usus dan terdistribusi ke plasma. Selain itu, pengukuran ikatan reseptor COX-₁ menunjukkan bahwa turunan asam *o*-hidroksisinamat memiliki energi ikat yang lebih rendah dibandingkan dengan aspirin, yang merupakan inhibitor COX-₁ yang digunakan saat ini. Jadi, dapat diprediksi bahwa turunan asam *o*-hidroksisinamat memiliki aktivitas yang lebih kuat. Interaksi dengan P2Y₁₂ menunjukkan MDS (*Moldock Score*) lebih rendah dari aspirin, tetapi sedikit lebih tinggi dari ibuprofen, yang merupakan ligan standar. Dari profil prediksi ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity*) senyawa turunan ini juga berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan oral. Uji *in silico* pada penelitian tersebut menggunakan program pKCSM dan *molecular docking* dilakukan menggunakan program Molergo Virtual Docker.



Gambar 1. 1 (a) Struktur asam *o*-hidroksisinamat (b) Struktur metil *o*-metoksisinamat

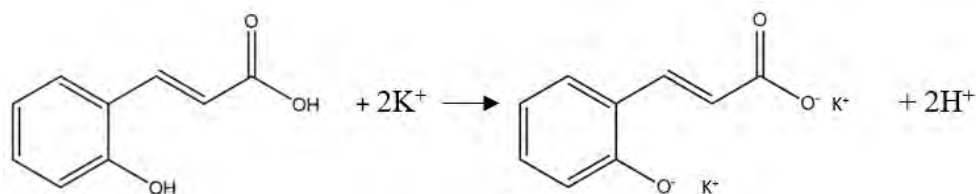


Gambar 1. 2 Atom yang tersubstitusi pada asam *o*-hidroksisinasamat

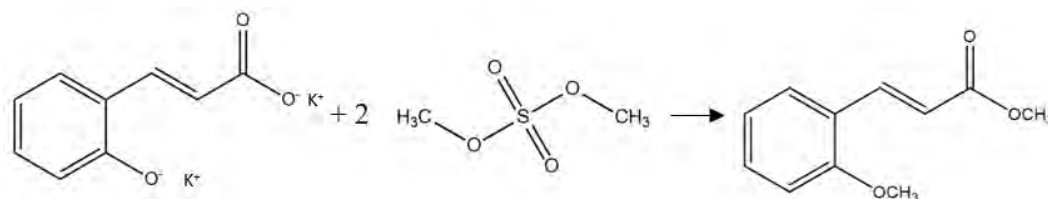
Modifikasi struktur yang dilakukan pada asam *o*-hidroksisinasamat adalah adanya metilasi pada gugus OH karboksilat menjadi ester melalui reaksi substitusi nukleofilik pada gugus asil dan OH fenolik menjadi eter dengan reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler (S_N2). Untuk tujuan tersebut digunakan pereaksi dimetil sulfat dalam suasana basa lemah (K_2CO_3).

Reaksi yang dilakukan merujuk sintesis metil *p*-metoksisinasamat antara asam *p*-hidroksisinasamat dan dimetil sulfat menggunakan basa K_2CO_3 dalam pelarut aseton seperti yang dilakukan oleh Ekowati *et al.*, 2019. Dalam suasana basa, asam *o*-hidroksisinasamat mengalami ionisasi menjadi bentuk ionnya yaitu ion fenoksida dan ion karboksilat. Peran basa disini adalah untuk meningkatkan nukleofilitas asam *o*-hidroksisinasamat dengan cara merubahnya menjadi bentuk ion. Basa yang digunakan sebagai pereaksi dalam sintesis ini adalah K_2CO_3 yang merupakan basa lemah dengan nilai $pK_{b1}=4$ dan $pK_{b2}=8,3$ (Ahmad *et al.*, 2019).

Dalam sintesis, basa akan bereaksi dengan asam yaitu pada OH karboksilat dan OH fenolik (Gambar 1.3) untuk menarik ion H^+ sehingga terbentuk ion fenoksida dan ion karboksilat (nukleofil kuat). Kemudian reaksi dilanjutkan dengan substitusi dari ion fenoksida dan ion karboksilat pada gugus metil ($-CH_3$) dari dimetil sulfat akibat serangan nukleofil pada dimetil sulfat yang kemudian terbentuk metil *orto*-metoksisinasamat (Gambar 1.4).



Gambar 1. 3 Pembentukan ion fenoksida dan ion karboksilat



Gambar 1. 4 Penyerangan nukleofil pada gugus CH₃ dari dimetil sulfat

Metilasi asam *o*-hidroksisinasamat ini telah dilakukan sebelumnya dalam penelitian Lis Suryani, 2005, menggunakan pemanasan konvensional. Penelitian tersebut membutuhkan waktu reaksi selama 7 jam untuk mendapatkan senyawa hasil sintesis sebanyak 79,05%.

Dalam sebuah penelitian, efisiensi waktu adalah pertimbangan yang cukup penting. Oven *microwaves* dapat memberikan kontribusi dalam reaksi kimia, yang mana memiliki pengaruh besar pada proses tersebut, yaitu teknologi kecepatan pemanasan, efisiensi yang tinggi, biaya yang rendah dan pengaruh yang baik untuk lingkungan. *Microwave* juga telah digunakan secara luas di industri kimia pada beberapa tahun terakhir (Zhang, 2016).

Pemanasan dengan *microwaves* lebih cepat karena panas tidak dibawa melalui permukaan reaktor, tetapi melalui penyerapan gelombang dan emisi oleh sampel sehingga suhu sampel lebih tinggi dari suhu permukaan dinding reaktor. Proses pemanasan ini tentunya juga dipengaruhi oleh daya *microwave* yang digunakan (Yunsari *et al.*, 2019).

Ekowati *et al.* (2019) telah melakukan sintesis metil *orto*-metoksisinasamat dengan memanfaatkan iradiasi gelombang mikro dari oven

microwave, menggunakan daya 200 Watt, penelitian tersebut berhasil mendapatkan hasil sintesis sebanyak 70% dalam waktu 10 menit.

Oleh karena daya *microwave* yang digunakan mempengaruhi tumbukan antar partikel yang bereaksi, maka dilakukan penelitian sintesis metil *orto*-metoksisinamat pada beberapa daya, yaitu 120 Watt, 280 Watt dan 400 Watt. Pemantauan reaksi sintesis yang terjadi dilakukan melalui pengamatan profil KLT. Dalam penelitian ini, dilakukan pengamatan profil KLT pada setiap daya *microwave* yang digunakan. KLT digunakan untuk memantau perkembangan reaksi (Gilbert & Martin, 2010). Selanjutnya, dilakukan analisis menggunakan densitometer. Pengukuran densitometri mengubah distribusi zat pada pelat KLT menjadi data komputer digital (Stroka *et al.*, 2002).

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah reaksi sintesis metil *orto*-metoksisinamat dapat dilakukan menggunakan daya iradiasi gelombang mikro 120 Watt?
- 2) Apakah reaksi sintesis metil *orto*-metoksisinamat dapat dilakukan menggunakan daya iradiasi gelombang mikro 280 Watt?
- 3) Apakah reaksi sintesis metil *orto*-metoksisinamat dapat dilakukan menggunakan daya iradiasi gelombang mikro 400 Watt?
- 4) Apakah ada perbedaan profil KLT hasil sintesis metil *orto*-metoksisinamat menggunakan daya 120 Watt, 280 Watt dan 400 Watt?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Membuktikan bahwa reaksi sintesis metil *orto*-metoksisinamat menggunakan daya iradiasi gelombang mikro 120 Watt dapat dilakukan.
- 2) Membuktikan bahwa reaksi sintesis metil *orto*-metoksisinamat menggunakan daya iradiasi gelombang mikro 280 Watt dapat dilakukan.

- 3) Membuktikan bahwa reaksi sintesis metil *orto*-metoksisinamat menggunakan daya iradiasi gelombang mikro 400 Watt dapat dilakukan.
- 4) Membuktikan adanya perbedaan profil KLT pada hasil sintesis metil *orto*-metoksisinamat menggunakan daya 120 Watt, 280 Watt dan 400 Watt.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1) Didapat pengetahuan baru tentang metode sintesis metil *orto*-metoksisinamat menggunakan iradiasi gelombang mikro dari oven *microwave* dengan daya yang optimal.
- 2) Memperoleh senyawa turunan asam hidroksisinamat sebagai bahan penelitian lebih lanjut sehingga dapat digunakan sebagai pengembangan obat antiplatelet.