

BAB I

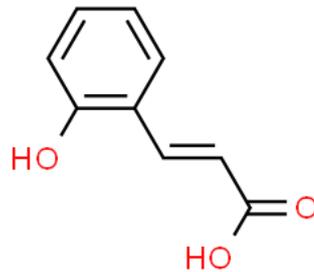
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskuler menempati posisi pertama penyakit yang menyebabkan kematian di dunia dengan prevalensi sebesar 31%. 85% dari kematian tersebut dikarenakan oleh penyakit jantung dan stroke (WHO, 2017). Sedang di Indonesia sendiri, penyakit jantung memiliki prevalensi sebesar 1,5% (Kemenkes, 2018) serta merupakan penyakit nomor satu diantara penyakit katastrofik yang ditangani oleh BPJS pada tahun 2019 dengan jumlah 13.046.463 kasus dari 19.999.026 kasus (BPJS, 2019).

Antiplatelet merupakan salah satu terapi yang digunakan dalam pengobatan penyakit jantung. Beberapa contoh dari antiplatelet adalah golongan penghambat reseptor COX-1 seperti Aspirin yang paling sering diresepkan, penghambat reseptor P2Y12 adenosin difosfat, antagonis glikoprotein IIb-IIIa yang tersedia secara intravena yang mencegah agregasi platelet-ke-platelet melalui reseptor fibrinogen, Vorapaxar penghambat reseptor trombin memungkinkan penargetan jalur ketiga aktivasi platelet dan yang lainnya (Gremmel dkk., 2018). Meskipun munculnya agen baru dan kemajuan besar dalam pengobatan antiplatelet selama dekade terakhir, kejadian aterotrombotik masih mengganggu prognosis banyak pasien dengan penyakit kardiovaskular (Gremmel dkk., 2018), Plavix atau Clopidogrel memiliki resiko efek samping selama penggunaannya serta ditemukannya resistensi terhadap penggunaan Aspirin pada beberapa kasus

(Nofianti dan Ekowati, 2019). Akibatnya, perlu dilakukannya penelitian untuk mengembangkan terapi antiplatelet. (Gremmel dkk., 2018).

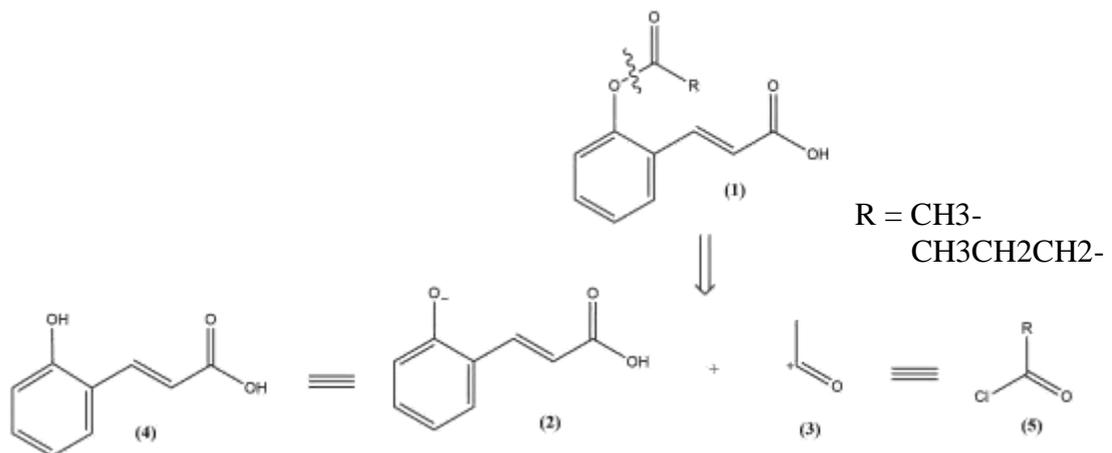


Gambar 1. 1 Struktur asam *o*-kumarat

Asam *o*-kumarat (**gambar 1.1**) atau asam 2-hidroksisinasamat dapat ditemukan pada kacang pistachio (Saitta *et al.*, 2014) dan juga kacang arab (Tiwari *et al.*, 2008), serta dapat diperoleh secara sintesis melalui reaksi kondensasi dari salisilaldehid dan asam malonat (Adams dan Buckstahler, 1952). Asam *o*-kumarat merupakan salah satu kandidat antiplatelet yang bekerja pada reseptor COX-1 maupun P₂Y₁₂ (Nofianti dan Ekowati, 2019). Sebuah penelitian yang dilakukan secara *in silico* untuk memprediksi adanya peningkatan aktivitas melalui modifikasi struktur asam *o*-kumarat juga dilakukan. Disebutkan bahwa dengan adanya modifikasi struktur pada -OH fenolik asam *o*-kumarat membentuk ester akan menurunkan nilai MDS atau *MolDock Score* terhadap reseptor COX-1 (Nofianti dan Ekowati, 2019). Misalnya, penambahan gugus asetil pada -OH fenolik asam *o*-kumarat menjadi asam *o*-asetoksisinasamat akan menurunkan nilai MDS dari -95,893 menjadi -115,21, penambahan gugus propil menjadi asam *o*-propiloksisinasamat akan menurunkan nilai MDS dari -95,893 menjadi -116,11, penambahan gugus butiril menjadi asam *o*-butiriloksisinasamat akan menurunkan nilai MDS dari -95,893 menjadi -118,75 dan seterusnya (Nofianti dan Ekowati, 2019). Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi gugus fenol menjadi gugus ester pada asam *o*-kumarat akan menghasilkan senyawa yang memiliki energi lebih rendah sehingga lebih stabil dalam

pengikatannya terhadap COX-1. Artinya, ester dari asam *o*-kumarat diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibanding asam *o*-kumarat. Hal ini mendorong peneliti untuk mengembangkan metode sintesis ester dari asam *o*-kumarat, seperti asam *o*-asetoksisinamat dan asam *o*-butiriloksisinamat dengan cara menambahkan gugus asetoksi dan butoksi ke -OH fenolik dari asam *o*-kumarat.

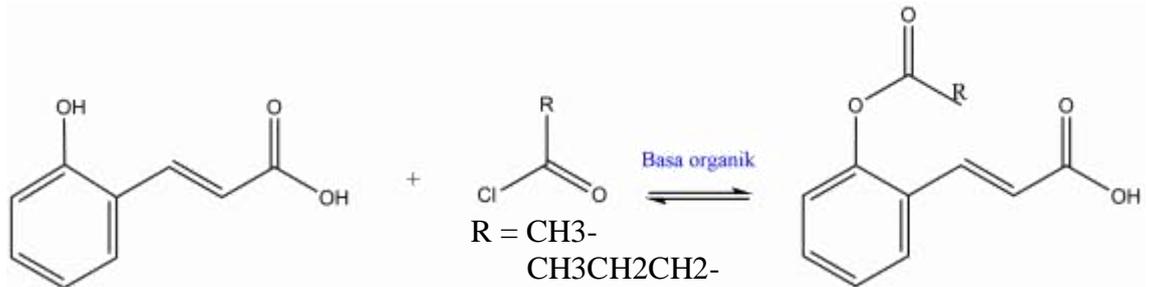
Perancangan jalur sintesis dapat dilakukan melalui pendekatan secara logika melalui analisis retrosintetik. Analisis retrosintetik merupakan teknik analisis mundur dengan melakukan pemutusan ikatan secara strategis pada posisi tertentu, yang pada arah maju akan dapat dilakukan reaksi pembentukan ikatan (Willis dan Wills, 2004). Teknik ini dilakukan melalui transformasi molekul target menjadi struktur-struktur perkusornya yang lebih sederhana tanpa berasumsi terhadap bahan awalnya. (Corey, Chelg dan Wiley, 1995). Begitu pula dalam melakukan reaksi terhadap asam *o*-asetoksisinamat dapat ditentukan melalui retrosintetik seperti pada **gambar 1.2**.



Gambar 1. 2 Analisis retrosintetik ester asam *o*-kumarat 1

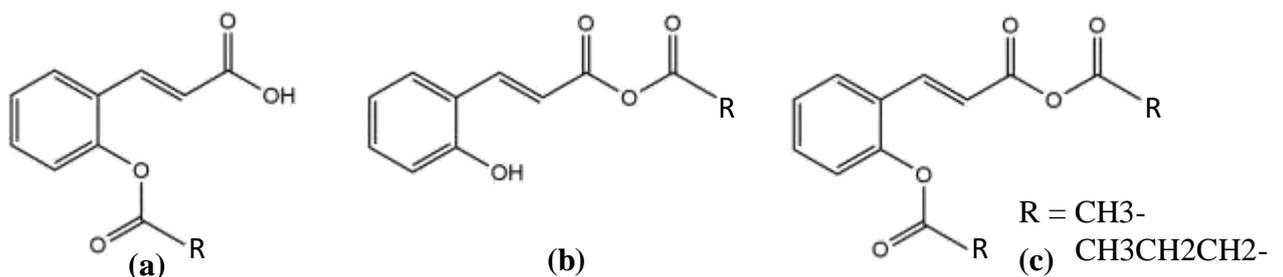
Analisis retrosintetik untuk ester dari asam *o*-kumarat (1) melibatkan pemutusan gugus asetil pada ester dari (1) sehingga dihasilkan sinton (2) dan sinton (3). Diperoleh pereaksi yang ekuivalen untuk sinton (2) adalah asam *o*-kumarat (4) dan asil halida untuk sinton (3). Sehingga dalam melakukan

sintesis ester dari asam *o*-kumarat dapat dilakukan melalui metode asilasi antara asam *o*-kumarat dengan asilklorida seperti pada **gambar 1.3**.



Gambar 1. 3 Reaksi pembentukan ester asam-*o*-kumarat dengan asil halida

Metode asilasi atau dapat juga disebut dengan reaksi eterifikasi dengan asil halida merupakan reaksi esterifikasi yang menggunakan asil halida dengan alkohol. Reaksi ini menggunakan mekanisme substitusi asil nukleofilik (Solomons dan Fryhle, 2011). Pada reaksi ini, gugus -OH fenolik dan -OH gugus sinamat dari asam *o*-kumarat dapat bertindak sebagai nukleofil dan gugus karbonil dari asil klorida bertindak sebagai nukleus yang akan diserang oleh nukleofil asam *o*-kumarat. Adanya dua gugus yang dapat menjadi nukleofil ini dapat memungkinkan terbentuknya tiga senyawa seperti pada **gambar 1.4**. Meski begitu, nukleofilitas dari gugus hidroksi lebih besar dibandingkan gugus karboksilat (Bruice, 2004). Oleh sebab itu, senyawa target (**a**) dimungkinkan akan memiliki hasil yang paling besar.

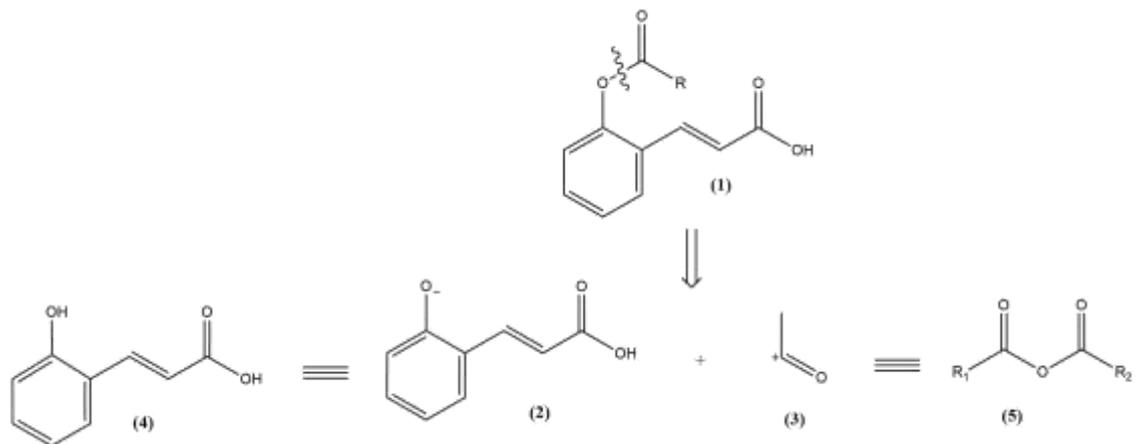


Gambar 1. 4 Perkiraan hasil reaksi antara asam *o*-kumarat dengan asil halida:

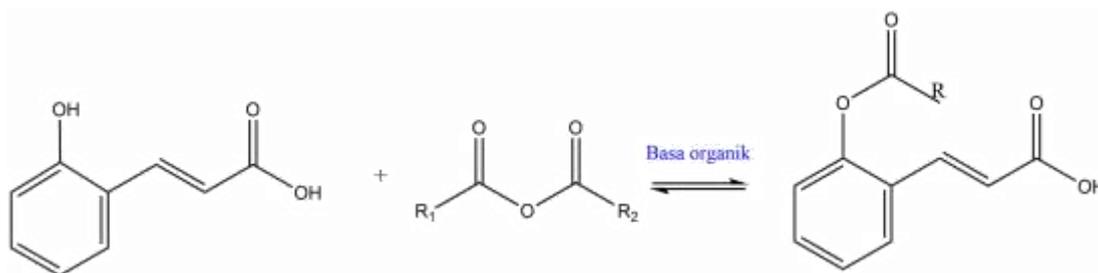
(**a**) senyawa target, asam *o*-(alkil)oksisinamat; (**b**) anhidrida (alkil)at-hidroksifenil-akrilat; (**c**) anhidrida (alkil)at-(alkil)oksisifenil-akrilat

Reaksi substitusi asil nukleofilik terjadi dengan cepat dan tidak memerlukan katalis asam (Solomons dan Fryhle, 2011). Meski begitu, basa sering ditambahkan ke dalam campuran untuk bereaksi dengan HCl yang terbentuk sebagai penetral, selain itu, penggunaan basa pada reaksi ini akan meningkatkan reaktivitas dari nukleofil dengan cara mengubah nukleofil netral menjadi bentuk ionnya dengan mengambil H dari nukleofil tersebut (Solomons dan Fryhle, 2011). Penggunaan piridin dalam pembentukan ester secara khusus dapat membentuk ion asilpiridinium, sebuah senyawa antara yang lebih reaktif terhadap nukleofil dibandingkan asil klorida sendiri (Solomons dan Fryhle, 2011).

Selain asil halida, pereaksi yang ekuivalen pada sinton (3) juga dapat berupa anhidrida asam sesuai dengan retrosintetik pada **gambar 1.4**, dengan demikian sintesis ester dari asam *o*-kumarat dapat dilakukan melalui esterifikasi dengan anhidrida asam sesuai dengan **gambar 1.5**, akan tetapi asil halida lebih dipilih dibandingkan dengan anhidrida asam dikarenakan asil halida memiliki reaktivitas paling tinggi dalam adisi-eliminasi nukleofilik dibandingkan anhidrida asam sehingga diharapkan reaksi akan berjalan lebih cepat (Solomons dan Fryhle, 2011).



Gambar 1.5 Analisis retrosintetik ester asam *o*-kumarat 2



Gambar 1. 6 Reaksi pembentukan ester asam-*o*-kumarat dengan anhidrida asam

Salah satu faktor penting yang memengaruhi kecepatan dalam reaksi yang melibatkan substitusi nukleofilik adalah struktur dari pereaksi. Dalam hal ini yang memiliki peran penting terhadap bentuk struktur dari pereaksi adalah efek sterik dan halangan sterik (Solomons dan Fryhle, 2011). Efek sterik adalah efek pada laju relatif yang disebabkan oleh sifat pengisian-ruang dari bagian-bagian molekul yang terikat pada atau dekat tempat reaksi sedangkan halangan sterik adalah ketika pengaturan spasial atom atau gugus pada daerah lokasi reaksi mengalami hambatan atau perlambatan reaksi. Sehingga semakin bertambahnya ukuran pereaksi maka semakin besar halangan sterik dan menyebabkan reaksi akan berjalan lebih lama (Solomons dan Fryhle, 2011). Oleh sebab itu, akan dilakukan sintesis ester dari asam *o*-kumarat dengan menggunakan pereaksi asil halida berbeda untuk mengetahui efek terkait halangan sterik tersebut.

Esterifikasi pada turunan kumarat pernah dilakukan oleh Waleulu dan Soekamto (2016) yang melakukan modifikasi asam *p*-kumarat menjadi asam *p*-asetoksisinamat dengan menggunakan anhidrida asetat selama 6 jam pada suhu ruang dengan hasil rendemen sebesar 71.1%.

Pada sintesis organik, selain pemilihan rute terpendek dan substrat yang terlibat dalam reaksi, perlu diperhatikan juga terkait kecepatan dalam melakukan sintesis (Corey, Chelg dan Wiley, 1995). Atom, molekul, ion, atau reaktan harus mengalami tumbukan terlebih dahulu agar terjadi reaksi kimia. Sesuai pada postulat teori tumbukan dimana disebutkan bahwa

kecepatan suatu reaksi sejajar dengan kecepatan terjadinya tumbukan antar reaktan. Oleh sebab itu, apabila diinginkan suatu reaksi dapat berjalan dengan cepat, maka perlu dipertimbangkan juga terkait kecepatan tumbukan antar reaktan yang terlibat (Flowers, Theopold dan Langley, 2020). Tumbukan harus terjadi dalam urutan yang memungkinkan kontak antar atom yang akan terikat bersama dalam produk. Tumbukan juga harus terjadi dengan energi yang cukup untuk memungkinkan penetrasi bersama kulit valensi yang bereaksi sehingga elektron dapat mengatur ulang dan membentuk ikatan baru dan senyawa kimia baru (Flowers, Theopold dan Langley, 2020).

Gelombang mikro merupakan gelombang berenergi rendah dan termasuk ke dalam spektrum gelombang elektromagnetik (Nain, Singh dan Ravichandran, 2019). Dalam reaksi kimia, penggunaan gelombang mikro akan memberikan suhu yang lebih tinggi daripada sistem pemanas konvensional sehingga reaksi dapat terjadi lebih cepat. Selain itu juga, penggunaan gelombang mikro memberikan pembentukan produk samping lebih sedikit dan produk diperoleh kembali dengan hasil yang lebih tinggi (Nain, Singh dan Ravichandran, 2019). Dari hal ini, gelombang mikro dapat menjadi energi tambahan sehingga tumbukan antara reaktan dapat terjadi lebih cepat dan reaksi kimia dapat terjadi lebih cepat juga.

Penelitian sebelumnya terkait reaksi asilasi turunan hidroksisinat yang membandingkan reaksi secara konvensional dan bantuan iradiasi gelombang mikro pernah dilakukan oleh Karisma (2017) untuk memodifikasi asam *p*-metoksisinat menjadi propil *p*-metoksisinat secara konvensional selama 2 jam dengan persen hasil sebesar 36,57% dan dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro dengan daya sebesar 280-Watt selama 5 menit dengan persen hasil sebesar 72,00%. Dari hal ini dapat dilihat bahwa penggunaan gelombang mikro selain mempercepat reaksi juga memberikan persen hasil yang lebih besar. Penelitian yang lain dilakukan

oleh Frida (2006) terhadap asam ferulat dengan asetil klorida dan butanoil menjadi asam 4-asetoksi-3-metoksisinamat dan asam-4-butoksi-3-metoksisinamat dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro pada daya 40-Watt selama 0,5 menit, diperoleh persen hasil sebesar 95,85% dan 67,04%. Akan tetapi, penggunaan daya yang terlalu besar dapat menyebabkan kerusakan senyawa target seperti yang dilakukan oleh Asriningrum (2019). Penggunaan daya 400-Watt untuk sintesis asam 4(4-metil) benzoiloksi-3-metoksisinamat dengan waktu lebih lama dari 2x30 detik akan menyebabkan degradasi. Sehingga, pemberian energi yang tepat perlu diperhatikan agar reaksi dapat terjadi dengan baik.

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis asam *o*-asetoksisinamat dari bahan awal asam *o*-kumarat dan asetil klorida serta asam *o*-butiriloksisinamat dari bahan awal asam *o*-kumarat dan butiril klorida dengan metode substitusi asil nukleofilik dengan bantuan iradiasi gelombang mikro untuk mengetahui pengaruh dari halangan sterik terhadap persen hasil pembentukan ester asam *o*-kumarat

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa asam *o*-asetoksisinamat dapat disintesis dari asam *o*-kumarat dan asetil klorida melalui reaksi esterifikasi asil halida menggunakan katalis piridin dengan iradiasi gelombang mikro?
2. Apakah senyawa asam *o*-butiriloksisinamat dapat disintesis dari asam *o*-kumarat dan butiril klorida melalui reaksi Esterifikasi asil halida menggunakan katalis piridin dengan iradiasi gelombang mikro?
3. Bagaimanakah pengaruh halangan sterik terhadap persentase hasil dalam sintesis ester asam *o*-kumarat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan bahwa senyawa asam *o*-asetoksisinamat dapat terbentuk dari asam *o*-kumarat dan asetil klorida melalui reaksi esterifikasi asil halida menggunakan katalis piridin dengan iradiasi gelombang mikro.
2. Membuktikan bahwa senyawa asam *o*-butiriloksisinamat dapat terbentuk dari asam *o*-kumarat dan butiril klorida melalui reaksi Esterifikasi asil halida menggunakan katalis piridin dengan iradiasi gelombang mikro.
3. Mengetahui pengaruh halangan sterik terhadap persentase hasil dalam sintesis ester asam *o*-kumarat.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan wawasan ilmiah dalam bidang sintesis khususnya sintesis asam *o*-asetoksisinamat dan asam *o*-butiriloksisinamat dengan iradiasi gelombang mikro.
2. Memperoleh senyawa turunan sinamat sebagai bahan penelitian lebih lanjut sehingga dapat digunakan dalam pengembangan obat antiplatelet.