

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Wabah penyakit pernafasan yang diberi nama Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan ancaman terbaru terhadap kesehatan global. Covid-19 dikenali pada bulan Desember 2019 (Li *et al.*, 2020). Wabah ini terbukti telah dipicu oleh virus baru yang strukturnya terkait dengan virus yang menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS). Seperti dalam dua kasus sebelumnya, SARS (2002 dan 2003) dan Sindrom Pernafasan Timur Tengah (MERS) (2012-sekarang), merebaknya Covid-19 memberikan tantangan kritis bagi dunia kesehatan, penelitian dan kedokteran masyarakat (de Wit *et al.*, 2016).

Komunitas ilmiah telah melakukan upaya yang signifikan untuk menjelaskan mekanisme aksi SARS-CoV-2, untuk memahami kecenderungan kasus yang parah, dan untuk menemukan kemungkinan pilihan pengobatan (Ferreira, Polonini and Dijkers, 2020). Fokus penelitian saat ini meliputi obat antivirus, vaksin, dan bahan pembantu lainnya yang dapat meredakan gejala atau meningkatkan proses penyembuhan. Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Ferreira, Polonini and Dijkers, (2020) disebutkan bahwa mereka telah mengidentifikasi 12 agen yang dapat berperan dalam pencegahan dan atau mendukung pengobatan simptomatologi yang terkait dengan COVID-19, salah satunya adalah asam ferulat. Asam ferulat berpartisipasi dalam aktivasi TLR7, induksi aktivitas heme oksigenase-1 (HO-1), dan pencegahan dan pengendalian infeksi virus RNA dengan memperkuat fungsi sinyal TLR7 dan MAVS.

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah menunjukkan bahwa asam ferulat dapat berperan sebagai antioksidan dengan mengais radikal bebas oksidatif, menghambat pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan berpartisipasi dalam beberapa jalur pensinyalan (Li *et al.*, 2021). Banyak penelitian juga telah membuktikan bahwa asam ferulat memiliki efek anti-inflamasi yang kuat dalam berbagai penyakit, seperti endometritis, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), penyakit Alzheimer, disfungsi hati dan ginjal. Untuk melawan peradangan, asam ferulat terutama menghambat sekresi dan ekspresi faktor terkait inflamasi melalui beberapa jalur molekular.

Asam ferulat juga berpotensi sebagai obat untuk COVID-19, karena salah satu patogenesis dari COVID-19 adalah koagulopati yaitu pembentukan thrombus yang terjadi pada pembuluh darah paru (Belen-Apak and Sarıalioğlu, 2020). Reseptor P2Y₁₂ memainkan peran penting dalam pembentukan thrombus. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ekowati *et al.*, (2018) dilakukan *molecular docking* pada reseptor P2Y₁₂ manusia dan terbukti bahwa senyawa turunan asam ferulat mampu menghambat kanal kalsium permukaan membran sel dan menghambat pengikatan ADP pada reseptor P2Y₁₂ sehingga memiliki aktivitas sebagai antiplatelet. Penelitian tersebut juga menyimpulkan bahwa turunan asam ferulat memiliki profil ADMET yang baik. Oleh karena itu, turunan asam ferulat ingin dikembangkan lebih lanjut dalam kegunaannya di bidang kesehatan.

Asam ferulat, yang termasuk dalam senyawa golongan asam sinamat dapat disintesis dengan reaksi kondensasi *Knoevenagel* (Hartanto, 2008). Pada penelitian yang dilakukan oleh Mumtaza, Ekowati and Nofianti, (2020) telah dilakukan sintesis turunan asam sinamat yaitu asam 4-benzoiloksi-3-metoksisinamat. Reaksi pada penelitian tersebut menggunakan prinsip substitusi asil nukleofilik dengan menambahkan nukleofil ke atom C karbonil. Nukleofil (gugus -OH fenolik) akan menyerang C karbonil dari asil

halida untuk membentuk intermediet tetrahedral yang tidak stabil. Intermediet tetrahedral kemudian akan melepaskan gugus halida sebagai gugus pergi. Penelitian terbaru yang telah dilakukan oleh Melania, (2021) meneliti tentang sintesis senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-klorobenzoat sebagai senyawa antara dari turunan asam ferulat yaitu asam 4-(4-kloro) benzoiloksi-3-metoksisinamat. Sintesis 4-formil-2-metoksifenil 4-klorobenzoat pada penelitian tersebut dilakukan dengan mereaksikan vanilin dengan *p*-klorobenzoil klorida menggunakan katalis piridin dengan iradiasi gelombang mikro. Asil halida yang digunakan pada proses sintesis tersebut adalah *p*-klorobenzoil klorida (Melania, 2021). Alasan digunakannya asil halida karena sifatnya yang reaktif terhadap reaksi substitusi nukleofilik dengan melepaskan ion halida yang bersifat basa lemah dan merupakan gugus pergi yang sangat baik (Solomons, Fryhle and Snyder, 2016).

Katalis adalah senyawa yang dapat mempercepat laju reaksi kimia dengan cara menurunkan energi aktivasinya. Katalis tidak berubah secara permanen dan dipertahankan utuh pada akhir reaksi (McMurry, 2008). Katalis basa digunakan untuk membentuk ester dengan substitusi asil nukleofilik. Penambahan katalis basa membantu menghilangkan proton dari fenol saat menyerang gugus karbonil, membuat fenol lebih nukleofilik dan dengan demikian mempercepat reaksi. Basa yang umum digunakan adalah basa organik seperti piridin dan trietilamina (TEA) (Clayden *et al.*, 2012). Piridin dan TEA merupakan katalis basa yang sering digunakan dalam sintesis senyawa organik misalnya pada penelitian yang dilakukan oleh Satrio Putra *et al.*, (2017) yang meneliti tentang perbedaan rasio katalis piridin dan TEA pada reaksi asilasi gugus -NH dari asam antranilat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mumtaza, Ekowati and Nofianti, (2020) dibandingkan efek katalis piridin dan TEA terhadap persentasi hasil sintesis asam 4-benzoiloksi-3-metoksisinamat dan didapatkan hasil bahwa katalis

TEA memberikan persentasi hasil yang lebih tinggi daripada katalis piridin. Oleh karena itu, katalis yang digunakan dalam penelitian ini adalah TEA.

Salah satu sumber energi yang paling banyak digunakan untuk melakukan reaksi kimia organik adalah gelombang mikro. Dibandingkan dengan metode konvensional, gelombang mikro mempercepat laju reaksi, mencapai hasil yang lebih baik dan kemurnian yang lebih tinggi, konsumsi energi yang lebih rendah, reproduktifitas reaksi yang lebih baik dan pemanasan yang seragam dan selektif (Nain, Singh and Ravichandran, 2019). Hanya senyawa polar yang menyerap gelombang mikro secara efisien dan memiliki kemampuan untuk mengubah radiasi elektromagnetik menjadi panas (Díaz-Ortiz, Prieto and de la Hoz, 2019). Medan elektromagnetik pada *microwave* berinteraksi dengan molekul polar yang terdapat dalam campuran reaksi mengakibatkan rotasi dan friksi antar molekul sehingga menghasilkan panas, yang mengakibatkan kenaikan suhu yang cepat. Kenaikan suhu yang cepat ini menyebabkan laju reaksi semakin cepat sehingga dapat mengurangi waktu reaksi.

Subtituen pada cincin aromatis sangatlah mempengaruhi kereaktifan dari cincin aromatis. Hammet menentukan kekuatan gugus aktivator dan deaktivator melalui keasaman turunan asam benzoat. Semakin kuat sifat penarik elektronnya, akan semakin kuat sifat asamnya, berlaku juga sebaliknya. Hammet memperkenalkan notasi σ (sigma) untuk menyebut besaran efek substituen. Nilai σ dapat dihitung dari perbandingan $\log K_a$ asam benzoat tersubstitusi dengan $\log K_a$ asam benzoat karena keasaman asam benzoat merupakan acuan atau referensi. Dapat dipastikan bahwa adanya gugus penarik elektron akan meningkatkan keasaman sehingga pK_a asam benzoat $> pK_a$ turunannya. Oleh karena itu, gugus penarik elektron atau *electron withdrawing group* (EWG) memiliki nilai σ positif dan gugus pendorong elektron atau *electron donating group* (EDG) memiliki σ negatif. Hasil penelitian (Yukawa and Tsuno, 1959) menunjukkan nilai σ pada

berbagai macam 35 percobaan yang berbeda meliputi zat dan kondisi yang berbeda dan memenuhi persamaan Hammet. Substituen pada posisi *para* cincin benzena dalam substrat benzilik tidak mempengaruhi lingkungan sterik dekat pusat reaktif, tetapi mempengaruhi kemampuan konjugasi elektronik dengan lokasi yang membawa muatan positif dalam reaksi antara (Ohtaka, 1976).

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis 4-formil-2-metoksifenil benzoat tersubstitusi. Sintesis akan dilakukan menggunakan prinsip substitusi asil nukleofilik. Sintesis dilakukan melalui reaksi esterifikasi dari vanilin dan turunan benzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan iradiasi gelombang mikro. Turunan benzoil klorida yang akan digunakan adalah *p*-metoksibenzoil klorida, *p*-metilbenzoil klorida dan *p*-klorobenzoil klorida. Benzoil klorida tanpa substituen juga akan digunakan sebagai pembanding. Substituen metoksi dan metil pada benzoil klorida memiliki sifat pendorong elektron sedangkan substituen kloro pada benzoil klorida memiliki sifat penarik elektron. Sehingga pada penelitian ini, diharapkan mendapat informasi mengenai pengaruh substituen pada benzoil klorida terhadap persentase hasil sintesis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah reaksi vanilin dengan benzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil benzoat?
2. Apakah reaksi vanilin dengan *p*-metoksibenzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-metoksibenzoat?
3. Apakah reaksi vanilin dengan *p*-metilbenzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat?

4. Apakah reaksi vanilin dengan *p*-klorobenzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-klorobenzoat?
5. Bagaimana pengaruh substituen metoksi, metil, dan kloro pada benzoil klorida terhadap persentase hasil sintesis 4-formil-2-metoksi fenil benzoat tersubstitusi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan bahwa reaksi vanilin dengan benzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil benzoat
2. Membuktikan bahwa reaksi vanilin dengan *p*-metoksibenzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-metoksibenzoat
3. Membuktikan bahwa reaksi vanilin dengan *p*-metilbenzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-metilbenzoat
4. Membuktikan bahwa reaksi vanilin dengan *p*-klorobenzoil klorida menggunakan katalis trietilamina dengan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-klorobenzoat
5. Membandingkan pengaruh substituen metoksi, metil, dan kloro pada benzoil klorida terhadap persentase hasil sintesis 4-formil-2-metoksifenil benzoat tersubstitusi

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai informasi dalam pengembangan metode sintesis turunan asam ferulat menggunakan senyawa turunan benzoil klorida
2. Senyawa turunan asam ferulat hasil sintesis dapat menjadi bahan penelitian selanjutnya untuk diteliti mengenai aktivitas biologisnya