

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Optimasi Sintesis Organik

Optimasi sintesis dilakukan untuk menemukan metode yang efisien dalam membentuk suatu senyawa menggunakan *starting material* yang telah ditentukan. Optimasi sintesis senyawa merupakan suatu tahap pengembangan dari penemuan senyawa baru yang diharapkan dapat dihasilkan metode yang optimal serta didapatkan hasil rendemen sintesis yang mendekati optimal (Miller & Miller, 2010). Menurut Box & Wilson (1981) beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil sintesis suatu senyawa adalah suhu, tekanan, konsentrasi, katalis dan pelarut. Sebelum melakukan optimasi, maka peneliti perlu menentukan faktor-faktor utama yang diduga mempengaruhi hasil sintesis suatu senyawa. Setelah faktor yang mempengaruhi hasil sintesis ditentukan, maka selanjutnya menentukan variasi faktor yang dapat memberikan kondisi optimal untuk mensintesis suatu senyawa kimia sehingga diharapkan dapat memberikan hasil terbaik dari senyawa tersebut. Hasil yang diharapkan dari optimasi adalah peningkatan hasil rendemen, peningkatan kemurnian senyawa, peningkatan kecepatan waktu reaksi serta prosedur kerja lebih ekonomis (Apocada, 2013).

Pada penelitian sebelumnya optimasi sintesis senyawa 3,4-dimetoksikalkon pernah dilakukan Handayani dkk (2005) dengan memvariasi waktu reaksi untuk meningkatkan jumlah rendemen. Waktu reaksi yang digunakan adalah 12 jam, 18 jam, 24 jam, 30 jam, dan 36 jam. Rendemen yang diperoleh secara berurutan adalah 58,69 %, 64,31 %, 70,04 %, 83,16 % dan 53,43

% . Penelitian optimasi lainnya yang dilakukan oleh Jayapal dkk (2010) dalam mensintesis senyawa 3-(2-klorofenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on menggunakan katalis K_2CO_3 dengan variasi waktu reaksi yaitu 1,5 menit dan 2 menit menggunakan suhu *microwave* yaitu 182 °C dan 185 °C, rendemen yang diperoleh secara berturut-turut yaitu 80 % dan 82 %. Shorey dkk (2012) juga telah melakukan penelitian optimasi sintesis senyawa (2E)-1-(bifenil-4-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on dengan variasi jenis katalis dan waktu reaksi. Katalis yang digunakan yaitu Mont-K10 dihasilkan rendemen sebesar 92 % dengan waktu reaksi selama 6 menit dan katalis $Ba(OH)_2$ kering dihasilkan rendemen sebesar 70 % dengan waktu reaksi selama 4 menit. Berdasarkan optimasi yang telah dilakukan sebelumnya, variasi terhadap beberapa faktor yang mempengaruhi proses sintesis senyawa dapat memberikan rendemen hasil sintesis yang berbeda – beda.

B. Optimasi Menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM)

Response Surface Methodology (RSM) adalah suatu metode gabungan antara teknik matematika dan teknik statistik yang digunakan untuk membuat model dan menganalisa suatu variabel respon (Y) terhadap satu atau lebih variabel prediktor (X) dengan tujuan untuk mengoptimalkan respon tersebut. Analisis regresi terbagi menjadi beberapa metode salah satunya adalah analisis regresi polinomial orde dua. Analisis regresi ini adalah analisis regresi dari model linier yang dibentuk dengan menjumlahkan pengaruh masing-masing variabel prediktor (X) yang dipangkatkan meningkat sampai pangkat dua. Secara umum, model regresi polinomial orde dua seperti pada persamaan 1.

$$Y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_nx_n \dots\dots\dots(1)$$

Model ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel dependent (Respon sebagai Y) dengan variabel independent (Prediktor sebagai X). Rancangan eksperimen orde II merupakan rancangan faktorial 3k (*Three Level Factorial Design*) yang dapat digunakan untuk masalah optimasi, dari model ini akan ditentukan titik stasioner, karakteristik permukaan respon, dan model optimasinya (Khurl & Mukhopadhyay, 2010).

D. Senyawa Kalkon, Aktivitas, dan Sintesisnya

Kalkon merupakan salah satu senyawa alam yang dapat diisolasi dari tumbuhan maupun sintesis di laboratorium yang berperan sebagai prekursor flavonoid dan isoflavonoid (Jamal dkk, 2008; Kalirajan dkk, 2009; Belsare dkk, 2010). Senyawa kalkon adalah senyawa α,β *unsaturated carbonyl* dimana terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh tiga atom karbon berupa gugus keto-etilenik (-CO-CH=CH-) (Jayapaal dkk, 2010). Adanya α,β *unsaturated carbonyl* ini memberikan efek biologis dan farmakologis yang bermanfaat pada senyawa kalkon yaitu sebagai anti-AIDS, antiinflamasi, antikanker, antituberkular, antibakteri, antioksidan, antitumor, antiangiogenik dan antimalaria (Patil dkk, 2009).

Sintesis senyawa kalkon dilaboratorium dapat dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen-Schmidt menggunakan *starting material* keton aromatik (asetofenon dan turunannya) dan aldehyd aromatik (benzaldehyd dan turunannya) dengan katalis asam atau basa (Patil dkk, 2009). Katalis basa yang bisa digunakan untuk mensintesis senyawa kalkon yaitu alumina, hidrotalsit, NaOH, KOH dan

Ba(OH)₂. Sedangkan katalis asam yang bisa digunakan yaitu AlCl₃, BF₃, HCl kering, TiCl₄, NiCl₂ dan RuCl₃. Sintesis senyawa kalkon dengan katalis basa NaOH menggunakan *starting material* benzaldehid dan asetofenon telah dilakukan oleh Furnis dkk (1964) reaksi yang digunakan mengikuti reaksi kondensasi Claisen-Schmidt. Sedangkan sintesis menggunakan katalis asam telah dilakukan oleh Arty dkk (2000) pada turunan kalkon dengan *starting material* benzaldehid dan asetofenon memberikan rendemen berkisar antara 13–84 % dengan bantuan aliran gas N₂. Belakangan ini, metode radiasi *microwave* sering digunakan untuk mensintesis senyawa kalkon karena memiliki beberapa keunggulan yaitu memperpendek waktu reaksi, dapat meningkatkan hasil rendemen, dan ramah lingkungan (Kateb dkk, 2016; Srivastava, 2006).

E. Metode Radiasi *Microwave*

Radiasi *microwave* adalah radiasi elektromagnetik dengan kisaran frekuensi 300 sampai 300.000 MHz dan panjang gelombang 1cm–1m (Galema, 1997). Reaksi kimia *microwave* tergantung pada kemampuan reagen dalam menyerap gelombang mikro dan kemampuan mengonversi menjadi panas (Angew, 2004). Mekanisme *microwave* dalam mentransfer gelombang mikro disebut *dielectric heating*. Mekanisme ini melibatkan dua mekanisme utama yaitu mekanisme pemanasan polarisasi dipolar dan mekanisme konduksi. Mekanisme pemanasan polarisasi dipolar terjadi akibat adanya interaksi antara medan elektrik dengan molekul substansi yang memiliki momen dipole sehingga menyebabkan terjadinya rotasi pada molekul. Hal ini menyebabkan tumbukan dan gesekan antar molekul sehingga menghasilkan panas. Mekanisme konduksi terjadi ketika ion

bebas yang terdapat dalam substansi dipanaskan dalam *microwave*, maka medan elektrik akan menghasilkan gerakan ionik sehingga molekul akan berubah orientasi. Hal ini yang menyebabkan molekul saling bertumbukan dan bergesekan sehingga menghasilkan panas (Lidstrom dkk, 2001). Sintesis senyawa kalkon dan turunannya menggunakan metode ini telah terbukti dapat mengurangi waktu reaksi, meningkatkan hasil rendemen dan dapat mengurangi polusi karena tidak digunakan pelarut pada prosesnya sehingga metode ini juga ramah lingkungan (Shorey dkk, 2012; Kateb dkk, 2016; Srivastava, 2006). Kakati dkk (2011) telah melakukan sintesis senyawa 1,3-diphenylpropenones dengan katalis alumina menggunakan metode *microwave* menghasilkan rendemen dalam kategori *good to excellent yield* yaitu sebesar 79-95 % dengan waktu reaksi kurang dari 2 menit. Sintesis senyawa 2',4'-dihidroksikalkon yang telah dilakukan Srivastava (2006) dengan katalis K_2CO_3 dibawah radiasi *microwave* didapatkan rendemen dalam kategori *very good to excellent yield* yaitu sebesar 83-90 % dengan waktu reaksi 3 sampai 5 menit.

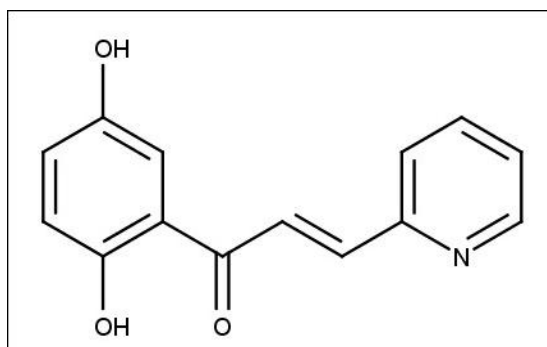
Penggunaan metode *microwave* dapat meningkatkan hasil rendemen 3-16 % dan juga memberikan kemurnian produk yang tinggi dibandingkan penggunaan metode konvensional (Shakil dkk, 2013). Keuntungan dari penggunaan metode *microwave* dibandingkan dengan metode konvensional lebih ditekankan pada pengurangan waktu reaksi dan jumlah rendemen yang didapatkan (Shakil dkk, 2013).

Tabel 1. Perbedaan waktu reaksi dan rendemen yang dihasilkan pada metode *microwave* dan konvensional.

Parameter			
Waktu Reaksi		Rendemen (%)	
Metode konvensional	Metode <i>microwave</i>	Metode konvensional	Metode <i>microwave</i>
24 jam	5-7 menit	55-89	71-96

F. Senyawa AEW1

Struktur senyawa AEW1 sesuai dengan struktur umum C₆C₃C₆ yang tersubstitusi dua gugus hidroksi pada cincin A dan gugus 2-piridil pada cincin B. *Starting material* yang digunakan yaitu 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldehid dipilih melalui analisis diskoneksi (Wibowo dkk, 2013). Senyawa AEW1 dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Senyawa AEW1

Metode radiasi *microwave* menggunakan katalis K₂CO₃ dipilih untuk mensintesis senyawa ini dikarenakan keuntungannya yaitu waktu reaksi sangat cepat (4 menit), tanpa pelarut, tidak toksik, mudah penanganannya, dan ramah lingkungan. Rendemen yang diperoleh sebesar 54 %. Hasil sintesis senyawa ini diperoleh padatan berwarna merah yang tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol dan mudah larut dalam DMSO. Kemurnian senyawa AEW1 telah

diuji menggunakan KLT dan uji titik lebur. Hasil uji KLT dengan 3 fase gerak yang berbeda polaritasnya yaitu etanol : heksana (2:1); kloroform; dan heksana : etanol (10:1) menghasilkan bercak tunggal dengan R_f masing-masing 0,875; 0,25; dan 0,125. Uji titik lebur menghasilkan padatan melebur pada suhu 190 °C. Dari data tersebut menunjukkan bahwa senyawa AEW1 telah murni secara KLT dan titik lebur. Hasil uji antiinflamasi senyawa AEW1 menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki memiliki aktifitas antiinflamasi yang sebanding dengan ibuprofen dan aktifitas antioksidan yang sangat kuat setara dengan quercetin (Susidarti, 2014).

G. Titik Lebur

Titik lebur adalah perbedaan temperatur yang menyebabkan suatu padatan (kristal) mulai meleleh hingga padatan tersebut meleleh sempurna menjadi cair pada tekanan udara 1 atm (Stanford Research Systems, 2005). Panas yang diabsorpsi oleh 1 gram kristal ketika meleleh disebut sebagai panas peleburan. Panas peleburan adalah panas yang oleh senyawa diubah menjadi energi molekul yang potensial untuk mengubah seluruh padatan menjadi cairan (Martin dkk, 1983).

Kristal murni dari senyawa organik memiliki titik lebur yang pasti dan jarak leburnya sempit, yaitu berkisar 2° C. Adanya zat pengotor dapat memperlebar jarak lebur kristal dan menyebabkan kristal meleleh pada temperatur yang lebih rendah dibandingkan temperatur kristal murni yang seharusnya. Oleh karena itu, titik lebur merupakan kriteria penting dalam menetapkan kemurnian

suatu senyawa. Titik lebur yang sempit mengindikasikan kemurnian yang tinggi dari senyawa (Furnis dkk, 1989).

H. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi merupakan suatu teknik yang digunakan untuk pemisahan senyawa organik maupun anorganik, menggunakan fase diam dan fase gerak dalam sistemnya. Kromatografi lapis tipis mempunyai keuntungan yang utama yaitu mudah digunakan, waktu yang dibutuhkan lebih cepat, menggunakan alat dan bahan yang murah, sederhana dan mudah didapat (Gandjar dan Rohman, 2010). Fase diam yang sering digunakan adalah silika dan selulosa. Fungsi dari fase diam adalah sebagai penjerap yang berukuran kecil dengan diameter partikel antara 10-30 μm . Semakin kecil ukuran partikel fase diam, maka akan semakin baik efisien kinerja dan resolusi pemisahannya (Gandjar dan Rohman, 2010). Fase gerak untuk KLT dapat dipilih dari pustaka yang menjadi acuan atau dengan mencoba-coba. Fase gerak yang digunakan bergerak sepanjang fase diam secara menaik (*ascending*) karena adanya pengaruh gaya kapiler pada fase diam (Gandjar dan Rohman, 2010).

Analit-analit dalam sampel akan terelusi dengan jarak elusi yang berbeda (terpisah) pada fase diam dikarenakan adanya interaksi antara analit dengan fase diam dan fase gerak secara partisi atau adsorpsi (Gandjar dan Rohman, 2010). Analit yang memiliki polaritas dekat dengan fase diam akan berinteraksi lebih lama dengan fase diam sedangkan analit dengan polaritas dekat dengan fase gerak berinteraksi lebih lama dengan fase gerak (*like dissolve like*). Uji kualitatif

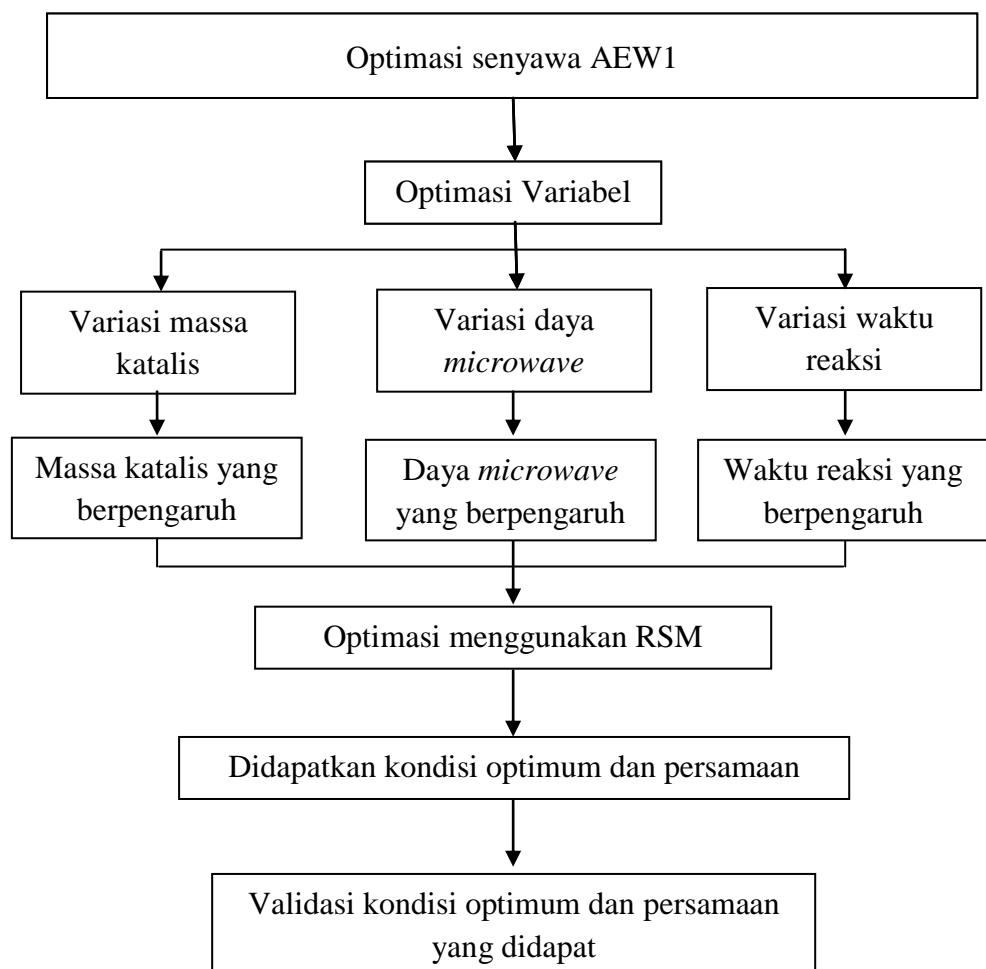
menggunakan KLT dapat dinilai dengan menghitung nilai R_f (*Retardation factor*).

Nilai R_f dapat dihitung dengan persamaan di bawah ini:

$$R_f = \frac{\text{jarak noda terhadap titik awal (jarak tempuh zat terlarut)}}{\text{jarak eluen terhadap titik awal (jarak tempuh fase gerak)}}$$

I. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 2. Kerangka konsep optimasi sintesis senyawa AEW1

J. Hipotesis

1. Massa katalis K_2CO_3 yang optimum pada sintesis senyawa AEW1 dapat diperoleh dengan melakukan variasi massa katalis K_2CO_3 untuk memperoleh rendemen yang maksimal.
2. Daya *microwave* yang optimum pada sintesis senyawa AEW1 dapat diperoleh dengan melakukan variasi daya *microwave* untuk memperoleh rendemen yang maksimal.
3. Waktu reaksi yang optimum pada sintesis senyawa AEW1 dapat diperoleh dengan melakukan variasi waktu reaksi untuk memperoleh rendemen yang maksimal.
4. Penggunaan aplikasi *Response Surface Methodology* (RSM) pada optimasi sintesis senyawa AEW1 akan diperoleh persamaan yang dapat digunakan untuk menghitung rendemen teoritis senyawa apabila diketahui massa katalis, daya *microwave* dan waktu reaksi yang digunakan.