

Juni Ekowati, Nuzul Wahyuning Diyah,
Winanda Rizki Febrianti, Albertus Aditya Setyawan,
Ersanda Nurma Praditapuspa, Iwan Sahrial Hamid

Microwave-Assisted Green Chemistry

untuk
Bahan Baku Farmasi



Konsep, Instrumen dan Aplikasi

Microwave-Assisted Green Chemistry
untuk Bahan Baku Farmasi:
Konsep, Instrumen, dan Aplikasi

Juni Ekowati
Nuzul Wahyuning Diah
Winanda Rizki Febrianti
Albertus Aditya Setyawan
Ersanda Nurma Praditapuspa
Iwan Sahrial Hamid

Microwave-Assisted Green Chemistry
untuk Bahan Baku Farmasi:
Konsep, Instrumen, dan Aplikasi

Penulis:

Juni Ekowati
Nuzul Wahyuning Diyah
Winanda Rizki Febrianti
Albertus Aditya Setyawan
Ersanda Nurma Praditapuspa
Iwan Sahrial Hamid

Copyright © April2026
All rights reserved

ISBN:

978-634-274-142-9

Layouter:

Ayasofya M. Candrakirana

Penerbit:

PT. Pustaka Saga Jawadwipa
Jl. Kedinding lor Gang Delima No.4A Surabaya
Nomor Kontak: 085655396657

Anggota IKAPI:

No. 367/JTI/2023

Buku ini dilindungi oleh Pasal 113 UU Nomor 28 tahun 2014
tentang Hak Cipta. Dilarang memperbanyak sebagian atau
seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum wr.wb.



Obat adalah bahan tunggal ataupun campuran dari beberapa bahan aktif obat, yang digunakan untuk mencegah, menyembuhkan, memulihkan atau meningkatkan Kesehatan serta dapat berpengaruh pada system fisiologis. Dari pengertian diatas fungsi dari obat menjadi sangat penting didalam kehidupan ini, tetapi untuk masa kini diperlukan obat-obat baru mengingat kompleksnya penyakit yang ada, sehingga diperlukan pengembangan senyawa aktif bahan obat baru guna mengatasi penyakit yang ada.

Pengembangan senyawa aktif bahan obat menjadi bagian yang penting pada saat ini, sehingga memerlukan konsep yang matang, instrumen yang memadai dan aplikasi yang tepat. Banyak cara yang ditawarkan dalam mengembangkan senyawa aktif obat , mulai dari yang konvensional sampai pada yang modern, tetapi yang harus diperhatikan pengembangan senyawa aktif obat ini sebaiknya memperhatikan keamanan lingkungan dalam prosesnya.

Buku dengan judul : *Microwave Asisted Green Chemistry* untuk bahan baku farmasi memberikan konsep, instrumen dan aplikasi tentang pengembangan senyawa aktif bahan obat dengan cara sintesis yang ramah lingkungan, sehingga buku ini dapat dijadikan acuan atau rujukan dalam pengembangan senyawa

aktif bahan obat, baik untuk kalangan industri, mahasiswa maupun peneliti.

Semoga dengan terbitnya buku ini akan menambah minat dalam pengembangan senyawa aktif bahan obat dan akan memperkaya metode pengembangan senyawa aktif bahan obat sehingga pada masa yang akan datang dapat diperoleh bahan baku obat yang memenuhi persyaratan yang ditentukan.

Wassalamualaikum wr.wb.

Prof. Dr. apt. Bambang Tri Purwanto, MS.

Ketua Riset Grup Drug Development
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku “*Microwave-Assisted Green Chemistry untuk Bahan Baku Farmasi: Konsep, Instrumen, dan Aplikasi*” dapat tersusun dan diterbitkan. Buku ini hadir sebagai upaya memperkaya referensi kimia farmasi, khususnya terkait penerapan teknologi yang efisien, aman, dan berorientasi keberlanjutan di bidang *Drug Discovery and Development*.

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Universitas Airlangga melalui Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat yang memberi kesempatan dan pembiayaan penelitian Skema Penelitian Luaran Buku kepada penulis melalui kontrak penelitian nomor 257/UN3.LPPM/PT.01.03/2024.

Industri farmasi saat ini dituntut menghasilkan proses sintesis bahan baku farmasi yang tidak hanya unggul dari sisi rendemen dan kemurnian, tetapi juga selaras dengan prinsip *green chemistry*: mengurangi penggunaan pelarut berbahaya, meminimalkan limbah, serta meningkatkan efisiensi energi dan waktu. Iradiasi gelombang mikro menawarkan solusi yang relevan melalui pemanasan cepat dan selektif, percepatan laju reaksi, serta potensi peningkatan *reproducibility* proses.

Buku ini disusun secara ringkas dan sistematis: dimulai dari konsep dasar iradiasi gelombang mikro dan mekanisme pemanasan, dilanjutkan instrumentasi *microwave* (monomode dan multimode), aplikasi berbagai reaksi kimia berbantuan *microwave*, dan ekstraksi bahan alam dengan *microwave-assisted extraction (MAE)*.

Pada bagian akhir, ditampilkan contoh penerapan dalam sintesis bahan baku obat sebagai antikanker, analgesik, antiplatelet, dan obat kardiovaskular, guna memperlihatkan relevansi praktis teknologi ini dalam aplikasi di bidang Farmasi.

Penulis berharap buku ini bermanfaat bagi mahasiswa, dosen, peneliti, serta praktisi industri sebagai rujukan dan inspirasi untuk mengembangkan proses sintesis yang aman, efisien, dan berdaya saing. Penulis menyadari bahwa buku ini masih terdapat keterbatasan, sehingga kritik dan saran konstruktif sangat diharapkan untuk penyempurnaan buku ini.

Penulis

ABREVIASI

API	: <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
CAM	: <i>Chick Chorioallantoic Membrane</i>
CCD	: <i>Central Composite Design</i>
CCl ₄	: Karbon tetraklorida
COX	: Cyclooxygenase
DBP	: 3,6-difenil-4-n-butilpiridazin
DMF	: Dimethylformamide
DMS	: Dimetil sulfat
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
DoE	: <i>Design of Experiments</i>
EPMS	: etil <i>p</i> -metoksisinamat
ε _r	: Konstanta dielektrik
GHz	: Gigahertz
HE	: Hematoksin-eosin
IR	: Inframerah
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
MAE	: Microwave-Assisted Extraction
MHz	: Megahertz
MW	: <i>Microwave</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug</i>
PMI	: <i>Process mass intensity</i>
PLE	: <i>Pressurized Liquid Extraction</i>
QbD	: <i>Quality by design</i>
RS	: <i>Rerank Score</i>
SAR	: <i>Structure Activity Relationship</i>
SPE	: <i>Supercritical Fluid Extraction</i>

UAE : *Ultrasound-Assisted Extraction*
UV : ultraviolet

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
PRAKATA.....	v
ABREVIASI	vii
DAFTAR ISI.....	ix
PENDAHULUAN	1
BAB 1 IRADIASI GELOMBANG MIKRO	4
1.1 Definisi Iradiasi Gelombang Mikro	4
1.2 Sifat Panas.....	9
1.3 Mekanisme Panas oleh Iradiasi Gelombang Mikro	12
1.4 Keterbatasan Pemanasan Gelombang Mikro	20
1.5 Aplikasi Industri Pemanasan Gelombang Mikro	21
1.6 Efek Frekuensi Gelombang Mikro dalam Reaksi Kimia.....	22
1.7 Efek Frekuensi pada Pelarut.....	22
1.8 Efek Frekuensi dalam Sintesis Organik	25
BAB 2 <i>GREEN CHEMISTRY</i> DALAM PENGEMBANGAN BAHAN BAKU FARMASI.....	30
2.1 <i>Prevention</i>	31
2.2 <i>Atom Economy</i>	31
2.3 <i>Less Hazardous Chemical Syntheses</i>	32
2.4 <i>Designing Safer Chemicals</i>	32
2.5 Pelarut dan Bahan Pembantu yang Lebih Aman.....	32
2.6 Efisiensi Energi	33
2.7 <i>Use of Renewable Feedstocks</i>	33
2.8 <i>Reduce Derivatives</i>	33
2.9 Katalisis.....	34
2.10 <i>Design for Degradation</i>	34

2.11	<i>Real-time Analysis for Pollution Prevention</i>	34
2.12	<i>Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention</i>	34
BAB 3	INSTRUMENTASI <i>MICROWAVE</i>	38
3.1	Instrumentasi	38
3.2	Monomode	42
3.3	Multimode	44
3.4	Aspek Fisika Pemanasan oleh Gelombang Mikro	51
BAB 4	REAKSI KIMIA DENGAN METODE IRADIASI GELOMBANG MIKRO	55
4.1	Substitusi Nukleofilik	55
4.2	Kondensasi Knoevenagel	59
4.3	Alkilasi	61
4.4	Adisi-Eliminasi	62
4.5	Sikloadisi	64
4.6	Kopling	65
BAB 5	MICROWAVE-ASSISTED EXTRACTION (MAE)	67
5.1	Definisi Microwave-Assisted Extraction	67
5.2	Penerapan Reaksi Microwave-Assisted Extraction	68
5.3	Faktor yang Mempengaruhi Microwave-Assisted Extraction	72
5.4	Optimasi Proses MAE	74
BAB 6	SINTESIS OBAT DENGAN MICROWAVE	76
6.1	Obat Antikanker	76
6.2	Obat Analgesik	83
6.3	Obat Antiplatelet	86
6.4	Obat Jantung	89
DAFTAR PUSTAKA	91
PROFIL PENULIS	102

PENDAHULUAN

Radiasi gelombang mikro (*microwave*) dalam spektrum elektromagnetik terletak di antara radiasi inframerah dan gelombang radio, dengan panjang gelombang berkisar antara 1 mm hingga 1 m atau setara dengan frekuensi 1–300 GHz. Rentang frekuensi ini dimanfaatkan dalam berbagai aplikasi, seperti sistem radar, telekomunikasi, serta instrumen laboratorium untuk menunjang berbagai proses kimia.

Pemanfaatan gelombang mikro pada awalnya berkembang melalui penggunaan oven *microwave* untuk pemanasan makanan lebih dari lima dekade yang lalu. Pada tahun 1970-an, terjadi peningkatan dan penyederhanaan konstruksi generator *microwave* (magnetron) yang berdampak pada penurunan biaya produksi oven *microwave* domestik, sehingga perangkat tersebut menjadi lebih terjangkau bagi masyarakat luas. Selanjutnya, pada akhir 1980-an, desain ruang pemanasan (*cavity*) dalam oven mengalami penyempurnaan yang signifikan, terutama dalam meningkatkan karakteristik dan efisiensi distribusi panas.

Aplikasi teknologi *microwave* dalam kimia anorganik mulai berkembang pada akhir 1970-an, sedangkan dalam kimia organik mulai diterapkan sejak pertengahan 1980-an. Perkembangan yang lebih pesat terjadi pada pertengahan 1990-an, seiring tersedianya instrumen *microwave* komersial yang dirancang khusus untuk sintesis organik, serta berkembangnya teknik sintesis bebas pelarut yang meningkatkan aspek keselamatan. Faktor utama yang mendorong peningkatan pemanfaatan *microwave* dalam reaksi organik adalah kebutuhan untuk memperpendek waktu reaksi.

Kemampuan teknologi *microwave* dalam mempercepat reaksi dan memperluas ruang lingkup sintesis organik sangat relevan dengan kebutuhan industri, khususnya industri farmasi. Industri ini dituntut untuk menghasilkan senyawa kimia baru dalam jumlah besar dengan efisiensi waktu dan sumber daya. Berbagai kemajuan teknologi, seperti basis data kimia, perangkat lunak pemilihan bahan, sistem pemesanan bahan kimia daring, sistem analisis berkapasitas tinggi dengan akses terbuka, serta peralatan sintesis kombinatorial paralel berkecepatan tinggi, telah berkontribusi dalam meningkatkan produktivitas. Karakteristik umum dari berbagai sumber daya teknis tersebut adalah penerapan otomatisasi dan sistem kontrol berbasis komputer. Namun demikian, teknologi tersebut tidak secara langsung mempercepat laju reaksi kimia.

Jika dibandingkan dengan reaksi kimia secara konvensional, dimana reaksi organik dipanaskan menggunakan metode perpindahan panas, seperti penangas minyak, penangas pasir, atau mantel pemanas. Metode ini relatif lambat dan sering menimbulkan gradien suhu dalam sistem reaksi. Pemanasan lokal yang berlebihan dapat menyebabkan dekomposisi produk, substrat, maupun pereaksi.

Pemanasan dielektrik menggunakan gelombang mikro, energi diberikan secara langsung dan terkontrol ke dalam sistem reaksi. Radiasi *microwave* mampu menembus dinding labu reaksi dan menghasilkan panas langsung pada reaktan serta pelarut tanpa memanaskan wadah secara signifikan. Desain instrumen yang memadai, maka peningkatan suhu dapat berlangsung secara lebih seragam di seluruh volume sampel, sehingga meminimalkan pembentukan produk samping dan dekomposisi. Sistemnya tertutup bertekanan, sehingga suhu

dapat meningkat dengan cepat melampaui titik didih pelarut pada kondisi atmosferik.

Pembahasan mengenai teori dasar gelombang mikro, mekanisme interaksi gelombang mikro dengan materi yang menghasilkan panas, serta penerapannya dalam sintesis organik sangat diperlukan untuk mendapatkan bahan aktif farmasi melalui berbagai reaksi kimia.

BAB 1

IRADIASI GELOMBANG MIKRO

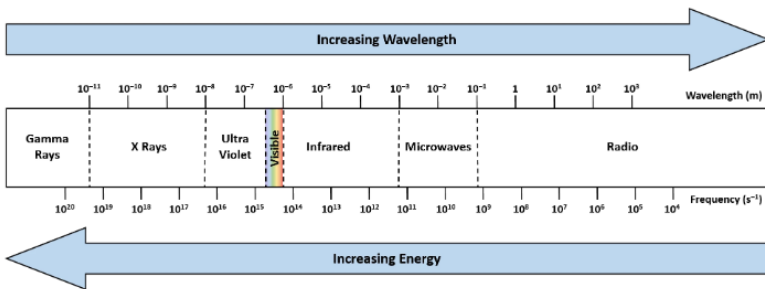
1.1 Definisi Iradiasi Gelombang Mikro

Presentasi mengenai kimia gelombang mikro jarang ditemukan dalam berbagai konferensi sebelum abad ke-21. Namun, situasi ini telah berubah seiring dengan meningkatnya penelitian yang memanfaatkan radiasi gelombang mikro dan peralatan terkait, yang kini menjadi bagian penting di banyak laboratorium. Sebagai sumber pemanasan, gelombang mikro menawarkan keunggulan dibandingkan metode konvensional seperti pemanas listrik atau uap, karena mampu meningkatkan suhu dengan cepat dan merata di seluruh sampel. Penggunaan teknologi gelombang mikro telah berkembang jauh melampaui aplikasi di dapur, memberikan dampak signifikan pada bidang kimia dan ilmu material.

Bagian ini secara singkat memperkenalkan konsep aplikasi gelombang mikro, sementara pembahasan lebih mendalam serta peralatan yang digunakan di berbagai bidang dapat ditemukan pada bab-bab berikutnya.

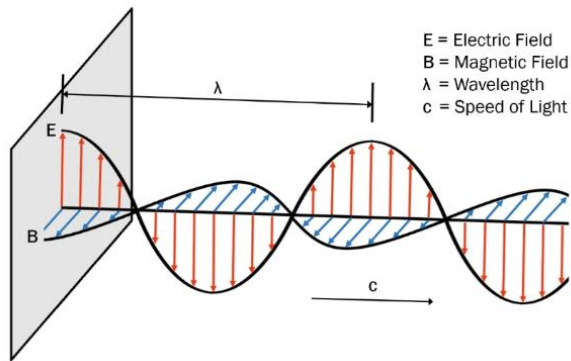
Pemanfaatan gelombang mikro pertama kali diperkenalkan dalam sintesis organik melalui dua makalah yang diterbitkan pada tahun 1986 oleh kelompok penelitian Gedye dan Giguere, yang menunjukkan bahwa reaksi organik dapat dilakukan dalam reaktor berbahan Teflon menggunakan oven gelombang mikro domestik, waktu reaksi berkurang signifikan dibandingkan metode pemanasan konvensional. Beberapa faktor seperti jenis reaktor, pelarut, dan pengelolaan suhu sangat penting dalam sintesis organik berbantuan gelombang mikro.

Gelombang mikro adalah gelombang elektromagnetik berenergi rendah dengan panjang gelombang dalam kisaran 0,001–0,3 meter dan frekuensi dalam kisaran 1–300 GHz atau panjang gelombang (λ) antara 1 m sampai 1 mm (**Gambar 1.1**) (Murillo *et al.*, 2024). Berbeda dengan panjang gelombang umumnya sebagai dimensi ruang, gelombang mikro tidak memiliki dimensi μm , sehingga kata ‘mikro’ dalam istilah ini tidak bermakna dimensinya. Menurut konvensi internasional, instrumen gelombang mikro (*microwave oven*) konvensional di laboratorium dan rumah tangga bekerja pada frekuensi 2,45 GHz atau panjang gelombang 12,23 cm.



Gambar 1.1 Spektrum elektromagnetik (Murillo *et al.*, 2024).

Gelombang mikro bergerak pada kecepatan cahaya (300.000 km/detik) seperti halnya gelombang elektromagnetik yang lain, dan terdiri dari dua medan yang beresilasi saling tegak lurus, yaitu medan listrik dan medan magnet (**Gambar 1.2**) (Brittany, 2002).



Gambar 1.2 Komponen gelombang mikro (Brittany, 2002).

Energi gelombang mikro terdiri dari energi medan listrik dan medan magnet, namun hanya medan listrik yang mentransfer energi untuk menghasilkan panas dalam suatu materi/bahan. Radiasi ini banyak dimanfaatkan dalam bidang komunikasi dan pemanasan, khususnya untuk pemanasan makanan. Efek pemanasan gelombang mikro pertama kali diamati pada tahun 1945, ketika sebatang cokelat mencair di saku seorang penemu, yang mengaitkan fenomena tersebut dengan paparan gelombang mikro dari sistem radar di tempat kerjanya.

Pengembangan oven gelombang mikro komersial pertama kali dilakukan oleh Spencer dan timnya di Raytheon Company pada tahun 1952, menjadikannya contoh menarik dari penemuan yang terjadi secara tidak sengaja. Namun demikian, pemanfaatan gelombang mikro sebagai sumber panas potensial telah diketahui jauh sebelum Spencer mengembangkan oven gelombang mikro.

Oven gelombang mikro, baik untuk keperluan rumah tangga maupun industri, umumnya beroperasi pada frekuensi 2,45 GHz (panjang gelombang 12,24 cm, energi $1,02 \times 10^{-5}$ eV) atau sekitar 915 MHz (panjang gelombang 32,8 cm), dengan kemampuan menyediakan daya hingga 1000 kW untuk aplikasi pemanasan skala besar. Sejak diperkenalkan, penerapan kimia gelombang mikro telah berkembang pesat menjadi cabang yang penting dalam berbagai bidang penelitian dasar maupun terapan, baik di lingkungan akademis maupun industri. Radiasi gelombang mikro 5,8 GHz telah digunakan dalam sintesis zat cair ionik dan telah dilaporkan beberapa keunggulannya dibandingkan 2,45 GHz (Horikoshi *et al.*, 2024)

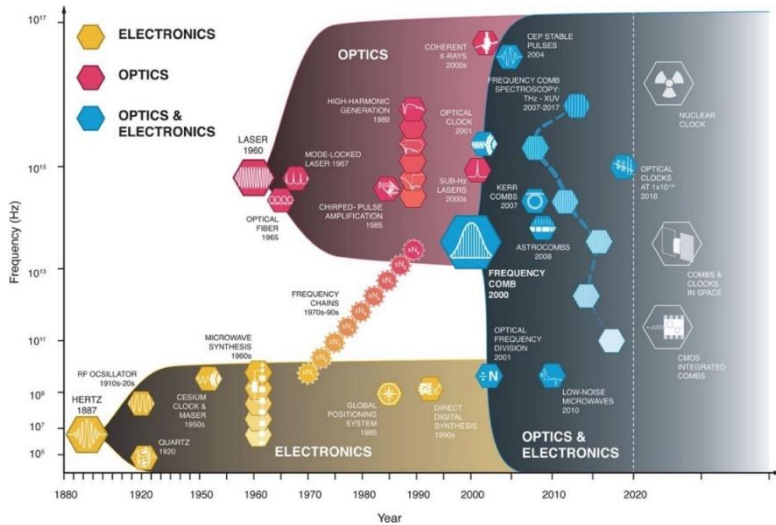
Radiasi gelombang mikro telah menjadi teknik pemanasan yang populer dalam sintesis organik, terutama karena waktu reaksi yang lebih singkat, produktivitas lebih tinggi, penanganan yang sederhana, mengikuti pedoman *green chemistry*, dan meningkatkan efisiensi dari berbagai sintesis senyawa organik. Reaksi menggunakan gelombang mikro menurunkan konsumsi energi dan sangat ideal untuk proses optimisasi. Alasan lain adalah adanya bukti bahwa iradiasi gelombang mikro dapat meningkatkan aspek regioselektivitas dan stereoselektivitas yang sangat penting dalam mensintesis senyawa bioaktif.

Penggunaan pelarut berbahaya untuk reaksi kimia merupakan salah satu perhatian utama dari *green chemistry*, selain isu global seperti produksi energi, perubahan iklim, dan keberadaan zat toksik dalam lingkungan, sehingga penggunaan gelombang mikro sebagai sistem pasokan energi alternatif menjadi bagian dari pengembangan proses yang lebih ramah lingkungan bagi reaksi kimia. Kemajuan dalam sintesis dengan bantuan gelombang mikro, seperti reaksi bebas pelarut dan

beberapa reaksi yang tidak menggunakan katalis asam mengarah pada penerapan iradiasi gelombang mikro untuk protokol *green chemistry*.

Interaksi dengan gelombang mikro ditentukan oleh sifat dielektrik bahan, yang sangat bergantung pada komposisi kimia dan keadaan fisiknya. Penyerapan energi gelombang mikro secara efisien, campuran reaksi harus memiliki mekanisme polarisasi atau konduksi ionik. Hal ini berarti bahwa pelarut maupun pereaksi yang digunakan untuk reaksi tertentu harus menyerap gelombang mikro, yaitu molekul polar yang dapat berorientasi dengan medan listrik gelombang mikro. Contohnya adalah dimetil formamide (DMF), dikloro metana (CH_2Cl_2), H_2O , asam asetat, etanol, dan asetonitril. Molekul nonpolar seperti karbon tetraklorida (CCl_4), dietil eter, toluena, benzena tidak aktif dalam gelombang mikro. Aktivasi zat padat oleh gelombang mikro bergantung pada transfer energi dari gelombang mikro ke bahan tersebut, melalui resonansi atau relaksasi.

Kelarutan yang buruk dari reaktan organik dalam media air adalah salah satu kendala utama dalam sintesis organik di air, yang umumnya menghasilkan campuran reaksi yang tidak larut atau bersifat *biphasic*. Masalah ini telah diatasi dengan merancang metode sintesis berbasis penggunaan gelombang mikro, gelombang ultrasonik, reaktor tekanan, atau kosolven lain yang bersifat ramah lingkungan.



Gambar 1.3 Spektrum gelombang elektromagnetik dan perkembangannya (Diddams *et al.*, 2020).

Radiasi *microwave* terletak di antara spektrum radiasi inframerah dan gelombang radio dalam spektrum elektromagnetik (**Gambar 1.3**) (Diddams *et al.*, 2020). Panas radiasi elektromagnetik dapat digunakan untuk memfasilitasi reaksi melalui pemanasan dielektrik mikro gelombang, yang mengubah panas radiasi menjadi panas reaksi menggunakan beberapa zat padat dan zat cair.

1.2 Sifat Panas

Panas dan suhu adalah dua konsep fundamental dalam ilmu fisika dan termodinamika yang sering kali digunakan secara bergantian, meskipun keduanya memiliki makna yang berbeda. Panas adalah bentuk energi yang ditransfer antara dua zat yang memiliki suhu berbeda, sedangkan suhu adalah ukuran seberapa panas atau dingin suatu zat. Panas mengalir secara

alami dari zat yang lebih panas ke zat yang lebih dingin, dan proses ini dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, seperti konduksi, konveksi, dan radiasi.

Perkembangan ilmu termodinamika telah membawa pemahaman yang lebih mendalam tentang sifat panas dan hubungannya dengan kerja mekanik. Hukum pertama termodinamika menyatakan bahwa energi tidak dapat diciptakan atau dimusnahkan, tetapi dapat diubah dari satu bentuk ke bentuk lainnya. Panas adalah salah satu bentuk energi yang dapat diubah menjadi kerja mekanik, dan sebaliknya. Pemahaman ini telah memungkinkan pengembangan mesin panas, seperti mesin uap, yang mengubah energi panas menjadi kerja mekanik.

Perkembangan ilmu elektromagnetik pada abad ke-19 dan ke-20 telah membuka pemahaman baru tentang interaksi antara medan listrik dan magnetik, serta bagaimana gelombang elektromagnetik dapat digunakan dalam berbagai aplikasi, termasuk komunikasi dan pemanasan. Gelombang mikro, yang merupakan bagian dari spektrum elektromagnetik, telah menjadi salah satu teknologi penting dalam bidang pemanasan, terutama dalam aplikasi industri dan rumah tangga.

1.2.1 Panas dan Suhu

Panas adalah bentuk energi yang ditransfer antara dua zat yang memiliki suhu berbeda. Satuan yang digunakan untuk mengukur panas adalah kalori atau Joule. Satu kalori didefinisikan sebagai jumlah panas yang diperlukan untuk menaikkan suhu 1 gram air sebesar 1 derajat Celsius. Sementara itu, suhu adalah ukuran seberapa panas atau dingin suatu zat, berdasarkan energi kinetik rata-rata molekulnya. Suhu diukur

dalam derajat Celsius, Fahrenheit, atau Kelvin. Skala Kelvin adalah skala suhu absolut, di mana 0°K (nol Kelvin) adalah titik nol absolut, yaitu suhu di mana semua gerakan molekul berhenti.

Energi internal suatu zat meningkat ketika panas atau kerja ditambahkan, dan menurun ketika panas atau kerja dikeluarkan. Suhu berfungsi sebagai indikator perubahan energi internal suatu zat. Ketika energi ditambahkan ke suatu zat, baik melalui panas atau kerja, molekul-molekul dalam zat tersebut menjadi lebih aktif, dan energi internalnya meningkat. Ketika energi dikeluarkan dari suatu zat, baik melalui kehilangan panas atau kerja, molekul-molekul menjadi kurang aktif, dan energi internalnya menurun.

1.2.2 Transfer Panas

Transfer panas dapat terjadi melalui tiga mekanisme utama: konduksi, konveksi, dan radiasi. Konduksi adalah transfer panas melalui kontak langsung antara zat, terutama pada logam yang merupakan konduktor panas yang baik. Ketika suatu zat dipanaskan, atom atau molekul dalam zat tersebut menjadi lebih aktif dan bergetar lebih kuat. Getaran ini kemudian ditransfer ke atom atau molekul terdekat, dan proses ini berlanjut hingga panas merambat dari area yang lebih panas ke area yang lebih dingin. Logam adalah konduktor panas yang baik karena memiliki elektron bebas yang dapat dengan mudah mentransfer energi panas.

Konveksi adalah transfer panas melalui pergerakan fluida, seperti cairan atau gas. Ketika fluida dipanaskan, bagian yang lebih panas menjadi kurang padat dan naik ke atas, sementara bagian yang lebih dingin turun ke bawah. Proses ini menciptakan sirkulasi alami yang mentransfer panas dari area

yang lebih panas ke area yang lebih dingin. Contoh konveksi alami adalah air mendidih dalam panci, di mana air yang lebih panas naik ke permukaan, sementara air yang lebih dingin turun ke dasar.

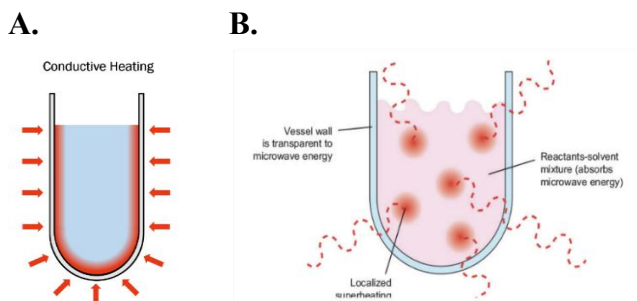
Radiasi adalah transfer panas melalui radiasi elektromagnetik, seperti sinar matahari. Radiasi tidak memerlukan medium untuk merambat, sehingga dapat terjadi melalui ruang hampa. Semua benda yang memiliki suhu di atas nol absolut memancarkan radiasi termal, yang dapat diserap, dipantulkan, atau ditransmisikan oleh benda lain. Contoh radiasi termal adalah panas yang dirasakan dari api atau sinar matahari.

1.3 Mekanisme Panas oleh Iradiasi Gelombang Mikro

Pemanasan gelombang mikro memiliki beberapa keunggulan dibandingkan metode pemanasan konvensional. Pertama, gelombang mikro memanaskan zat secara langsung dari dalam, yang dikenal sebagai pemanasan internal, sehingga lebih efisien dan cepat dibandingkan pemanasan konvensional yang memanaskan dari permukaan. Pemanasan konvensional, panas merambat dari permukaan ke dalam zat melalui konduksi, memakan waktu lama, terutama untuk zat yang memiliki konduktivitas termal rendah. Kedua, pemanasan gelombang mikro bersifat selektif, artinya hanya bagian tertentu dari sampel yang dipanaskan, tergantung pada sifat penyerapan gelombang mikro oleh material tersebut. Misalnya, dalam campuran bahan yang heterogen, gelombang mikro dapat memanaskan bahan yang lebih polar lebih cepat daripada bahan yang kurang polar. Hal ini memungkinkan pemanasan yang lebih terkontrol dan efisien. Ketiga, pemanasan gelombang mikro lebih ramah lingkungan karena tidak memerlukan bahan bakar fosil secara

langsung, meskipun energi listrik yang digunakan untuk menghasilkan gelombang mikro mungkin masih bergantung pada sumber energi konvensional. Pemanasan gelombang mikro dapat mengurangi waktu produksi secara signifikan, hingga 80%, dan mengurangi ukuran peralatan hingga 90% (Horikoshi *et al.*, 2024).

Sintesis kimia dengan pemanasan secara konduksi menggunakan sumber panas eksternal misalnya penangas air, penangas udara, penangas minyak. Panas dialirkan ke dalam zat, menembus dinding wadah kemudian masuk mencapai pelarut dan reaktan (**Gambar 1.4**) (Tiwari & Talreja, 2022). Proses pemanasan ini lambat dan tidak efisien dalam hal transfer energi ke dalam sistem karena bergantung pada konduktivitas termal bahan yang harus ditembus. Akibatnya suhu wadah menjadi lebih tinggi daripada suhu campuran reaksi di dalamnya sehingga waktu yang diperlukan untuk wadah dan isinya mencapai kesetimbangan termal menjadi lebih lama. Pemanasan secara konduksi juga menimbulkan masalah pelaksanaan kontrol atas reaksi. Sumber panas harus dihilangkan dan perlu dilakukan pendinginan untuk mengurangi suhu di dalam wadah, misalnya dengan menggunakan pendingin refluks.



Gambar 1.4 Skema pemanasan sampel secara konduksi (A) dan pemanasan dengan gelombang mikro (B) (Tiwari & Talreja, 2022).

Pemanasan oleh gelombang mikro merupakan proses yang sangat berbeda. Seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 1.4B** (Tiwari & Talreja, 2022), molekul yang ada dalam campuran reaksi langsung terpapar gelombang mikro, akibatnya peningkatan suhu berlangsung cepat. Proses ini tidak bergantung pada konduktivitas termal bahan wadah, sehingga pemanasan lebih terlokalisir secara instan pada bahan-bahan yang bereaksi. Pemanasan gelombang mikro juga memungkinkan kontrol reaksi lebih mudah karena sumber radiasi dapat digambarkan diatur *on/off* seketika. Saat energi gelombang mikro dihilangkan, hanya panas laten yang tersisa.

Mekanisme dasar iradiasi gelombang mikro adalah melalui agitasi molekul polar atau ionik yang bergerak acak (osilasi) di bawah pengaruh medan elektromagnetik. Medan elektromagnetik berosilasi, partikel-partikel akan berorientasi paralel dengan medan, namun gaya-gaya penahan seperti interaksi antar molekul dan tahanan listrik menghambat gerak partikel sehingga partikel-partikel berotasi dan bergerak acak yang pada akhirnya menghasilkan panas.

Osilasi medan elektromagnetik menghasilkan elektron atau ion yang berosilasi dalam konduktor yang menyebabkan tumbukan antara partikel bermuatan (ion) sehingga menimbulkan arus listrik. Arus ini berlawanan dengan tahanan internal sehingga menghasilkan energi yang memanaskan konduktor. Terdapat juga mekanisme polarisasi antar muka dan kombinasi mekanisme polarisasi dipolar dan konduksi.

Terdapat dua mekanisme dasar untuk transfer energi dari gelombang mikro ke bahan-bahan yang direaksikan, dan satu mekanisme kombinasi dari keduanya. Energi yang ditransfer oleh gelombang mikro akan menghasilkan pemanasan melalui

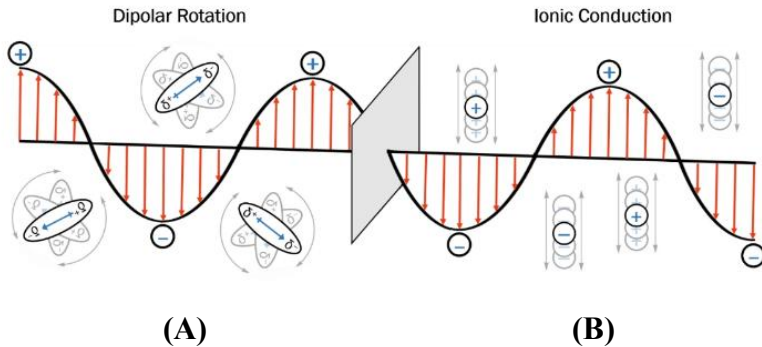
tiga mekanisme, yaitu polarisasi dipolar, konduksi ionik, dan polarisasi antarmuka.

1.3.1 Polarisasi Dipolar

Polarisasi dipolar adalah mekanisme pembangkitan panas dalam molekul polar, yang telah terpolarisasi secara alami (P_i), di bawah paparan medan elektromagnetik terosilasi yang memiliki frekuensi tertentu, molekul polar menyesuaikan diri dalam medan, yaitu mengalami polarisasi orientasi (P_o). Molekul polar mengalami inersia karena adanya gaya antar molekul sehingga tidak dapat sepenuhnya mengikuti medan sehingga mengakibatkan gerakan acak yang menghasilkan panas. Pembangkitan panas dalam polarisasi dipolar terjadi melalui satu atau dua cara, yaitu:

- a) Gaya tarik antar molekul pelarut, misalnya: air, metanol, dan etanol.
- b) Gaya tarik antar molekul zat terlarut, misalnya: asam format dan amonia.

Molekul polar akan menyesuaikan diri dengan medan listrik gelombang mikro yang berubah dengan cepat sehingga terjadi rotasi dipol (**Gambar 1.5A**) (Patil *et al.*, 2022). Gerakan rotasi molekul pada saat berorientasi dengan medan menghasilkan transfer energi. Kemampuan berpasangan (*coupling*) dari mekanisme ini berhubungan dengan polaritas molekul dan kemampuannya untuk berorientasi dengan medan listrik. Ada beberapa faktor yang akan menentukan efisiensi *coupling* rotasi dipol, namun setiap spesies polar, baik pelarut atau substrat, akan mengalami mekanisme transfer energi ini.



Gambar 1.5 Mekanisme pemanasan oleh microwave: polarisasi dipolar (A) and konduksi ionik (B) (Patil *et al.*, 2022).

Rentang frekuensi medan elektromagnetik harus sesuai untuk memungkinkan interaksi antar partikel secara efektif. Rentang frekuensi yang lebih tinggi, menyebabkan molekul bergerak secara acak dan gaya antar molekul menghentikan gerakan molekul yang berorientasi mengikuti medan osilasi sehingga interaksi antar partikel tidak efektif pada rentang frekuensi yang lebih tinggi. Molekul memiliki cukup waktu untuk berorientasi dalam medan osilasi sehingga interaksi antar partikel secara acak terhenti. Radiasi gelombang mikro memiliki frekuensi yang sesuai untuk osilasi partikel polar dan memungkinkan interaksi antar partikel secara efektif. Oleh karena itu, radiasi gelombang mikro dianggap ideal untuk pemanasan larutan polar.

Energi foton dari gelombang mikro lebih daripada energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan antar molekul sehingga interaksi antar molekul bahan-bahan bersifat kinetika. Sebagai contoh, molekul air tereksitasi hanya karena perubahan momen dipol ketika mengalami orientasi, yang mengakibatkan perbedaan elektronegativitas antara atom hidrogen dan oksigen.

Waktu yang dibutuhkan oleh medan listrik untuk mengubah arah lebih lama daripada waktu respons dipol pada frekuensi rendah dan polarisasi dielektrik di bawah medan listrik tetap dalam fasenya.

Medan listrik gelombang mikro merupakan sumber energi yang penting untuk pengaturan molekul melalui rotasi. Sebagian energi yang ditransfer terpakai untuk gerakan acak setiap kali molekul dipol keluar dari orientasi dan bergerak berlawanan dengan arah medan (menimbulkan medan internal). Transfer energi dari medan listrik ini sangat kecil sehingga hampir tidak meningkatkan suhu. Jika osilasi medan listrik terjadi dengan cepat, perubahan arah juga lebih cepat dibanding waktu respons molekul dipol sehingga tidak terjadi rotasi molekul dipol, energi tidak diserap dan air tidak menjadi panas. Waktu respons untuk perubahan arah medan dan orientasi dipol adalah sama pada rentang frekuensi gelombang mikro.

Rotasi dipol disebabkan oleh inersia yang dialami molekul, yang mengakibatkan kelambatan polarisasi di dalam perubahan arah medan listrik. Ketika kekuatan medan listrik maksimal, polarisasi masih rendah. Kelambatan ini menandakan adanya proses penyerapan energi oleh molekul air yang ditransfer sebagai panas.

1.3.2 Konduksi Ionik

Konduksi ionik terjadi jika terdapat ion bebas atau spesies ionik dalam bahan yang dipanaskan. Medan listrik menghasilkan gerakan ion saat molekul mencoba berorientasi dengan medan yang berubah dengan cepat, seperti dalam rotasi dipolar, gesekan antara spesies bermuatan yang bergerak mengakibatkan timbul panas. Semakin tinggi suhu campuran

reaksi, semakin efisien perpindahan energi. Semakin polar atau ionik suatu spesies, semakin efisien laju pembangkitan panas (**Gambar 1.5B**) (Patil *et al.*, 2022).

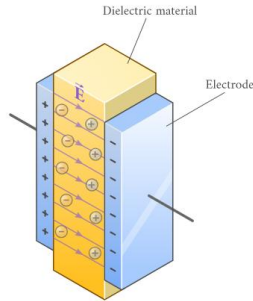
Konduksi adalah mekanisme penghantaran panas melalui resistansi terhadap arus listrik. Medan elektromagnetik terosilasi dari konduktor menghasilkan osilasi ion atau elektron yang menghasilkan arus listrik. Konduktor dipanaskan saat arus mengalami resistansi internal karena spesies molekul-molekul bermuatan saling bertabrakan. Efek konduksi memiliki efek yang lebih kuat dibandingkan dengan polarisasi dipolar pada kapasitas produksi panas. Keterbatasan mekanisme ini tidak menguntungkan bagi bahan dengan konduktivitas tinggi karena bahan seperti ini mentransmisikan sejumlah besar energi yang diterimanya.

Bahan dengan konduktivitas tinggi tidak secara langsung menjadi panas ketika terpapar oleh gelombang mikro, namun terjadi induksi elektron oleh medan listrik yang menghasilkan pemanasan sampel hanya akibat resistansi listrik. Suhu bahan juga mempengaruhi konduksi ionik; ketika suhu meningkat, transfer energi menjadi lebih efisien.

1.3.3 Polarisasi Antarmuka

Polarisasi muatan antarmuka atau polarisasi muatan ruang (*space charge polarization*), terjadi ketika terdapat akumulasi muatan pada antarmuka dua bahan atau antara dua daerah dalam bahan karena paparan medan luar. Hal ini dapat terjadi ketika ada bahan dielektrik, atau ketika ada dua elektroda yang terhubung ke bahan dielektrik. Jenis polarisasi listrik ini berbeda dari polarisasi orientasi dan ionik karena polarisasi antarmuka juga mempengaruhi muatan bebas, sebagai pengganti

pengaruhnya pada muatan positif dan negatif yang terikat seperti pada struktur ikatan ionik dan kovalen.



Gambar 1.6 Polarisasi antarmuka bahan dielektrik (Kaya *et al.*, 2024).

Akumulasi muatan terjadi ketika muatan yang dipindahkan oleh elektron atau ion dalam jarak dekat di bawah pengaruh medan listrik terperangkap oleh adanya penghalang fisik seperti defek, rongga, ketidakmurnian, dan *grain boundaries* dalam sistem heterogen. Oleh karena itu polarisasi antarmuka biasanya ditemukan dalam zat padatan amorf atau kristal. **Gambar 1.6** menunjukkan muatan bebas yang terakumulasi dalam medan, yang menyebabkan polarisasi antarmuka (Kaya *et al.*, 2024). Medan listrik akan menyebabkan ketidakseimbangan muatan karena bahan dielektrik bersifat menghambat muatan. Namun, muatan yang bergerak dalam dielektrik akan berpindah untuk mempertahankan netralitas muatan sehingga menyebabkan polarisasi antarmuka.

Polarisasi antarmuka pada iradiasi gelombang mikro adalah mekanisme yang merupakan kombinasi dari polarisasi dipolar dan konduksi ionik. Polarisasi antarmuka memainkan peran penting dalam sistem pemanasan dengan bahan konduktor yang terdispersi dalam media non konduktor.

Sebagai contoh adalah dispersi partikel logam dalam sulfur (non konduktor). Sulfur tidak menunjukkan respons terhadap gelombang mikro, sedangkan logam mentransmisikan sebagian besar energi gelombang mikro yang diterimanya, dan campuran keduanya menghasilkan bahan penyerap gelombang mikro yang baik. Logam harus dibuat dalam bentuk serbuk, karena serbuk logam memiliki luas permukaan yang lebih besar untuk penyerapan gelombang mikro.

Pada mekanisme ini, radiasi yang diserap menyebabkan pemanasan yang serupa dengan polarisasi dipolar. Ruahan serbuk logam berfungsi sebagai pelarut untuk molekul-molekul yang bersifat polar dan menghambat gerakan ion dengan gaya yang ekuivalen dengan interaksi antar molekul dalam pelarut polar. Gaya penghambat di bawah pengaruh medan osilasi ini menginduksi jeda fase (*lag phase*) dalam pergerakan ion dan menghasilkan gerakan acak antara ion-ion, yang mengakibatkan pemanasan sistem.

1.4 Keterbatasan Pemanasan Gelombang Mikro

Pemanasan gelombang mikro juga memiliki beberapa keterbatasan. Salah satunya adalah kesulitan dalam mencapai pemanasan yang merata, terutama pada sampel yang heterogen. Gelombang mikro memanaskan zat secara selektif, ada risiko bahwa bagian tertentu dari sampel akan lebih panas daripada bagian lainnya, yang dapat menyebabkan ketidakhomogenan dalam produk akhir. Keterbatasan lain gelombang mikro tidak efektif untuk memanaskan material yang sangat konduktif, seperti logam, karena gelombang mikro akan dipantulkan oleh permukaan logam. Hal ini membatasi penggunaan gelombang

mikro dalam aplikasi yang melibatkan logam atau bahan konduktif lainnya.

Biaya peralatan gelombang mikro yang tinggi juga menjadi tantangan dalam adopsi teknologi ini. Peralatan gelombang mikro memerlukan komponen yang mahal, seperti magnetron untuk menghasilkan gelombang mikro, serta sistem kontrol yang canggih untuk memastikan pemanasan yang tepat dan aman.

1.5 Aplikasi Industri Pemanasan Gelombang Mikro

Gelombang mikro digunakan untuk berbagai aplikasi, antara lain pemrosesan makanan, pengeringan, dan sintesis kimia. Bidang industri makanan menggunakan gelombang mikro untuk memasak, memanaskan, dan mengeringkan produk makanan dengan cepat dan efisien. Gelombang mikro dapat menembus makanan dan memanaskannya secara merata, mengurangi risiko *overcooking* atau *undercooking*.

Bidang industri kimia, pemanasan gelombang mikro digunakan dalam sintesis kimia untuk mempercepat reaksi kimia dan meningkatkan efisiensi reaksi. Gelombang mikro dapat memanaskan reaktan secara langsung, mengurangi waktu reaksi dan meningkatkan hasil reaksi. Selain itu, pemanasan gelombang mikro dapat digunakan dalam proses pengeringan bahan kimia, seperti polimer dan keramik, untuk menghilangkan kelembaban dengan cepat dan efisien.

Bidang industri material, gelombang mikro digunakan dalam proses sintering, yaitu proses pemanasan material serbuk untuk membentuk padatan yang kompak. Gelombang mikro dapat memanaskan material serbuk secara merata, mengurangi waktu *sintering* dan meningkatkan kualitas produk akhir.

1.6 Efek Frekuensi Gelombang Mikro dalam Reaksi Kimia

Respons frekuensi gelombang mikro (MW) dan dampaknya pada reaksi kimia telah diperiksa hanya dalam beberapa kasus; yaitu, laporan penelitian mengenai efek frekuensi dalam sintesis organik yang dibantu gelombang mikro cenderung jarang. Bidang kimia anorganik, menggunakan gelombang mikro 5,80 GHz untuk mengkalsinasi keramik, sedangkan gelombang mikro 5,5 GHz digunakan dalam sintesis oksida mangan tipe kriptomelan untuk katalisis. Reaksi Knoevenagel antara asetofenon dan etil sianoasetat dengan katalis piperidin. Reaksi dilakukan tanpa pelarut pada frekuensi 8,1 GHz, sedangkan dengan anisol sebagai pelarut reaksi dijalankan pada 12,2 GHz (Horikoshi *et al.*, 2024).

Séguin *et al.* (2009) melaporkan sebuah sel reaktor inframerah (IR) baru yang dilengkapi rongga gelombang mikro dan beroperasi pada frekuensi 5,80 GHz; perangkat ini memungkinkan pemanasan katalis yang efisien serta resolusi waktu yang baik. Penulis tersebut juga menunjukkan bahwa frekuensi 5,80 GHz merupakan kondisi optimal untuk pemanasan katalis. Sementara itu, Conde dan Suib (2003) menelaah oligomerisasi metana yang diinduksi gelombang mikro menggunakan katalis nikel, besi, dan karbon aktif, dengan fokus pada pengaruh frekuensi gelombang mikro dan parameter proses lainnya; peningkatan frekuensi gelombang mikro dilaporkan meningkatkan aktivitas katalis (Horikoshi *et al.*, 2024).

1.7 Efek Frekuensi pada Pelarut

Efek frekuensi terlihat bahkan untuk struktur kimia sederhana seperti air. Perubahan dalam konstanta dielektrik dan

faktor kerugian dielektrik air sebagai fungsi frekuensi gelombang mikro dalam rentang frekuensi 0,1–1000 GHz. Kerugian dielektrik meningkat pada awalnya dengan peningkatan frekuensi mencapai maksimum pada sekitar 10 GHz, dan kemudian menurun dengan peningkatan frekuensi lebih lanjut. Sebaliknya, konstanta dielektrik relatif konstan pada awalnya dan kemudian menurun dengan peningkatan frekuensi gelombang mikro.

Karakteristik paling penting dari pelarut-pelarut yang diperiksa pada dua frekuensi gelombang mikro dan suhu ambient adalah kedalaman penetrasi gelombang mikro ke dalam larutan dan parameter dielektrik pelarut ini: konstanta dielektrik (ϵ_r), faktor disipasi [terkadang juga disebut sebagai tangen kerugian disipasi, $\tan \delta$ ($=\epsilon_r/\epsilon_r$)], dan faktor kerugian dielektrik (ϵ_r). Perhatikan bahwa faktor kerugian dielektrik termasuk arus bocor. Hasil menunjukkan bahwa konstanta dielektrik (ϵ_r) dari semua pelarut pada frekuensi gelombang mikro 2,45 GHz lebih besar daripada konstanta analog pada 5,80 GHz. Secara khusus, pelarut seperti DMSO, metanol, etilen glikol, dan etanol menunjukkan variasi signifikan dalam konstanta dielektrik. Oleh karena itu, sejauh konstanta dielektrik yang bersangkutan, ada sedikit keuntungan dalam menggunakan gelombang mikro 5,80 GHz. Kerugian dielektrik (ϵ_r) pada 5,80 GHz melebihi yang pada 2,45 GHz untuk sebagian besar pelarut kecuali untuk alkohol. Air, DMSO, metanol, DMF, dan etilen glikol menunjukkan nilai ϵ_r terbesar pada 5,80 GHz; namun, pada frekuensi gelombang mikro 2,45 GHz, faktor kerugian dielektrik untuk metanol, etilen glikol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, dan anhidrida asam asetat lebih besar daripada yang pada 5,80 GHz. Faktor disipasi ($\tan \delta$) untuk radiasi gelombang mikro 5,8 GHz

lebih besar daripada yang untuk gelombang mikro 2,45 GHz untuk hampir semua pelarut kecuali etilen glikol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, dan anhidrida asam asetat yang $\tan \delta$ -nya secara luar biasa lebih besar pada frekuensi gelombang mikro terakhir (Horikoshi & Serpone, 2013). Nilai faktor disipasi ($\tan \delta$) menunjukkan bahwa frekuensi 5,80 GHz merupakan frekuensi kerja yang paling efektif untuk memanaskan sebagian besar pelarut. Kedalaman penetrasi gelombang mikro adalah kedalaman di mana gelombang mikro menembus ke dalam material dan di mana fluks daya turun menjadi $1/e$ ($=0,368\%$) dari nilai permukaannya. Penetrasi gelombang mikro 5,80 GHz dalam semua pelarut lebih dangkal dibandingkan dengan kedalaman penetrasi oleh gelombang mikro 2,45 GHz. Misalnya, dalam kasus xilena, gelombang mikro 5,80 GHz dapat menembus hingga kedalaman sekitar 1,24 cm, sedangkan kedalaman penetrasi adalah sekitar 28,32 cm untuk gelombang mikro 2,45 GHz. Perbedaan terbesar dalam kedalaman penetrasi antara gelombang mikro 5,80 GHz dan 2,45 GHz diamati untuk pelarut nonpolar. Perhatikan bahwa meskipun gelombang mikro 2,45 GHz menembus lebih dalam ke dalam pelarut/larutan, mereka memiliki konversi energi yang relatif rendah, sedangkan gelombang mikro 5,80 GHz dengan kedalaman penetrasi yang lebih dangkal menunjukkan konversi energi yang jauh lebih besar dalam kedalaman dangkal tersebut (Horikoshi & Serpone, 2011). Frekuensi 5,80 GHz menawarkan efisiensi energi yang lebih tinggi untuk pemanasan larutan dalam volume kecil, karena kemampuan konversi energinya yang sangat cepat di area permukaan. Oleh karena itu, kedalaman penetrasi gelombang mikro adalah salah satu faktor utama yang menyebabkan pemanasan cepat dan superheating. Pada frekuensi 915 MHz,

faktor kerugian dielektrik karakteristik (ϵ_r) terhadap frekuensi 2,45 GHz lebih besar untuk etilen glikol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, dan anhidrida asam asetat. Frekuensi optimal untuk pemanasan alkohol (kecuali metanol) adalah 915 MHz. Penetrasi gelombang mikro pada frekuensi 915 MHz dalam semua pelarut selain alkohol sangat dalam. Reaktor silinder terbesar yang dapat dimasukkan ke dalam pandu gelombang 915 MHz adalah sekitar 24,8 cm, sehingga cocok untuk memanaskan pelarut polar. Perubahan dalam faktor disipasi ($\tan \delta$) yang menyertai pemanasan gelombang mikro berbagai pelarut polar pada tiga frekuensi berbeda; suhu diukur dengan termometer serat optik. Peningkatan awal dalam faktor disipasi dengan meningkatnya suhu diamati pada 5,80 GHz untuk etilen glikol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, dan anhidrida asetat, sedangkan penurunan diamati untuk pelarut lainnya; ketika menggunakan gelombang mikro 2,45 GHz, $\tan \delta$ meningkat awalnya dengan suhu hanya untuk 1-propanol dan 2-propanol. Pada penerapan frekuensi 915 MHz, penurunan faktor disipasi diamati dengan meningkatnya suhu untuk semua pelarut (Horikoshi *et al.*, 2024).

1.8 Efek Frekuensi dalam Sintesis Organik

1.8.1 Aplikasi pada Reaksi Diels–Alder

Bagian ini memeriksa reaksi menggunakan zat nonpolar (zat bereaksi dan pelarut) dan menunjukkan bahwa beberapa masalah kimia gelombang mikro dapat diselesaikan dengan memanfaatkan efek frekuensi. Kegunaan gelombang mikro 5,80 GHz dalam melakukan sintesis organik ditunjukkan oleh sintesis 3,6-difenil-4-n-butilpiridazin (DBP) melalui proses Diels–Alder menggunakan dua pelarut perwakilan dengan polaritas berbeda:

etil asetat dan xilena. Sintesis Diels–Alder 3,6-difenil-4-n-butilpiridazin (DBP) dari difenil-tetrazin dan 1-heksin reagen dalam pelarut etil asetat dan xilena. Hasil kimia yang dihasilkan di bawah berbagai kondisi pemanasan eksperimental setelah perawatan silika gel dari produk yang dihasilkan (Horikoshi *et al.*, 2024).

1.8.2 Sintesis Cairan Ionik Suhu Ruang

Baik gelombang mikro 5,80 GHz dan 2,45 GHz digunakan untuk melakukan sintesis satu langkah tanpa pelarut dari cairan ionik suhu ruang 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat ([bmim]BF₄) dalam reaktor yang mengandung tiga reagen yang diperlukan, yaitu 1-methylimidazol, natrium tetrafluoroborat, dan 1-klorobutana. Hasil sintesis [bmim]BF₄ di bawah berbagai kondisi eksperimental. Hasil dengan jelas menunjukkan bahwa sintesis satu langkah tanpa pelarut dari RTIL ini dimungkinkan dengan pemanasan gelombang mikro pada frekuensi 5,80 GHz dan 2,45 GHz dan dengan pemanasan konvensional. Efisiensi sintesis sangat berbeda. Dalam mode batch, hasil kimia [bmim]BF₄ (87% setelah periode 30 menit) dari pemanasan gelombang mikro 5,80 GHz sekitar tiga hingga empat kali lebih besar daripada hasil yang diperoleh dengan pemanasan gelombang mikro 2,45 GHz (28%) atau pemanasan bak minyak (21%), meskipun suhu yang dicapai dengan gelombang mikro 2,45 GHz lebih besar dari 200 °C, sedangkan suhu yang sesuai yang dicapai dengan gelombang mikro 5,80 GHz kurang dari 170 °C. Suhu pemanasan bak minyak yang dicapai untuk mensintesis RTIL ini mirip dengan gelombang mikro 5,80 GHz (Horikoshi *et al.*, 2024).

1.8.3 Sintesis Surfaktan Gemini di Bawah Iradiasi Gelombang Mikro 915 MHz

Surfaktan dimer mewakili kelas baru surfaktan dan surfaktan kationik Gemini umumnya memiliki panjang rantai berbeda $C_{12}-C_2-C_{12}$ disintesis dalam pelarut etanol menggunakan iradiasi gelombang mikro 915 MHz (80 Watt). Sintesis surfaktan semacam ini menggunakan aplikator multimode 2,45 GHz juga dilakukan untuk perbandingan. Hasil produk $C_{12}-C_2-C_{12}$ Gemini surfaktan yang disintesis dengan gelombang mikro 915 MHz dan 2,45 GHz setelah periode 60 menit adalah 34% (915 MHz) dan 28% (2,45 GHz). Kuantitas maksimum larutan sampel dalam sistem iradiasi mode tunggal 2,45 GHz adalah sekitar 50 mL. Namun, iradiasi mode tunggal dapat dilakukan secara efektif pada frekuensi 915 MHz bahkan dengan kuantitas skala 500 mL. Perhatikan bahwa menggunakan gelombang mikro 2,45 GHz umum untuk memanaskan sampel skala besar memerlukan peralatan yang dilengkapi dengan reaktor sirkulasi baik menggunakan aplikator mode tunggal atau aplikator multimode (Horikoshi *et al.*, 2024).

1.8.4 Efek Frekuensi dalam Sintesis Nanopartikel

Sintesis nanopartikel anorganik (misalnya, logam, oksida logam, dan kalkogenida logam, antara lain) telah memanfaatkan pemanasan dielektrik yang disediakan oleh radiasi gelombang mikro. Peran utama gelombang mikro dalam sintesis nanopartikel adalah pemanasan cepat dan seragam. Ukuran partikel nano dan bulk yang seragam biasanya diperoleh melalui pertumbuhan nuklir seragam melalui pemanasan spesifik gelombang mikro. Dalam hal ini, metode sintetik yang menggunakan pemanasan konveksi konvensional, karena

kebutuhan untuk inisiasi nukleasi suhu tinggi diikuti oleh penambahan prekursor terkontrol ke media reaksi, bergantung pada jalur konduksi untuk menggerakkan proses sintetik di mana reaktor bertindak sebagai perantara untuk mentransfer energi termal dari sumber panas eksternal ke pelarut dan akhirnya ke reaktan. Selain itu, sintesis nanopartikel seragam oleh pemanasan gelombang mikro mendukung kemungkinan skala-up. Di sisi lain, tidak ada sintesis nanopartikel yang terjadi ketika substrat bereaksi tidak menyerap gelombang mikro dengan kuat. Selain itu, jika penyerap gelombang mikro (misalnya, karbon aktif) yang tidak terkait dengan sistem reaksi ditambahkan, itu akan menjadi pengotor dalam reaksi. Dengan demikian, ada batasan pada substrat bereaksi yang dapat digunakan. Mari kita sekarang memeriksa sintesis nanopartikel emas sebagai model nanopartikel dalam media nonpolar dan polar. Secara khusus, kita memeriksa pengaruh frekuensi gelombang mikro pada sintesis nanopartikel emas dalam keberadaan oleilamin dalam pelarut nonpolar dengan konstanta dielektrik rendah (ϵ) yang tidak menyerap radiasi gelombang mikro 2,45 GHz dan dengan demikian tidak dipanaskan secara dielektrik oleh gelombang mikro ini. Mari kita juga memeriksa efek frekuensi gelombang mikro pada bentuk dan ukuran nanopartikel emas yang diproduksi dalam media polar tinggi seperti etilen glikol, di bawah kondisi suhu yang sama dengan yang digunakan dalam media nonpolar, untuk menyelidiki faktor lain yang mungkin memengaruhi sintesis nanopartikel (Horikoshi *et al.*, 2025).

1.8.5 Efek Frekuensi dalam Sintesis Nanopartikel Emas

Sintesis nanopartikel emas sebagai model nanopartikel dalam media nonpolar dan polar telah diperiksa. Secara khusus,

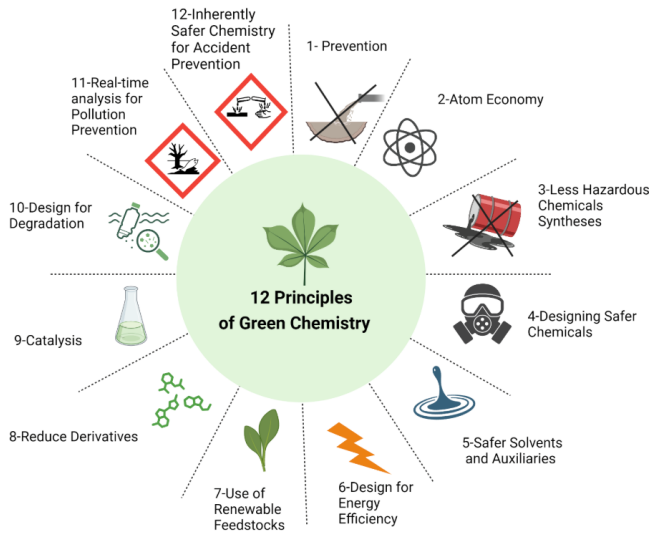
pengaruh frekuensi gelombang mikro pada sintesis nanopartikel emas dalam keberadaan oleilamin dalam pelarut nonpolar dengan konstanta dielektrik rendah (ϵ) yang tidak menyerap radiasi gelombang mikro 2,45 GHz dan dengan demikian tidak dipanaskan secara dielektrik oleh gelombang mikro ini. Efek frekuensi gelombang mikro pada bentuk dan ukuran nanopartikel emas yang diproduksi dalam media polar tinggi seperti etilen glikol, di bawah kondisi suhu yang sama dengan yang digunakan dalam media nonpolar, untuk menyelidiki faktor lain yang mungkin memengaruhi sintesis nanopartikel (Horikoshi *et al.*, 2024).

BAB 2

***GREEN CHEMISTRY* DALAM PENGEMBANGAN BAHAN BAKU FARMASI**

Pendekatan *green chemistry* menjadi landasan penting dalam pengembangan bahan baku farmasi (API) modern karena menekankan pencegahan limbah, efisiensi energi, pemilihan pelarut yang lebih aman, serta desain proses yang berkelanjutan. Prinsip *green chemistry* dalam konteks manufaktur farmasi semakin relevan mengingat proses sintesis dan pemurnian API sering melibatkan banyak tahap, konsumsi pelarut tinggi, serta menghasilkan limbah signifikan.

Green chemistry merupakan pendekatan dalam ilmu kimia yang bertujuan untuk merancang produk dan proses kimia agar lebih aman, efisien, hemat energi, serta meminimalkan terbentuknya limbah berbahaya. Konsep ini dikembangkan sebagai kerangka kerja untuk membuat bahan kimia, proses, dan produk yang lebih ramah lingkungan sejak tahap perancangan, bukan hanya menangani limbah setelah terbentuk. Dua belas prinsip *green chemistry* pertama kali dirumuskan oleh Anastas & Warner (2000) dalam buku *Green Chemistry: Theory and Practice* dapat dilihat pada **Gambar 2.1**. Gambar tersebut menunjukkan 12 prinsip *green chemistry* yang menjadi pedoman dalam pengembangan proses sintesis, formulasi, produksi, dan penggunaan bahan kimia yang lebih berkelanjutan.



Gambar 2. 1 Prinsip *green chemistry* (Anastas & Warner, 2000)

2.1 *Prevention*

Prinsip pertama menekankan bahwa mencegah terbentuknya limbah lebih baik daripada mengolah atau membersihkan limbah setelah limbah tersebut dihasilkan. Proses kimia pada praktik laboratorium maupun industri farmasi, sebaiknya dirancang agar menghasilkan sisa reaksi seminimal mungkin. Contohnya adalah penggunaan jumlah reagen yang tepat, optimasi kondisi reaksi, dan pemilihan metode sintesis yang menghasilkan produk samping lebih sedikit.

2.2 *Atom Economy*

Ekonomi atom berarti proses sintesis dirancang agar sebanyak mungkin atom dari bahan awal dapat masuk ke dalam produk akhir. Semakin tinggi ekonomi atom suatu reaksi, semakin sedikit atom yang terbuang sebagai produk samping. ,

Prinsip ini penting dalam sintesis senyawa obat karena dapat meningkatkan efisiensi penggunaan bahan baku, mengurangi limbah, dan menekan biaya produksi.

2.3 Less Hazardous Chemical Syntheses

Prinsip ini mendorong penggunaan metode sintesis yang menggunakan dan menghasilkan zat dengan toksisitas rendah terhadap manusia maupun lingkungan. Reaksi kimia sebaiknya menghindari penggunaan pereaksi yang sangat beracun, korosif, mudah meledak, karsinogenik, atau berbahaya bagi ekosistem. Prinsip ini dapat diterapkan dalam laboratorium farmasi dengan memilih bahan kimia alternatif yang lebih aman tanpa mengurangi tujuan pembelajaran atau kualitas hasil eksperimen.

2.4 Designing Safer Chemicals

Bahan kimia sebaiknya dirancang agar tetap memiliki fungsi atau aktivitas yang diinginkan, tetapi dengan toksisitas yang lebih rendah. Prinsip ini sangat relevan dalam bidang farmasi pada tahap perancangan kandidat obat. Kandidat obat ideal tidak hanya dinilai dari potensi aktivitas farmakologinya, tetapi juga dari aspek keamanan, toksisitas, selektivitas, dan dampaknya terhadap lingkungan.

2.5 Pelarut dan Bahan Pembantu yang Lebih Aman

Pelarut dan bahan pembantu, seperti agen pemisah atau bahan tambahan proses, sebaiknya dihindari apabila tidak diperlukan. Jika tetap digunakan, bahan tersebut harus dipilih yang lebih aman dan memiliki dampak lingkungan lebih rendah. Contohnya adalah penggunaan air atau etanol sebagai pelarut

yang relatif lebih aman dibandingkan pelarut organik tertentu yang bersifat toksik, mudah menguap, atau sulit terurai.

2.6 Efisiensi Energi

Proses kimia sebaiknya dirancang agar membutuhkan energi serendah mungkin. Penggunaan suhu tinggi, tekanan tinggi, atau waktu reaksi yang panjang dapat meningkatkan konsumsi energi dan biaya produksi. Dalam penelitian farmasi, efisiensi energi dapat dicapai melalui optimasi suhu, waktu reaksi, penggunaan metode *microwave-assisted synthesis*, ultrasonikasi, atau pendekatan lain yang mempercepat proses dengan kebutuhan energi lebih rendah.

2.7 Use of Renewable Feedstocks

Prinsip ini menekankan pentingnya menggunakan bahan baku dari sumber terbarukan, bukan dari sumber yang terbatas atau tidak dapat diperbarui. Bahan alam, biomassa, limbah pertanian, dan hasil samping industri pangan dapat menjadi sumber bahan baku yang lebih berkelanjutan. Dalam bidang farmasi, pemanfaatan bahan alam atau limbah organik sebagai sumber senyawa bioaktif dapat mendukung pengembangan produk yang ramah lingkungan dan bernilai tambah.

2.8 Reduce Derivatives

Pembentukan derivat, seperti proses proteksi dan deproteksi gugus fungsi, sebaiknya dikurangi karena sering membutuhkan reagen tambahan, pelarut, energi, dan menghasilkan limbah baru. Proses sintesis menjadi lebih sederhana, dengan mengurangi tahapan derivatisasi yang tidak perlu, efisien, hemat bahan, dan lebih ramah lingkungan.

2.9 Katalisis

Penggunaan katalis lebih dianjurkan dibandingkan penggunaan reagen stoikiometrik dalam jumlah besar. Katalis dapat mempercepat reaksi, meningkatkan selektivitas, dan mengurangi jumlah limbah yang terbentuk. Katalis membantu reaksi berlangsung lebih efisien dengan penggunaan bahan kimia yang lebih sedikit.

2.10 *Design for Degradation*

Produk kimia sebaiknya dirancang agar setelah digunakan dapat terurai menjadi senyawa yang tidak berbahaya bagi lingkungan. Prinsip ini penting untuk mencegah akumulasi bahan kimia persisten di tanah, air, maupun organisme hidup. Biodegradabilitas bahan aktif dalam bidang farmasi dan kosmetik, maupun eksipien perlu dipertimbangkan agar produk tidak menimbulkan pencemaran jangka panjang

2.11 *Real-time Analysis for Pollution Prevention*

Prinsip ini menekankan pentingnya pemantauan proses kimia secara langsung agar pembentukan bahan berbahaya atau limbah berlebih dapat dicegah sejak awal. Contohnya adalah pemantauan pH, suhu, tekanan, waktu reaksi, serta penggunaan instrumen analitik untuk memastikan proses berjalan sesuai kondisi optimal.

2.12 *Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention*

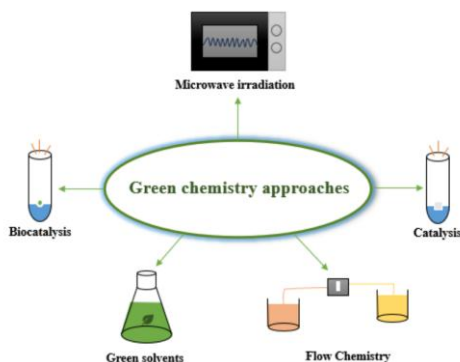
Prinsip terakhir berfokus pada pemilihan bahan kimia dan kondisi proses yang secara intrinsik lebih aman. Tujuannya adalah menurunkan risiko kecelakaan, seperti kebakaran, ledakan, tumpahan bahan kimia, atau paparan zat berbahaya.

Prinsip ini diterapkan melalui pemilihan bahan yang lebih aman, penyimpanan bahan kimia sesuai karakteristiknya, penggunaan alat pelindung diri, serta penerapan prosedur kerja yang benar.

Dua belas prinsip tersebut merupakan dasar penting dalam pengembangan proses kimia yang aman, efisien, dan berkelanjutan. Prinsip-prinsip ini sangat relevan dalam bidang farmasi, mulai dari kegiatan praktikum, sintesis senyawa obat, ekstraksi bahan alam, formulasi sediaan, hingga produksi skala industri.

Green chemistry pada bahan baku farmasi idealnya tidak berhenti pada hasil rendemen tinggi, tetapi mencakup: pemilihan rute sintesis yang ringkas, minim tahapan pemurnian, penggunaan katalis, kontrol kualitas berbasis *quality by design* (QbD), serta penilaian dampak proses secara lebih menyeluruh. Integrasi *green chemistry* dengan metrik proses dan pendekatan desain proses farmasi modern menjadi arah penting untuk meningkatkan keberlanjutan industri API (Sheldon, 2018; Tang *et al.*, 2005).

Penerapan *green chemistry* di bidang sintesis farmasi ditampilkan pada skema **Gambar 2.2** di bawah ini:



Gambar 2.2 Penerapan *green chemistry* pada sintesis farmasi (Stefanache *et al.*, 2025)

Beberapa prinsip langsung berkaitan dengan sintesis/ekstraksi bahan baku farmasi, yaitu: pencegahan limbah, ekonomi atom, pelarut dan bahan tambahan yang lebih aman, efisiensi energi, katalisis, serta desain untuk degradasi. Implementasi prinsip-prinsip ini biasanya menghasilkan proses yang lebih ringkas, menurunkan biaya pengolahan limbah, dan meningkatkan keselamatan kerja. Keberhasilan *green chemistry* secara kuantitatif, digunakan indikator, seperti E-faktor (massa limbah per massa produk), *process mass intensity* (PMI) (massa total input per massa produk), *atom economy* (proporsi atom reaktan yang masuk ke produk), dan *energy intensity* (konsumsi energi per massa produk).

Di bidang farmasi, PMI/E-faktor sangat penting karena sektor ini dikenal memiliki rasio limbah relatif tinggi akibat banyaknya tahap sintesis dan pemurnian. Oleh karena itu, evaluasi berbasis *green metrics* membantu membandingkan rute sintesis, memilih kondisi reaksi lebih efisien, dan memperkuat justifikasi proses “*green*” di level riset maupun skala pilot (Sheldon, 2018; Tang *et al.*, 2005).

Pemilihan pelarut merupakan titik kritis karena pelarut sering menjadi kontributor terbesar terhadap PMI. Penggunaan etanol–air, pelarut berbasis bio (*bio-based solvents*), atau alternatif pelarut yang lebih aman direkomendasikan untuk meningkatkan aspek keberlanjutan tanpa mengorbankan kinerja proses. Berbagai panduan seleksi pelarut modern (berbasis toksisitas, lingkungan, dan keselamatan proses) mendorong pemilihan pelarut yang lebih “*benign*” sejak tahap desain proses (Byrne *et al.*, 2016; Prat *et al.*, 2014).

Teknologi *microwave-assisted* sering diposisikan sebagai teknologi pendukung *green chemistry* karena mempercepat reaksi/ekstraksi (waktu proses lebih singkat), meningkatkan efisiensi energi melalui pemanasan volumetrik, memungkinkan penggunaan pelarut lebih sedikit (pada banyak kasus), memfasilitasi proses katalitik dan pelarut lebih ramah lingkungan.

Microwave Assisted Extraction (MAE) meningkatkan pelepasan senyawa target lewat pemanasan cepat dan peningkatan permeabilitas matriks, sehingga dapat meningkatkan rendemen dengan waktu jauh lebih singkat dibanding metode konvensional selaras dengan prinsip efisiensi energi dan pencegahan limbah (Chemat *et al.*, 2017; Picó, 2013).

BAB 3

INSTRUMENTASI *MICROWAVE*

3.1 Instrumentasi

Desain aplikator sangat penting dalam pemanasan *microwave* karena energi *microwave* ditransmisikan ke material melalui aplikator tersebut. Distribusi suhu dalam material yang dipanaskan dengan *microwave* secara alami terkait dengan distribusi medan listrik dalam aplikator. Selain itu, aplikator berfungsi untuk memusatkan gelombang *microwave* secara merata dan memilih rasio yang tepat antara medan listrik dan medan magnet untuk mengirradiasi sampel.

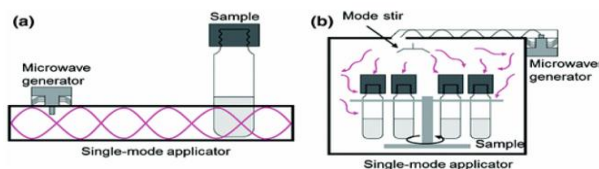
Aplikator dapat diklasifikasikan secara kasar menjadi dua jenis: aplikator tipe gelombang berjalan (*traveling wave type*) dan aplikator tipe gelombang berdiri (*standing wave type*). Pada aplikator tipe gelombang berjalan, medan listrik dan medan magnet merambat di ruang secara bersamaan dan pada posisi yang sama. Namun, *microwave* yang tidak diserap oleh sampel tidak digunakan, sehingga efisiensi iradiasi *microwave* sulit dicapai. Aplikator tipe gelombang berdiri membatasi *microwave* dalam kotak logam (*waveguide*) dan menghasilkan gelombang berdiri *microwave* yang kemudian diterapkan pada sampel. Gelombang berdiri ini muncul dari kombinasi refleksi dan interferensi, di mana gelombang yang dipantulkan menginterferensi secara konstruktif dengan gelombang datang. Kondisi penting untuk interferensi konstruktif ini adalah perubahan fase gelombang saat dipantulkan dari ujung tetap. Dalam kondisi ini, medium tampak bergetar dalam segmen atau wilayah tertentu, dan getaran ini terdiri dari gelombang berjalan.

Katalog peralatan sintesis kimia *microwave* sering menuliskan istilah aplikator *single-mode* (*mono-mode*) dan aplikator *multimode*. Aplikator *single-mode* memiliki rongga yang kecil dan kompak, di mana irradiasi *microwave* difokuskan langsung pada reaktor. Hal ini menghasilkan kepadatan medan *microwave* yang tinggi di lokasi tertentu, sehingga menghasilkan laju pemanasan yang sangat cepat. Namun, ukuran sampel yang dapat dimasukkan ke dalam aplikator ini terbatas. Di sisi lain, aplikator *multimode* memiliki rongga yang lebih besar tanpa batasan ukuran sampel, tetapi distribusi medan *microwave* di dalamnya cenderung kacau. Dalam reaktor *multimode* umum, gelombang dipantulkan dari dinding rongga, dan beberapa mode gelombang elektromagnetik berinteraksi dengan beban rongga. Ukuran rongga yang besar, memungkinkan instrumen ini dapat menampung banyak sampel, pemutar sampel, dan perangkat lainnya. Peningkatan keseragaman distribusi energi *microwave*, menggunakan pengaduk mode (*mode stirrer*) dan meja putar (*turntable*).

Aplikator *single-mode* dapat berupa tipe gelombang berjalan atau tipe gelombang berdiri. Namun, aplikator *multimode* hanya dapat berupa tipe gelombang berdiri. Perbedaan utama antara aplikator *single-mode* dan *multimode* dengan gelombang berdiri adalah bahwa aplikator *single-mode* hanya memiliki satu jenis mode, sedangkan aplikator *multimode* memiliki beberapa jenis mode *microwave*.

Beberapa penelitian sering keliru menyamakan aplikator tipe gelombang berdiri hanya dengan aplikator *single-mode*. Secara umum, aplikator *microwave* yang umum digunakan termasuk waveguide, aplikator gelombang berjalan, rongga *single-mode*, dan rongga *multimode*. Untuk pemrosesan

material, aplikator resonansi seperti *single-mode* dan multimode paling umum digunakan karena kekuatan medannya yang tinggi. Pemilihan jenis aplikator dalam sistem pemrosesan *microwave* sering bergantung pada material yang akan diproses (**Gambar 3.1**) (Horikoshi *et al.*, 2024).

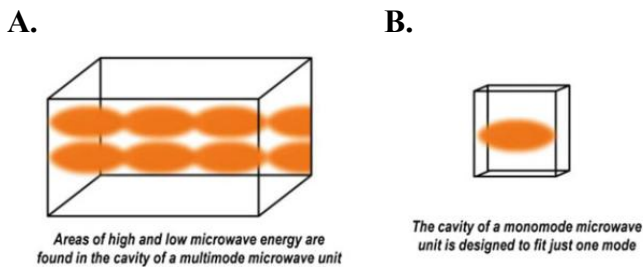


Gambar 3. 1 Jenis aplikator single-mode (A) dan multimode (B)
(Horikoshi *et al.*, 2024).

Reaktor gelombang mikro terbagi menjadi dua jenis utama: reaktor *multi-mode* dan *mono-mode*. Reaktor *mono-mode* menawarkan efisiensi tinggi dalam mengarahkan energi gelombang mikro ke sampel. Reaktor ini memungkinkan pengendalian pemanasan yang presisi, termasuk pengaturan waktu dan tingkat daya. Selain itu, sifat termal sampel misalnya makanan dapat dikarakterisasi dengan lebih akurat, seperti menentukan suhu optimal untuk aplikasi tertentu. Proses peningkatan suhu selama pemanasan dalam reaktor mono-mode sangat dipengaruhi oleh sifat dielektrik makanan tersebut. Reaktor monomode dirancang untuk memantulkan radiasi hanya pada satu wadah reaksi, sementara reaktor multimode mampu menampung beberapa wadah sekaligus, meskipun tidak selalu diperlukan (Horikoshi *et al.*, 2024).

Reaktor *multi-mode*, seperti oven *microwave* rumah tangga, dirancang untuk memanaskan volume makanan yang besar. Namun, efisiensi energi pemanasannya cenderung rendah, dengan pemantauan suhu yang kurang akurat akibat

multi-refleksi energi gelombang mikro dalam rongga pemanas, yang menghasilkan distribusi pemanasan yang tidak merata. *Microwave* domestik adalah contoh dari kategori ini. Ketika gelombang mikro masuk ke dalam rongga (ruang pemanas), gelombang mikro tersebut akan bergerak dan memantul ke dinding, menghasilkan kantong (disebut *mode*) energi tinggi dan energi rendah seiring penguatan gelombang atau membatalkan satu sama lain. Akibatnya medan gelombang mikro di dalam rongga tidak seragam. Terjadi titik panas dan titik dingin, masing-masing sesuai dengan kantong energi tinggi dan rendah. Inilah sebabnya mengapa oven *microwave* rumah tangga sering kali dilengkapi meja putar. Meja putar memungkinkan pergerakan makanan (atau wadah reaksi) di sekitar rongga dan menyamakan energi gelombang mikro yang terpapar pada sampel. Sejumlah bejana reaksi dapat dipanaskan secara bersamaan dengan memuatnya ke meja putar (Hoogenboom *et al.*, 2016).



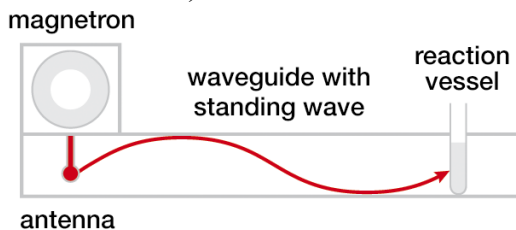
Gambar 3. 2 Perbedaan multimode (A) dan monomode (B) (Hoogenboom *et al.*, 2016).

Dengan kemampuan untuk memanaskan secara efisien, tepat, dan aman, oven gelombang mikro laboratorium bermanfaat untuk proses sintesis kimia, pengolahan material,

dan pengujian produk konsumtif. Dalam sub bab ini diuraikan tentang spektrum gelombang mikro pada oven, kemudian juga dibahas tentang aspek fisika yang meliputi penyerapan gelombang mikro oleh materi, relaksasi dielektrik air, kedalaman penetrasi gelombang elektromagnetik dalam materi.

3.2 Monomode

Reaktor monomode memiliki rongga kecil yang dirancang secara kompak, di mana radiasi gelombang mikro difokuskan langsung ke satu wadah reaksi tunggal yang berisi campuran reaksi (**Gambar 3.3**). Fokus ini menghasilkan kepadatan medan gelombang mikro yang tinggi, memungkinkan pemanasan berlangsung dengan sangat cepat. Reaktor monomode umumnya memiliki kapasitas maksimum hingga 20 mL, menjadikannya sangat cocok untuk optimasi reaksi kimia dalam skala kecil. Beberapa model dilengkapi dengan fitur tambahan seperti kamera untuk pemantauan visual proses reaksi secara real-time, serta unit autosampler yang memungkinkan pengoperasian otomatis selama semalam. Hal ini membuat reaktor monomode ideal untuk lingkungan multi-pengguna dengan alur kerja yang efisien (Anton Paar, 2025).



Gambar 3.3 Cara kerja gelombang mikro jenis monomode (Anton Paar, 2025).

Analisis teoretis dapat dilakukan untuk menggambarkan respons *microwave* dalam aplikator *microwave*, dimana ukuran aplikator single-mode kira-kira sepanjang satu gelombang dan untuk mempertahankan mode resonansi, rongga ini memerlukan sumber *microwave* dengan variasi frekuensi output yang kecil. Medan elektromagnetik dapat ditentukan menggunakan teknik analitik atau numerik, sehingga area dengan medan elektromagnetik tinggi dan rendah dapat diketahui. Aplikator single-mode memiliki distribusi medan elektromagnetik yang tidak seragam tetapi dapat diprediksi. Umumnya, rongga single-mode memiliki satu area panas di mana kekuatan medan *microwave* tinggi. Masalah utama aplikator single-mode adalah keterbatasan ukuran sampel yang dapat digunakan.

Fitur lain dari aplikator single-mode tipe gelombang berdiri adalah kemampuan untuk menggeser distribusi medan listrik atau medan magnet dalam aplikator. Ini dapat dicapai dengan memasang plunger pendek setelah iris dan aplikator. Fase medan listrik dan medan magnet bergeser setiap kali *microwave* yang merambat dipantulkan oleh pelat logam plunger pendek. Medan listrik dipantulkan dari posisi tengah plunger, sedangkan medan magnet dipantulkan dari posisi tepi plunger. Oleh karena itu, hubungan antara fase medan listrik dan medan magnet dalam aplikator single-mode tipe gelombang berdiri bergeser sebesar seperempat panjang gelombang. Akibatnya, medan magnet akan memiliki intensitas terkecil di lokasi di mana medan listrik memiliki intensitas maksimal, dan sebaliknya.

3.3 Multimode

Aplikator jenis ini umum digunakan dalam oven *microwave* domestik dan sering digunakan dalam kimia *microwave* dan pemrosesan material. Aplikator multimode adalah kotak logam dengan ukuran lebih besar dari panjang gelombang radiasi *microwave*. Keuntungan utama aplikator multimode adalah kemampuannya untuk menampung reaktor yang relatif besar dalam berbagai bentuk. Berbeda dengan desain aplikator single-mode yang didasarkan pada solusi persamaan medan elektromagnetik untuk geometri aplikator tertentu, desain aplikator multimode sering didasarkan pada trial and error, pengalaman, dan intuisi. Seiring dengan peningkatan ukuran rongga *microwave*, jumlah mode resonansi yang mungkin juga meningkat. Oleh karena itu, aplikator multimode selalu jauh lebih besar dari panjang gelombang radiasi *microwave*.

Kehadiran mode yang berbeda dalam rongga persegi panjang menghasilkan beberapa area panas (medan listrik tinggi) pada rongga *microwave*. Fluktuasi lokal dalam medan elektromagnetik menyebabkan pemanasan lokal yang berlebihan. Beberapa teknik telah digunakan untuk meningkatkan keseragaman medan dan mengurangi efek area panas ini. Keseragaman medan *microwave* dapat ditingkatkan dengan memperbesar ukuran rongga karena jumlah mode dalam aplikator multimode meningkat pesat seiring dengan peningkatan dimensi rongga, dan pola pemanasan yang terkait dengan mode resonansi yang berbeda mulai tumpang tindih. Aturan praktis untuk mencapai keseragaman dalam aplikator adalah dimensi terpanjang harus 100 kali lebih besar dari panjang gelombang frekuensi *microwave* yang digunakan.

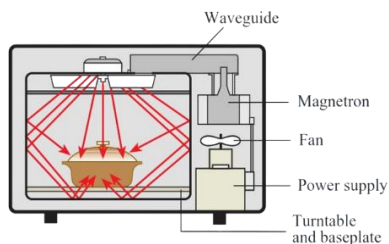
Namun, pada frekuensi *microwave* umum 2,45 GHz (panjang gelombang = 12,24 cm), dimensi terbesar akan melebihi 1224 cm, yang tidak praktis untuk laboratorium rata-rata (Horikoshi *et al.*, 2024).

Distribusi medan listrik dalam aplikator multimode 30 cm³ pada frekuensi 2,45 GHz relatif kuat, menghasilkan distribusi energi *microwave* yang terfokus dan panas yang dihasilkan dalam sampel. Di sisi lain, pada frekuensi 5,80 GHz, distribusinya menjadi lebih tersebar. Oleh karena itu, keseragaman medan yang lebih besar dapat dicapai dengan beroperasi pada frekuensi yang lebih tinggi. Namun, frekuensi 2,45 GHz dapat menembus lebih dalam ke dalam sampel untuk menghasilkan pemanasan volumetrik yang lebih baik. Masalah ini diatasi dengan cara pengaduk mode (mode stirrer) dan meja putar (turntable) digunakan dalam aplikator multimode. Lokasi sampel harus berada pada jarak setidaknya satu panjang gelombang dari dinding aplikator (Horikoshi *et al.*, 2024).

Ukuran aplikator multimode menentukan volume sampel. Misalnya, ketika memanaskan 200 mL air dengan *microwave*, hanya sekitar 60% *microwave* yang digunakan untuk pemanasan. Namun, ketika memanaskan 1000 mL air, hampir 80% *microwave* digunakan. Oleh karena itu, pemanasan 1000 mL air lebih efisien daripada 200 mL air. Namun, dari sudut pandang keseragaman pemanasan, pemanasan 200 mL air lebih seragam daripada 1000 mL air karena kedalaman penetrasi dan hubungannya dengan ukuran dan dimensi sampel (Horikoshi *et al.*, 2024). Oleh karena itu, pilihan harus dibuat antara keseragaman pemanasan (aplikator besar) dan efisiensi pemanasan tinggi (aplikator kecil), tergantung pada ukuran aplikator multimode.

Gelombang mikro untuk keperluan aplikatif, dapat dihasilkan menggunakan oven *microwave*, yang ditampilkan pada **Gambar 3.4**. Oven *microwave* pertama kali diperkenalkan pada tahun 1955 dan penerapan teknologi gelombang mikro pada bidang kimia mulai dilakukan pada akhir tahun 1980-an.

Pada oven *microwave*, gelombang mikro dihasilkan dalam magnetron yang disalurkan melalui *waveguide* ke dalam ruang pemanasan. Ruang yang berbentuk kubus ini memiliki dinding logam dan berfungsi sebagai sangkar Faraday. Pintu depan, terbuat dari kaca, dan rongga bola lampu ditutupup oleh kisi-kisi logam. Lubang-lubang pada kisi-kisi tersebut lebih kecil dibandingkan dengan panjang gelombang gelombang mikro, sehingga kisi berfungsi seperti lempengan logam (Patil *et al.*, 2022).



Gambar 3.4 Cara kerja gelombang mikro pada oven konvensional (Patil *et al.*, 2022).

Pada umumnya bahan yang dipanaskan dalam oven *microwave* untuk makanan diletakkan di atas lempeng yang berputar di ruang pemanas, tetapi beberapa oven *microwave* dirancang dengan menyertakan reflektor berputar, yang berfungsi sebagai pengaduk. Model yang lebih mahal juga menyertakan termometer dan fasilitas tambahan seperti pemanggang.

Interaksi gelombang mikro dengan logam. Gelombang mikro yang mengenai dinding logam oven berperilaku menyerupai cahaya tampak yang mengenai cermin. Gelombang mikro diserap dengan sangat efektif karena medan listrik gelombang berinteraksi sangat kuat dengan elektron bebas dalam logam. Dalam model sederhana, perilaku elektron digambarkan sebagai osilasi terakselerasi yang diredam. Elektron tereksitasi ini akan memancarkan kembali gelombang elektromagnetik pada frekuensi (ω) dan fase yang sama sehingga gelombang mikro dipantulkan dengan sempurna. Secara makroskopis, perilaku ini dijelaskan oleh tetapan dielektrik kompleks $\epsilon(\omega)$, yang nilainya merupakan kuadrat indeks bias (n) kompleks ditunjukkan pada **persamaan 1** (Horikoshi *et al.*, 2024).

$$(\epsilon_1 + i\epsilon_2 = (n_1 + i n_2)^2) \dots \dots \dots \text{(persamaan 1)}$$

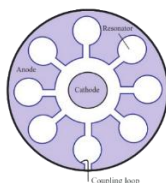
Banyak logam mempunyai indeks bias yang menghasilkan reflektifitas mendekati 100% pada frekuensi rendah. Kedalaman penetrasi gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang λ ditunjukkan pada **persamaan 2** (Horikoshi *et al.*, 2024),

$$\delta = \lambda/4 \pi n_2 \dots \dots \dots \text{(persamaan 2)}$$

δ adalah kedalaman penetrasi, λ adalah Panjang gelombang, n adalah indeks bias. Misalnya, untuk gelombang mikro dengan paparan $\lambda = 12,2$ cm pada aluminium mempunyai $\delta \approx 1,2$ μm . Dalam hal ini δ adalah kedalaman peredaman arus bolak-balik dengan frekuensi ω pada logam, yang mirip dengan kedalaman kulit.

Magnetron. Sebagian besar oven gelombang mikro menggunakan magnetron. Pertama kali ditemukan pada tahun 1921 dan meningkat pesat sekitar tahun 1940, magnetron

memungkinkan pembangkitan gelombang mikro secara kontinu atau berdenyut dengan daya hingga megawatt dan frekuensi antara 1 dan 40 GHz. Efisiensi yang dihasilkan sekitar 80% dan masa pakai sekitar 5000 jam. Katoda silinder dalam magnetron berada di pusat sumbu, beberapa milimeter dari anoda yang melingkar berupa rongga (**Gambar 3.5**) (Patil *et al.*, 2022).



Gambar 3.5 Diagram skema magnetron (Patil *et al.*, 2022).

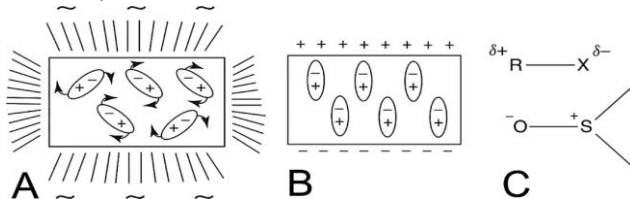
Di dalam anoda terdapat sejumlah rongga yang dirancang untuk beresonansi pada 2,45 GHz. Di antara elektroda dan medan magnet yang sejajar dengan sumbu diberikan tegangan beberapa kV sehingga medan listrik dan medan magnet saling tegak lurus. Elektron yang keluar dari katode pada awalnya berakselerasi secara radial, tetapi kemudian elektron mulai mengikuti jalur sikloidal karena adanya medan magnet. Jika medan magnet cukup kuat, elektron tidak dapat mencapai anoda tetapi membentuk muatan yang berputar. Rongga resonansi anoda berinteraksi dengan elektron sehingga mempercepat atau memperlambat gerakannya. Pada akhirnya, hal ini menyebabkan kumpulan elektron yang bergerak di sekitar katode pada frekuensi gelombang mikro, menimbulkan resonansi osilasi yang kontinyu. Sebagian daya gelombang mikro ditarik oleh *coupling loop*. Magnetron dalam oven gelombang mikro rumah tangga memancarkan gelombang mikro pada 2,45 GHz, dengan lebar pita hanya beberapa MHz. Pancaran gelombang mikro ini

dapat diulang setiap kali magnetron dijalankan, hingga ± 10 MHz.

Komponen *waveguide* berfungsi menghubungkan magnetron dengan ruang pemanasan. *Waveguide* yang membawa gelombang mikro dari magnetron ke ruang pemanas umumnya berupa tabung logam dengan penampang persegi panjang. Efek kondisi batas tabung menyebabkan distribusi medan listrik dan magnet yang arahnya masing-masing tegak lurus terhadap sumbu, menyerupai gelombang tegak yang mirip dengan gelombang lurus pada senar gitar (satu dimensi). Akibatnya, terdapat panjang gelombang maksimum, λ_{\max} , yang dapat ditransfer oleh *waveguide*. Untuk arah tertentu yang tegak lurus terhadap sumbu, ukuran tabung bagian dalam hanya sebesar $\lambda_{\max}/2$. *Waveguide* yang diisi dengan udara yang bekerja pada 2,45 GHz ($\lambda = 12,2$ cm) harus memiliki satu dimensi bagian dalam yang lebih besar dari 6,1 cm. Umumnya, *waveguide* memiliki ukuran yang lebih kecil dalam arah tegak lurus. Pengisian *waveguide* dengan materi dielektrik menggeser batas frekuensi dan panjang gelombang. Mengingat hanya satu dimensi dalam yang lebih besar daripada panjang batas, gelombang mikro yang meninggalkan *waveguide* akan terpolarisasi. Saat gelombang dipantulkan di ruang pemanas, tingkat polarisasi menurun. Ketika *microwave* dipasangkan dengan ruang pemanas, secara efektif gelombang mikro dipantulkan oleh dinding logam. Gelombang-gelombang beresonansi dalam ruang dan membentuk gelombang tegak. Anggapan tentang gelombang tegak ini disederhanakan berdasarkan fakta bahwa panjang gelombang *microwave* kira-kira sama dengan dimensi linier ruang pemanas.

Oven gelombang mikro yang ideal memanaskan bahan secara merata, tetapi node dan antinode gelombang tegak dapat menyebabkan bahan menjadi panas di beberapa bagian namun tetap dingin di bagian lain. Homogenitas distribusi medan dapat diperkirakan secara teoritis dari jumlah pola radiasi yang dapat distimulasi dalam rentang frekuensi sempit yang mendekati frekuensi magnetron atau ditentukan secara eksperimental.

Oven *microwave* mengandung struktur pola horizontal yang akan menyebabkan pemanasan bahan tidak merata sehingga diperlukan lempeng yang berputar; putaran akan menggerakkan bahan masuk dan keluar dari titik panas. Beberapa oven memiliki pengaduk (*stirrer mode*), yaitu pemantul (reflector) berputar di bagian atas untuk mendapatkan distribusi medan yang lebih homogen. Perubahan geometris struktur dinding oven dapat memperbaiki distribusi panas. Gelombang mikro langsung berinteraksi dengan molekul yang ada dalam campuran reaksi, menyebabkan kenaikan suhu yang cepat, karena proses ini tidak bergantung pada konduktivitas termal dari bahan wadah. Hasilnya adalah pemanasan super cepat secara lokal dari segala sesuatu yang akan bereaksi baik melalui rotasi dipol atau konduksi ionik (Priezel and Lopez-Sanchez, 2019).



Gambar 3.6 Rotasi molekul akibat radiasi *microwave* (A), Orientasi molekul dipol terhadap *microwave* non termal (B), Interaksi dipol-dipol dari dimetil sulfoksida (C) (Priezel and Lopez-Sanchez, 2019).

Saat menggunakan reaktor *microwave*, ada dua efek utama yang terjadi, yaitu: (i) efek termal yang berhubungan dengan pemanasan dielektrik akibat polarisasi dipolar, yang diikuti oleh fenomena termal sekunder, seperti: konduksi, konveksi, atau radiasi; (ii) efek *microwave* non termal spesifik, yang berkaitan dengan interaksi seperti dipol-dipol antara muatan medan listrik dan momen dipol molekul polar. Energi yang dihasilkan setelah stabilisasi bersifat elektrostatik dan serupa dengan penyelarasan muatan terhadap aliran arus Listrik, atau interaksi dua dipol akibat adanya pelarut polar (**Gambar 3.6**).

Studi mengenai kondensasi Knoevenagel antara senyawa karbonil dan senyawa metilena aktif, seperti asam malonat, menggunakan tetrabutylamonium bromida, kalium karbonat dalam air, membentuk asam tak jenuh dengan hasil yang sangat baik dan kemurnian di bawah iradiasi *microwave* juga telah melaporkan sintesis asam ferulat menggunakan iradiasi gelombang mikro dari *microwave* oven dengan katalis berbeda, yaitu morfolin dan amonium asetat. Iradiasi gelombang mikro lebih hemat waktu dibandingkan metode pemanasan konvensional karena lebih cepat menghantarkan panas dan mempersingkat waktu reaksi (Horikoshi *et al.*, 2024).

3.4 Aspek Fisika Pemanasan oleh Gelombang Mikro

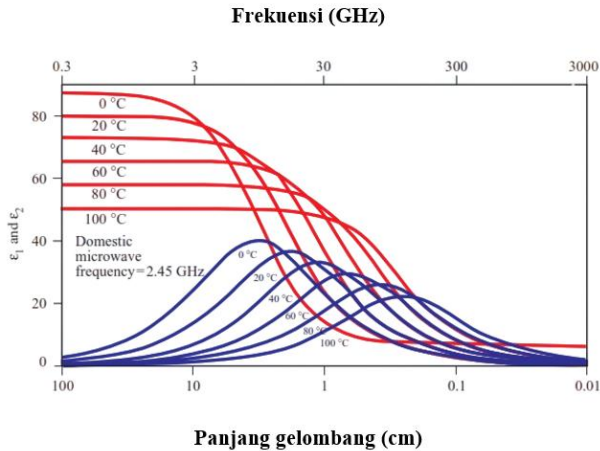
Gelombang elektromagnetik dapat diserap oleh materi dengan berbagai cara, bergantung pada panjang gelombang dan wujud materi (gas, cair, padat). Atom dan molekul biasanya menyerap sinar ultraviolet (UV) melalui eksitasi elektron, sedangkan interaksi dengan inframerah didominasi oleh getaran dan/atau rotasi molekul. Rotasi bebas tanpa gangguan tidak dapat terjadi dalam air karena interaksi dengan molekul

tetangga, tetapi dalam zat-zat padat dan cair dapat menyerap gelombang mikro melalui polarisasi yang ditimbulkan oleh medan listrik eksternal yang berosilasi. Lolekul air yang dipolar secara listrik menyerap sebagian besar energi gelombang mikro di dalam oven microwave. Saat berada di dalam medan listrik frekuensi rendah, molekul dipol dengan mudah mengikuti perubahan arah medan dan orientasinya berubah fase mengikuti arah medan. Pada frekuensi yang lebih tinggi, inersia dan interaksinya dengan molekul tetangga membuat perubahan orientasi menjadi lebih sulit dan dipol tertinggal dari fase medan. Pada frekuensi yang sangat tinggi (1–10 THz), molekul tidak dapat lagi merespons medan listrik. Pada frekuensi GHz oven *microwave*, jeda fase antara molekul dipol dengan medan listrik menyerap daya dari medan, yang dikenal sebagai *dielectric loss* akibat relaksasi dipol.

Secara kuantitatif, daya *microwave* rata-rata yang diserap oleh suatu dielektrik dapat dilihat pada **persamaan 4** (Horikoshi *et al.*, 2024),

$$P = \omega \varepsilon_0 \varepsilon_2 E_{eff}^2 V \dots\dots\dots \text{(persamaan 4)}$$

V adalah volume dielektrik dan E_{eff}^2 adalah kuat medan listrik rata-rata dalam volume V. ε_2 adalah imajiner konstanta dielektrik $\varepsilon = \varepsilon_1 + i\varepsilon_2$. Untuk air cair murni, perubahan $\varepsilon_1(\omega)$ dan $\varepsilon_2(\omega)$ ditampilkan secara skematis pada **Gambar 3.7** untuk berbagai suhu (Vollmer, 2004).



Gambar 3.7 Tetapan dielektrik microwave pada suhu antara 0 °C sampai 100 °C (Vollmer, 2004).

Kurva pada Gambar 3.7 dapat dianggap khas untuk sebagian besar jenis bahan yang mengandung air; tampak bahwa ϵ_1 dan ϵ_2 sangat bergantung pada suhu. Misalnya suhu 20 °C, ϵ_1 dimulai dari nilai statis sekitar 80, kemudian menurun dalam rentang frekuensi (GHz) tertentu dan akhirnya mencapai nilai sekitar 1,78 pada frekuensi optik, yang akan memberikan indeks bias air $n \approx 1,33$. Pada saat yang sama, ϵ_2 menunjukkan nilai maksimum sekitar 20 GHz. Pada peningkatan suhu, kedua fungsi tersebut turun nilainya dan bergeser ke frekuensi yang lebih tinggi. Oleh karena itu, kenaikan suhu suatu bahan yang dipanaskan bergantung pada suhu awalnya.

Oven *microwave* untuk makanan umumnya memanaskan bahan dari suhu kamar ke 100°C. Penggunaan frekuensi antara 10 dan 100 GHz akan menghasilkan daya penyerapan optimum.

Pada kenyataannya, kondisi fisik yang berbeda akan menjadi pertimbangan untuk menentukan frekuensi yang dipilih.

Frekuensi yang di dalam oven *microwave* dapat menggunakan perhitungan nilai imajiner indeks bias dan koefisien penyerapan α air, yang berhubungan dengan kedalaman penetrasi (δ) gelombang elektromagnetik dengan $\alpha = 1/\delta$. Air menunjukkan peningkatan yang sangat nyata dalam koefisien penyerapan pada frekuensi yang meluas ke wilayah IR. Hal ini bahkan dapat menyebabkan $\alpha > 10^3 \text{cm}^{-1}$, yang sesuai dengan kedalaman penetrasi δ kurang dari 10 μm . Eksitasi vibrasi di daerah IR dan eksitasi elektronik di daerah UV, terdapat nilai minimum $\alpha \leq 10^{-3} \text{cm}^{-1}$ dalam cahaya tampak, yang mengarah ke δ jauh di atas 10 m untuk air jernih (Horikoshi *et al.*, 2024).

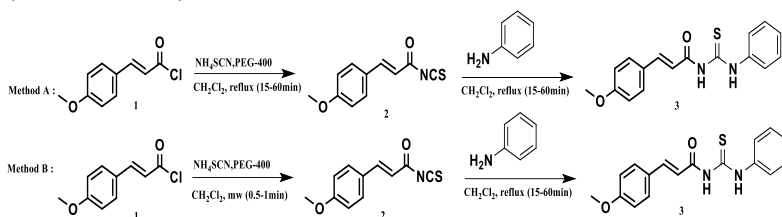
Oven *microwave* menggunakan frekuensi sekitar 2,45 GHz, bukan frekuensi 20 hingga 1000 GHz, α meningkat dengan cepat sehingga kedalaman penetrasi $\delta = 1/\alpha$ menurun dengan cepat. Bahan dalam oven *microwave* memiliki dimensi sekitar cm, sehingga kedalaman penetrasi berada dalam kisaran ini. Penggunaan frekuensi 20 GHz, mengakibatkan kedalaman penetrasi akan jauh lebih kecil, sehingga energi akan diserap dalam lapisan permukaan bahan yang tipis (misalnya memanggang makanan), sedangkan bagian dalamnya akan tetap dingin. Jika digunakan frekuensi yang lebih rendah, penyerapan gelombang mikro akan menimbulkan pemanasan di semua bagian dalam bahan.

BAB 4

REAKSI KIMIA DENGAN METODE IRADIASI GELOMBANG MIKRO

4.1 Substitusi Nukleofilik

Sintesis senyawa turunan *p*-metoksisinamoil tiourea (ST-1) dari material awal *p*-metoksisinamoil klorida menjadi turunan tiourea berdasarkan prinsip reaksi substitusi nukleofilik dilanjutkan dengan adisi nukleofilik. Reaksi sintesis dilakukan dengan membandingkan dua metode pemanasan, dengan metode konvensional (A) dan berbantuan microwave (B). (**Gambar 4.1**).

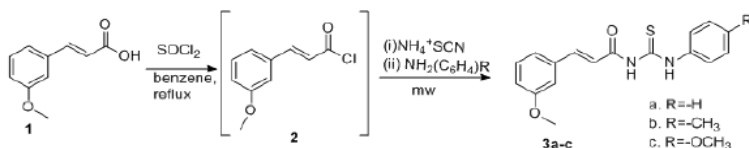


Gambar 4.1 Perbandingan reaksi sintesis turunan *p*-metoksisinamoil tiourea dengan metode konvensional (metode A) dan berbantuan microwave (metode B) (Ekowati *et al.*, 2013).

Hasil orientasi awal reaksi sintesis ST-1, membandingkan metode konvensional (metode A) dan iradiasi gelombang mikro (metode B) menunjukkan hasil yang sangat berbeda, seperti tampak pada **Gambar 4.2**.

Sintesis senyawa turunan asil tiourea ini dimulai dengan tahap hidrolisis ester senyawa etil *p*-metoksisinamat (1) menggunakan basa KOH dalam pelarut etanol dengan bantuan radiasi gelombang mikro untuk menghasilkan asam *p*-metoksisinamat (2). Selanjutnya, gugus hidroksil pada senyawa 2 diubah menjadi gugus pergi yang lebih baik melalui reaksi klorinasi menggunakan tionil klorida (SOCl_2) dalam kondisi *reflux* sehingga terbentuk *p*-metoksisinamoil klorida (3). Senyawa klorida asam yang reaktif ini kemudian diderivatisasi menjadi *p*-metoksisinamoil isotiosianat (4) melalui reaksi substitusi nukleofilik asil dengan amonium tiosianat (NH_4SCN), di mana penggunaan PEG-400 sangat krusial sebagai katalis transfer fase untuk menjembatani perbedaan kelarutan antara garam tiosianat dan reaktan organik dalam pelarut diklorometana. Rangkaian proses ini diakhiri dengan adisi nukleofilik dari berbagai variasi amina tersubstitusi (3a-c) pada atom karbon isotiosianat untuk membentuk produk akhir berupa turunan asil tiourea yang ditargetkan. Tahapan reaksi dengan iradiasi gelombang mikro tersebut didapatkan senyawa hasil sintesis sebesar 65-78%.

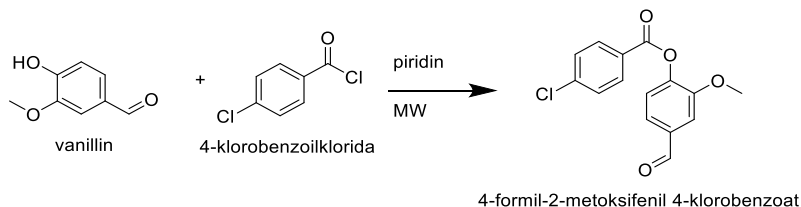
Sintesis senyawa turunan *m*-metoksisinamoil tiourea dari material awal asam *m*-metoksisinamat berdasarkan metode substitusi nukleofilik pada gugus asil, dilanjutkan dengan adisi nukleofilik (**Gambar 4.4.**)



Gambar 4.4 Sintesis turunan *m*-metoksisinamoil tiourea (Ekowati *et al.*, 2019).

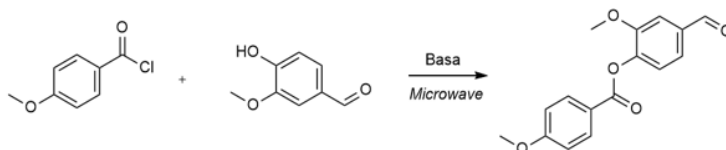
Sintesis turunan *m*-metoksisimaoil tiourea terdiri dari dua tahap reaksi, tahap pertama adalah mereaksikan bahan awal yaitu asam *m*-metoksisinamat (1) dengan tionil klorida untuk mendapatkan asil halida (2), bentuk reaktif dari asam *m*-metoksisinamat. Tahap kedua, dilanjutkan dengan mereaksikan senyawa (2) dengan ammonium tiosianat, dan dilanjutkan penambahan anilinya tersubstitusi. Reaksi tahap dua merupakan reaksi adisi nukleofilik dengan prinsip *one pot reaction* dan memanfaatkan iradiasi gelombang mikro.

Sulistyowaty *et al.* (2023) melakukan sintesis 4-formil-2-metoksifenil-4-klorobenzoat dari material awal vanillin dan *p*-klorobenzoil klorida berdasarkan prinsip reaksi substitusi asil nukleofilik. Senyawa ini didesain sebagai calon senyawa yang berpotensi sebagai COX-2 inhibitor. Prediksi aktivitas secara komputasi doking terhadap enzim COX-2. Sintesis senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-klorobenzoat dilakukan dengan iradiasi gelombang mikro oven *microwave* pada daya 120, 200 dan 400W dan randemen berturut-turut: 89,09%, 72,78%, dan 34,49% (**Gambar 4.5**). Dari penelitian ini tampak bahwa kekuatan daya memberi pengaruh pada prosentase hasil reaksi. Daya yang terlalu tinggi berpotensi menyebabkan kerusakan senyawa hasil sintesis.



Gambar 4.5 Sintesis 4-formil-2-metoksifenil-4-klorobenzoat (Sulistyowaty *et al.*, 2023).

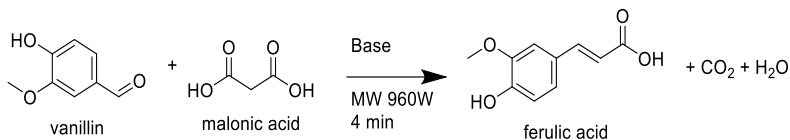
Ekowati *et al.* (2024) melaporkan sintesis senyawa 4-formil-2-metoksifenil 4-metoksibenzoat menggunakan reaksi asilasi nukleofilik menggunakan alat *microwave* reaktor. Alat ini memungkinkan dilakukan pengaturan daya, suhu dan kecepatan pengadukan pada reaksi kimia. Reaksi ini menggunakan vanillin sebagai nukleofil dan *p*-metoksibenzoil klorida sebagai asil halida. Gugus OH-fenolik dari vanillin menyerang C karbonil dari *p*-metoksibenzoil klorida membentuk intermediet. Atom Cl akan lepas karena merupakan gugus pergi yang baik, sehingga terbentuk senyawa 4-formil-2-metoksifenil-4-metoksibenzoat. Reaksi ini menggunakan katalis piridin dan gelombang *microwave* dengan daya 200 Watt dan diperoleh hasil 81%.



Gambar 4.6 Sintesis 4-formil-2-metoksifenil-4-metoksibenzoat (Ekowati *et al.*, 2024).

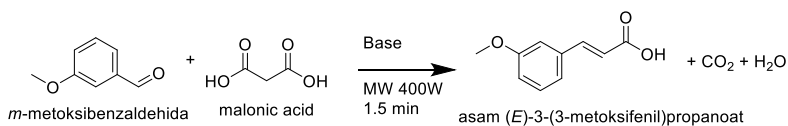
4.2 Kondensasi Knoevenagel

Ekowati *et al.* (2016) dan Marentek *et al.* (2022) melaporkan sintesis asam ferulat menggunakan iradiasi gelombang mikro dari oven *microwave* dengan katalis berbeda, yaitu morfolin, piridin dan amonium asetat. Material awal yang digunakan adalah vanillin dan asam malonat pada daya 960W selama 4 menit (**Gambar 4.7**). Prinsip reaksinya adalah kondensasi Knoevenagel yang ditandai dengan lepasnya molekul kecil H₂O dan CO₂. Iradiasi gelombang mikro lebih hemat waktu dibandingkan metode pemanasan konvensional yang membutuhkan waktu 5 jam, karena lebih cepat menghantarkan panas.



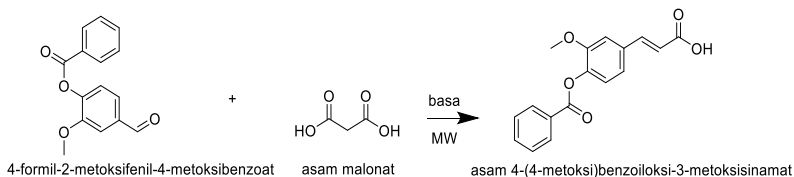
Gambar 4. 7 Sintesis asam ferulat
(Ekowati *et al.*, 2016; Marentek *et al.*, 2022).

Ekowati *et al.* (2023) melaporkan sintesis senyawa asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)propanoat (3MPCA) yang diperoleh melalui reaksi Knoevenagel antara 3-metoksibenzaldehida dengan asam malonat menggunakan iradiasi gelombang mikro pada daya 400W dengan prosentase hasil 3MPCA sebesar 89% (**Gambar 4.8**).



Gambar 4. 8 Sintesis asam (*E*)-3-(3-metoksifenil)propanoat
(Ekowati *et al.*, 2023).

Ekowati *et al.* (2024) melaporkan sintesis asam 4-(4-metoksi)benzoiloksi-3-metoksisinamat menggunakan reaksi kondensasi Knoevenagel-Doebner *modification*. Reaksi berbantuan gelombang mikro antara asam malonat dan 4-formil-2-metoksifenil-4-metoksisinamat dengan katalis basa kombinasi piridin-morfolin. Daya reaksi yang digunakan 800 W, suhu 80C dan kecepatan reaksi 400-800 rpm hasilnya 51-54%.

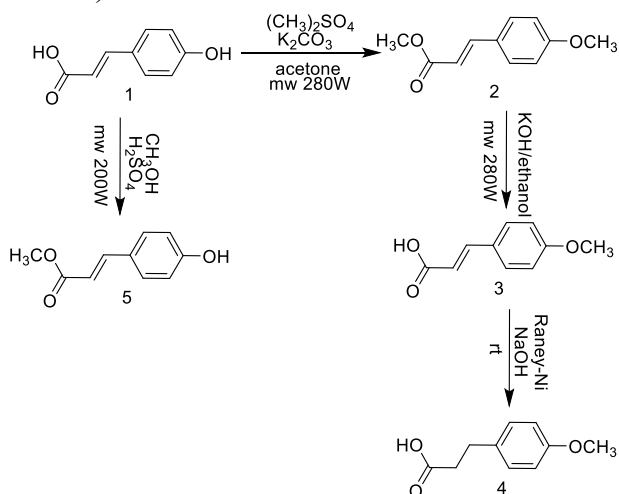


Gambar 4.9 Sintesis asam 4-(4-metoksi)benzoiloksi-3-metoksisinamat
(Ekowati *et al.*, 2024).

Berdasarkan prinsip reaksi yang sama dihasilkan beberapa analog asam ferulat dengan berbagai substituen pada inti aromatis.

4.3 Alkilasi

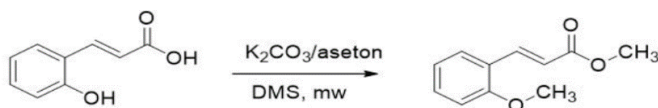
Ekowati *et al.* (2019) juga melaporkan penggunaan iradiasi *microwave* oven untuk sintesis turunan baru asam *p*-kumarat melalui reaksi metilasi gugus fenolik dan gugus karboksilat asam *p*-kumarat (1) dengan pereaksi dimetil sulfat menghasilkan senyawa (2). Reaksi pembentukan ester metil kumarat (5), juga dilakukan berbantuan gelombang mikro pada daya 200W berdasarkan prinsip reaksi esterifikasi Fisher (Gambar 4.10).



Gambar 4. 10 Sintesis alkil *p*-kumarat (Ekowati *et al.*, 2019).

Yaqin *et al.* (2021) memanfaatkan iradiasi gelombang mikro pada reaksi metilasi asam *orto*-metoksisinamat sebagai anti platelet, pada tiga daya yaitu 120, 280 dan 400W. Hasil

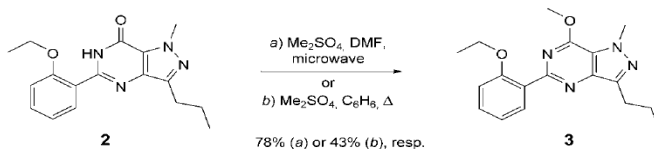
penelitian menunjukkan bahwa kesempurnaan reaksi semakin cepat dengan bertambahnya daya *microwave*. Prosentase hasil diperoleh 72%, semakin tinggi daya yang digunakan pada reaksi metilasi asam *o*-hidroksisinat, maka semakin cepat waktu yang dibutuhkan untuk kesempurnaan reaksi (**Gambar 4.11**).



Gambar 4.11 Reaksi metilasi asam *o*-hidroksisinat dengan pereaksi dimetil sulfat (DMS) dalam suasana basa K_2CO_3 (Yaqin *et al.*, 2021).

4.4 Adisi-Eliminasi

Penggunaan iradiasi gelombang mikro telah banyak dimanfaatkan pada sintesis obat yang beredar di pasaran, antara lain: sildenafil (Viagra) (**Gambar 4.12**) (Khan *et al.*, 2005).



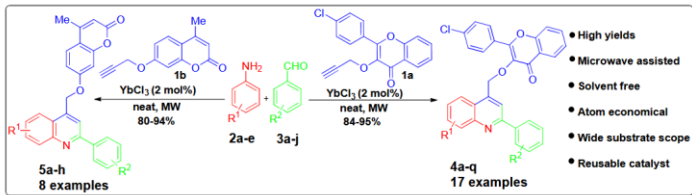
Gambar 4.12 Reaksi sintesis derivat sildenafil (Viagra) dengan metode microwave (Khan *et al.*, 2005).

Reaksi transformasi senyawa 2 ke 3 dapat dijelaskan melalui mekanisme adisi-eliminasi pada sistem heteroaromatik yang teraktivasi. Oksigen karbonil pada senyawa 2 dalam bentuk tautomernya bertindak sebagai nukleofil yang menyerang gugus metil pada dimetil sulfat (Me_2SO_4). Namun, jika ditinjau dari stabilitas cincin pirazolo[4,3-d]pirimidin, tahap awal melibatkan adisi nukleofilik di mana elektron dari oksigen menyerang agen pengalkilasi, yang kemudian diikuti oleh

penataan ulang elektron di dalam cincin untuk mengembalikan sistem konjugasi aromatiknya (eliminasi proton atau keterlibatan gugus pergi). Penggunaan dimetil sulfat dalam pelarut polar aprotik seperti DMF dengan bantuan *microwave* memfasilitasi pembentukan transisi kompleks ini jauh lebih cepat dibandingkan metode konvensional, sehingga menghasilkan rendemen yang lebih tinggi (78%) melalui stabilisasi intermediat yang terbentuk selama proses adisi-eliminasi tersebut. Pada sintesis metil eter sildenafil, kondisi reaksi yang menggunakan *microwave* jauh lebih efisien daripada metode konvensional ditinjau dari waktu dan persentase hasilnya.

Kumar *et al.* (2015) melaporkan reaksi domino satu pot, tiga komponen dari flavon propargilasi atau kumarin dengan aldehida dan anilin. Reaksi tersebut dilakukan dalam kondisi bebas pelarut, menggunakan *microwave* dan YbCl_3 sebagai katalis (**Gambar 4.13**). Reaksi ini menghasilkan sintesis yang efisien dan sangat ramah lingkungan dari quinolin-4-ilmetoksikromen-4-on dan quinolin-4-ilmetoksikromen-2-on 5a–e yang beragam. Produk yang diinginkan (5a–e) diperoleh dengan hasil yang sangat baik (80–95%) pada 100°C dalam waktu 4 menit. Reaksi juga dilakukan dalam penangas minyak pada kondisi pemanasan namun menghasilkan hasil produk yang lebih rendah dan waktu reaksi lebih lama (60 menit) dibandingkan dengan kondisi bantuan gelombang mikro (4 menit).

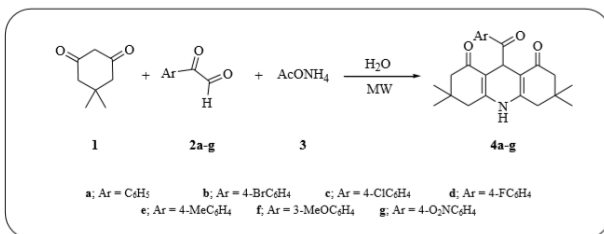
Oleh karena itu, jelas bahwa pendekatan gelombang mikro menawarkan beberapa keuntungan, seperti hasil yang tinggi, kondisi reaksi ringan yang bebas pelarut, toleransi gugus fungsi, penghematan atom 95%, dan kemampuan daur ulang katalis.



Gambar 4.13 Sintesis quinoline-4-ylmethoxychromen-2-ones dan 4-ones dengan bantuan iradiasi gelombang mikro (Kumar *et al.*, 2015)

4.5 Sikloadisi

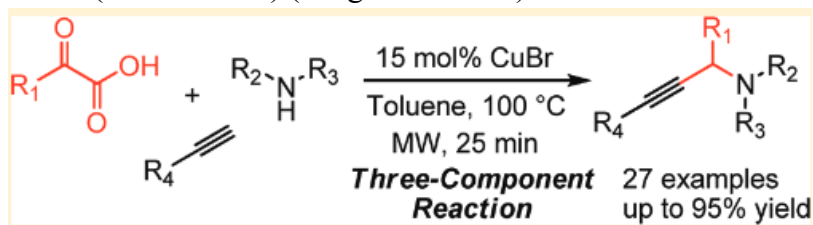
Marjani *et al.* (2017) melaporkan metode sederhana dan ramah lingkungan untuk sintesis turunan akridin-1,8(2H,5H)-dion melalui reaksi satu pot dari tiga komponen antara arilglioksal, dimedon, dan amonium asetat dengan bantuan iradiasi gelombang mikro (**Gambar 4.14**). Metode ini menawarkan beberapa keunggulan utama, termasuk kondisi reaksi yang lebih ringan, ketersediaan bahan awal yang mudah, waktu reaksi yang singkat, hasil produk turunan akridin-1,8(2H,5H)-dion yang tinggi yaitu di atas 80%, serta pembentukan produk yang bersih. Pendekatan ini juga memiliki potensi untuk diterapkan dalam sintesis berbagai senyawa heterosiklik lainnya.



Gambar 4.14. Sintesis turunan akridin dion (Marjani *et al.*, 2017)

4.6 Kopling

Reaksi kopling pada tiga komponen dekarboksilatif berbantuan iradiasi gelombang mikro dari asam 2-oksoasetat, amina, dan alkuna (kopling OA^2) telah dikembangkan. Reaksi kopling multikomponen baru ini merupakan pendekatan yang efisien untuk sintesis propargilamina yang disubstitusi secara dengan kehadiran sejumlah katalis tembaga(I). Propargilamina adalah senyawa penting yang sering digunakan sebagai prekursor berharga dalam sintesis berbagai senyawa aktif biologis yang mengandung nitrogen serta produk alami. Sintesis konvensional propargilamina biasanya melibatkan penggunaan basa kuat, seperti butyllitium, reagen organomagnesium, atau litium diisopropilamida. Metode ini memanfaatkan keasaman relatif tinggi dari gugus asetilena terminal ($R-C\equiv CH$) untuk menghasilkan senyawa logam alkil sebagai langkah awal dalam reaksi (Gambar 4.15) (Feng *et al.*, 2011).

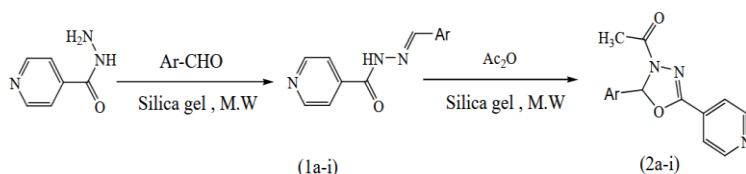


Gambar 4.15 Skema reaksi kopling multikomponen pada sintesis propargilamina (Feng *et al.*, 2011)

4.8 Heterosiklis

Bhardwaj *et al.* (2011) melakukan sintesis beberapa turunan dari 1,3,4-oksadiazol, menggunakan bantuan iradiasi gelombang mikro. Reaksi antara isonikotinohidrazida dan berbagai aldehida aromatik di bawah iradiasi gelombang mikro menghasilkan senyawa basa Schiff. Senyawa basa Schiff diubah

menjadi turunan 1,3,4-oksadiazol melalui perlakuan dengan anhidrida asetat di bawah iradiasi gelombang mikro. Turunan 1,3,4-oksadiazol yang dibantu oleh iradiasi gelombang mikro dan dilaporkan sebagai metode yang cepat dan efisien untuk sintesis 1-(2-(fenil tersubstitusi)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il)etanon. Sintesis dilakukan dalam kondisi bebas pelarut di bawah iradiasi gelombang mikro dengan menggunakan gel silika sebagai media padat (**Gambar 4.16**).



- Ar.= (a) C₆H₅ (b) 4-FC₆H₄ (c) 4-ClC₆H₄ (d) 3-ClC₆H₄
 (e) 4-NO₂ C₆H₄ (f) 3-NO₂ C₆H₄ (g) 2-NO₂ C₆H₄ (h) 4-OH C₆H₄
 (i) 3-OH C₆H₄ (j) 4-OCH₃ C₆H₄ (k) 4-N(CH₃)₂C₆H₄ (l) C₄H₃O(2-furyl)

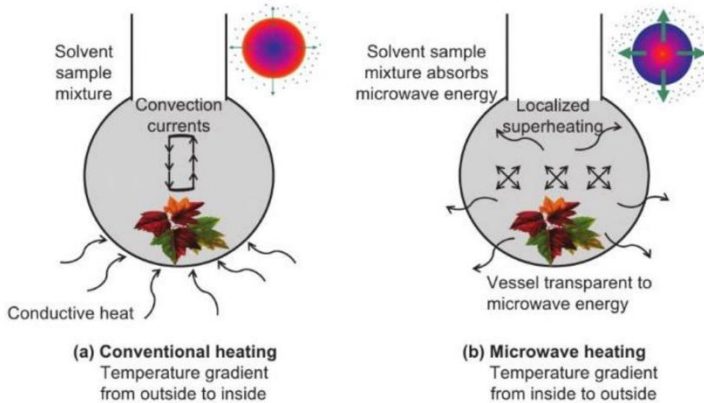
Gambar 4.16 Sintesis turunan 1,3,4-oksadiazol dengan kondisi bebas pelarut (Bhardwaj *et al.*, 2011)

BAB 5

MICROWAVE-ASSISTED EXTRACTION (MAE)

5.1 Definisi Microwave-Assisted Extraction

Microwave-Assisted Extraction (MAE) adalah metode ekstraksi dengan bantuan gelombang elektromagnetik berfrekuensi tinggi dengan rentang frekuensi dari 0,3 hingga 300 GHz. Pada metode ekstraksi konvensional, panas menembus perlahan dari luar ke dalam suatu bahan, sedangkan dalam metode MAE, pemanasan muncul tepat di inti bahan yang sedang dipanaskan dan panas menyebar dari dalam ke luar bahan tersebut (Lopez-Avila & María, 2014).



Gambar 5. 1 Perbedaan Pemanasan pada Ekstraksi Konvensional (a) dan Microwave (b)
(Destandau *et al.*, 2013).

Prinsip *Microwave-Assisted Extraction* (MAE) bertumpu pada pengaruh langsung gelombang mikro terhadap molekul penyusun material. Konversi energi elektromagnetik menjadi

energi panas terjadi melalui dua jalur utama, yakni konduksi ionik dan rotasi dipol, yang dapat berlangsung baik pada pelarut maupun pada matriks sampel. Dalam banyak penerapan, kedua mekanisme tersebut umumnya bekerja secara simultan karena efektif mengubah energi gelombang mikro menjadi panas (**Gambar 5.1**) (Destandau *et al.*, 2013).

Karami *et al.* (2014) membandingkan ekstraksi senyawa fenolik dari minyak akar manis menggunakan pelarut etanol, metanol, dan air melalui metode Soxhlet dan MAE. Pada metode Soxhlet diperoleh yield 14,49% dengan kadar fenol 41,709 mg GAE/g pada waktu ekstraksi 360 menit. Sebaliknya, MAE menghasilkan yield 16,38% dan kadar fenol 47,43 mg GAE/g hanya dalam 6 menit. Dalam studi tersebut, etanol ditetapkan sebagai pelarut terbaik karena memberikan yield dan kadar fenol paling tinggi dibanding pelarut lain. Temuan ini menegaskan bahwa MAE mampu mempersingkat waktu ekstraksi sekaligus meningkatkan yield dibandingkan Soxhlet.

Selain lebih cepat, MAE juga cenderung membutuhkan energi yang lebih rendah dibanding sejumlah metode ekstraksi lainnya. Rodriguez-Perez *et al.* (2016) mengevaluasi *pressurized liquid extraction* (PLE) dan MAE untuk ekstraksi minyak daun kelor menggunakan pelarut etanol selama 20 menit pada kondisi suhu dan daya yang sama, yaitu 180°C dan 850 W. Hasil PLE menunjukkan kadar fenol 70,55 mg GAE/g, sedangkan MAE menghasilkan kadar fenol yang lebih tinggi, yaitu 105,70 mg GAE/g.

5.2 Penerapan Reaksi Microwave-Assisted Extraction

Microwave-Assisted Extraction (MAE) telah berkembang menjadi salah satu metode ekstraksi modern yang banyak

diterapkan dalam isolasi senyawa bioaktif dari bahan alam. Keunggulan utama MAE terletak pada kemampuannya mempercepat proses ekstraksi melalui pemanasan volumetrik yang cepat dan selektif, sehingga meningkatkan efisiensi pelepasan metabolit sekunder dari matriks sel tanaman (Chemat *et al.*, 2017; Routray & Orsat, 2019).

Secara mekanistik, penerapan MAE pada bahan alam menyebabkan peningkatan tekanan internal akibat pemanasan air intraseluler. Tekanan ini memicu ruptur dinding sel sehingga senyawa target lebih mudah berdifusi ke dalam pelarut. Fenomena ini menjelaskan mengapa MAE umumnya menghasilkan rendemen lebih tinggi dibanding metode konvensional seperti Soxhlet atau maserasi (Zhang *et al.*, 2018).

5.2.1 Ekstraksi Senyawa Fenolik dan Flavonoid

MAE banyak diterapkan dalam ekstraksi senyawa fenolik dan flavonoid dari berbagai tanaman obat. Senyawa fenolik dikenal memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan kardioprotektif yang signifikan. Studi terbaru menunjukkan bahwa MAE mampu meningkatkan total phenolic content (TPC) secara signifikan dibandingkan metode konvensional karena penetrasi energi microwave mempercepat pelepasan senyawa dari matriks lignoselulosa (Routray & Orsat, 2019). Penggunaan pelarut etanol-air sering dilaporkan sebagai sistem pelarut optimal karena bersifat ramah lingkungan dan memiliki kemampuan dielektrik yang baik dalam menyerap energi microwave (Chemat *et al.*, 2017).

Daun kelor dikenal kaya akan flavonoid dan asam fenolat yang berpotensi sebagai antioksidan dan kardioprotektor. Studi menunjukkan bahwa MAE pada suhu 150–180°C selama 10–20

menit menghasilkan total fenolic content (TPC) yang lebih tinggi dibanding metode konvensional (Routray & Orsat, 2019).

Keunggulan MAE pada daun kelor disebabkan oleh beberapa faktor seperti kandungan air alami yang membantu pemanasan internal, struktur selulosa yang mudah mengalami ruptur akibat tekanan intraseluler, dan efisiensi penetrasi pelarut etanol-air.

5.2.2 Ekstraksi Alkaloid

Selain senyawa fenolik, MAE juga diaplikasikan pada ekstraksi alkaloid yang banyak digunakan sebagai bahan baku farmasi, seperti senyawa antimalaria, analgesik, dan antikanker. MAE mempercepat difusi alkaloid karena kombinasi efek pemanasan selektif dan peningkatan permeabilitas membran sel tanaman (Zhang *et al.*, 2018).

Optimasi suhu dan waktu ekstraksi terbukti berpengaruh signifikan terhadap stabilitas alkaloid, mengingat beberapa alkaloid sensitif terhadap degradasi termal. Oleh karena itu, kontrol parameter operasional menjadi aspek penting dalam aplikasi MAE untuk senyawa nitrogen (Picó, 2018).

5.2.3 Ekstraksi Minyak Atsiri dan Komponen Volatil

MAE juga digunakan dalam ekstraksi minyak atsiri dan komponen volatil melalui pendekatan *microwave-assisted hydrodistillation (MAHD)*. Metode ini memungkinkan pemisahan minyak atsiri dalam waktu lebih singkat dengan konsumsi energi lebih rendah dibandingkan hidrodistilasi konvensional (Chemat *et al.*, 2017). Keunggulan lainnya adalah pengurangan degradasi termal senyawa volatil karena waktu paparan panas lebih singkat. Hal ini penting dalam

mempertahankan profil kimia minyak atsiri yang berkaitan langsung dengan aktivitas biologisnya.

5.2.4 Penerapan MAE dalam Pengembangan Bahan Baku Farmasi

Dalam konteks pengembangan bahan baku farmasi (Active Pharmaceutical Ingredients/API), MAE berperan sebagai metode pra-isolasi untuk memperoleh fraksi kaya senyawa bioaktif sebelum tahap pemurnian lanjutan seperti kromatografi. Pendekatan ini mendukung konsep *green pharmaceutical manufacturing* karena mengurangi waktu proses, menurunkan konsumsi pelarut, meningkatkan efisiensi energi, dan mendukung prinsip *process intensification*. Integrasi MAE dengan teknik analitik modern seperti HPLC-DAD dan LC-MS semakin memperkuat aplikasinya dalam standardisasi ekstrak dan pengembangan kandidat API berbasis bahan alam (Routray & Orsat, 2019).

5.2.5 Integrasi MAE dengan Teknologi Lain

Perkembangan terkini menunjukkan bahwa MAE dapat dikombinasikan dengan *ultrasound-assisted extraction* (UAE), *pressurized liquid extraction* (PLE), dan *supercritical fluid extraction* (SFE). Pendekatan hibrid ini bertujuan meningkatkan efisiensi ekstraksi dan selektivitas senyawa target (Picó, 2018). Integrasi teknologi ini menjadi bagian dari strategi modern dalam pengembangan proses farmasi yang lebih berkelanjutan.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa MAE memiliki efisiensi lebih tinggi dibandingkan metode konvensional seperti Soxhlet dan maserasi.

Tabel 5. 1 Perbandingan metode MAE, UAE dan konvensional
(Chemat *et al.*, 2017)

Parameter	Soxhlet	UAE	MAE
Waktu ekstraksi	4–8 jam	30–60 menit	5–20 menit
Konsumsi pelarut	Tinggi	Sedang	Rendah
Efisiensi energi	Rendah	Sedang	Tinggi
Rendemen senyawa fenolik	Sedang	Tinggi	Sangat tinggi
Risiko degradasi termal	Tinggi	Rendah	Rendah–sedang

MAE unggul terutama dalam kecepatan proses dan efisiensi energi, sehingga selaras dengan prinsip *green extraction* (Chemat *et al.*, 2017; Picó, 2018).

5.3 Faktor yang Mempengaruhi Microwave-Assisted Extraction

Efisiensi *Microwave-Assisted Extraction (MAE)* dipengaruhi oleh interaksi antara parameter proses dan karakteristik matriks bahan. Variabel seperti rasio pelarut terhadap sampel, polaritas pelarut, ukuran partikel, serta kadar air bahan secara signifikan menentukan transfer massa, distribusi panas, dan rendemen senyawa target (Chemat *et al.*, 2017; Routray & Orsat, 2019).

5.3.1 Rasio Pelarut terhadap Sampel (L/S Ratio)

Rasio pelarut terhadap sampel (*liquid-to-solid ratio*) memengaruhi gradien konsentrasi dan difusi senyawa bioaktif dari matriks ke pelarut. Rasio yang terlalu rendah dapat menyebabkan kejenuhan pelarut sehingga menghambat pelepasan senyawa target. Sebaliknya, rasio yang terlalu tinggi dapat menurunkan efisiensi energi dan meningkatkan konsumsi pelarut, yang tidak selaras dengan prinsip *green extraction* (Chemat *et al.*, 2017). Dalam sistem MAE, pelarut juga berfungsi sebagai medium penyerap energi microwave. Oleh karena itu, rasio L/S yang optimal diperlukan untuk memastikan distribusi panas yang merata dan ekstraksi yang maksimal (Zhang *et al.*, 2018).

5.3.2 Polaritas Pelarut

Kemampuan pelarut menyerap energi gelombang mikro ditentukan oleh sifat dielektriknya, khususnya konstanta dielektrik dan *dielectric loss factor*. Pelarut polar seperti air dan etanol memiliki efisiensi pemanasan yang lebih tinggi dibandingkan pelarut nonpolar (Chemat *et al.*, 2017). Namun, selektivitas ekstraksi tetap mengikuti prinsip kesesuaian polaritas antara pelarut dan senyawa target. Kombinasi pelarut atau sistem pelarut hijau (*green solvents*) seperti etanol-air sering digunakan untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi sekaligus menjaga stabilitas senyawa bioaktif (Picó, 2018; Routray & Orsat, 2019).

5.3.3 Ukuran Partikel

Ukuran partikel memengaruhi luas permukaan kontak dan jalur difusi senyawa dari matriks ke pelarut. Partikel yang lebih

kecil meningkatkan luas permukaan dan mempercepat transfer massa. Selain itu, penetrasi energi microwave menjadi lebih homogen pada partikel dengan ukuran seragam (Zhang *et al.*, 2018). Namun, ukuran partikel yang terlalu halus dapat menyebabkan kompaksi matriks dan menghambat difusi pelarut. Oleh karena itu, optimasi ukuran partikel menjadi bagian penting dalam desain proses MAE (Chemat *et al.*, 2017).

5.3.4 Kadar Air Bahan

Air memiliki konstanta dielektrik tinggi sehingga sangat responsif terhadap energi microwave. Kadar air dalam matriks dapat menghasilkan pemanasan internal yang cepat, meningkatkan tekanan intraseluler, dan mempercepat ruptur dinding sel sehingga pelepasan senyawa target menjadi lebih efektif (Routray & Orsat, 2019). Namun, kadar air berlebih dapat meningkatkan risiko degradasi termal atau menurunkan selektivitas ekstraksi. Oleh karena itu, kontrol kadar air menjadi parameter penting dalam optimasi MAE (Chemat *et al.*, 2017).

5.4 Optimasi Proses MAE

Optimasi MAE bertujuan memperoleh kondisi proses yang memberikan rendemen maksimum dengan konsumsi energi dan pelarut minimal, sesuai prinsip *green chemistry* dan *process intensification*.

5.4.1 Response Surface Methodology (RSM)

Response Surface Methodology (RSM) merupakan pendekatan statistik multivariat yang digunakan untuk memodelkan dan mengoptimalkan proses dengan beberapa variabel independen secara simultan. Dalam MAE, variabel seperti suhu, waktu, daya microwave, dan rasio L/S dapat

dianalisis untuk menentukan kondisi optimum ekstraksi (Bezerra *et al.*, 2017; Myers *et al.*, 2016). RSM memungkinkan evaluasi interaksi antar variabel serta pembangunan model matematis berbasis regresi kuadratik. Pendekatan ini lebih efisien dibanding metode satu-faktor-per-waktu dan banyak diterapkan dalam optimasi ekstraksi senyawa bioaktif (Rodrigues & Iemma, 2019).

5.4.2 Desain Eksperimen (*Design Of Experiments/Doe*)

Design of Experiments (DoE) merupakan pendekatan sistematis dalam perancangan eksperimen untuk mengidentifikasi faktor signifikan serta interaksinya dengan jumlah percobaan minimal. Dalam konteks MAE, desain seperti *Central Composite Design (CCD)* dan *Box–Behnken Design (BBD)* sering digunakan untuk menentukan parameter optimum (Montgomery, 2019). Pendekatan DoE mendukung konsep *Quality by Design (QbD)* dalam pengembangan proses farmasi, karena memungkinkan pemetaan ruang desain (*design space*) dan peningkatan reproduibilitas proses (ICH Q8(R2), 2017).

BAB 6

SINTESIS OBAT DENGAN MICROWAVE

6.1 Obat Antikanker

Obat antikanker sering menimbulkan efek samping yang merugikan karena sel merusak sel kanker, memengaruhi sel normal. Oleh karena terjadinya genotoksisitas dan sitotoksisitas sel-sel normal yang disebabkan oleh obat anti kanker, maka penelitian calon obat anti kanker terus dilakukan (Shakeel *et al.*, 2016). Asam *m*-metoksisinamat merupakan turunan sinamat yang potensial untuk dikembangkan sebagai calon obat anti kanker. Senyawa ini merupakan isomer asam *p*-metoksisinamat yang ditemukan rimpang *Kaempferia galanga* (Sivagami *et al.*, 2012), selain itu senyawa ini didapatkan dengan mereaksikan asam malonat dengan *m*-metoksibenzaldehida dengan katalis morfolin menggunakan *microwave*, pada waktu 1,5 menit didapatkan hasil sebesar 85%. Pada penelitian sebelumnya, reaksi sintesis asam *m*-metoksisinamat dengan metode konvensional selama reaksi 2,5 jam didapatkan hasil 70%. Senyawa ini juga dilaporkan memiliki aktivitas antinociceptiv dengan prediksi secara *in silico* menghambat enzim siklooksigenase (Ekowati *et al.*, 2013).

6.1.1 Anti-angiogenesis

Salah satu usaha menghambat pertumbuhan sel kanker adalah menghambat angiogenesis agar metastasis juga dapat dicegah. Oleh karena itu pengembangan calon obat dari EPMC diarahkan menjadi turunan tiourea (ST) derivat *p*-metoksisinamoiltiourea dari bahan baku EPMS (**Gambar 4.3**)

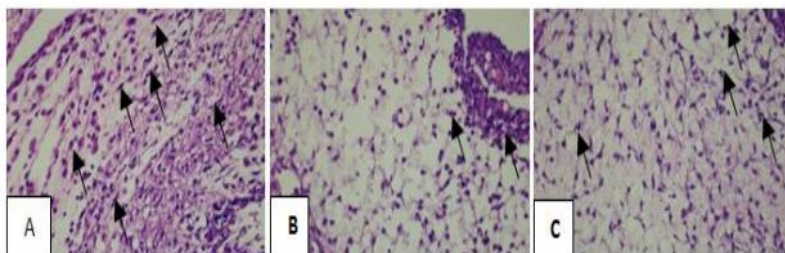
(Ekowati *et al.*, 2013) dan diuji aktivitasnya sebagai penghambat angiogenesis

Hasil perhitungan ED₅₀ (mg/kgBB) hambatan pertumbuhan tumor dari turunan EPMC pada mencit yang diinduksi benzopiren menunjukkan urutan EPMC > ST-1 > ST-4 > ST-2 & ST-3 > ST-5. Hal ini menunjukkan peningkatan potensi hambatan pertumbuhan tumor dari turunan EPMC tersebut dibandingkan EPMC. Induksi benzopiren pada mencit menyebabkan perubahan morfologi sel fibroblast, berupa bentukan pleomorfik dan terjadinya mitosis sel fibrosarcoma, ditampilkan pada pewarnaan hematoksilin-eosin (HE). Kelompok tanpa perlakuan dengan benzopiren menunjukkan potongan longitudinal sel-sel fibrosit normal yang berjalan paralel satu sama lain, dengan inti pipih mengandung butir-butir kromatin yang halus dan padat merata. Pada kelompok mencit yang diinduksi benzopiren tanpa diberi senyawa uji, secara seluler terjadi perubahan ukuran, bentuk dan warna sel. Perubahan yang terjadi antara lain ukuran sel yang lebih besar dari sel normal dan bentuknya bermacam-macam (pleumorfik), inti sel membesar berbentuk vesikuler dan berwarna lebih gelap (hiperkromatin) dengan permukaan inti kasar. menunjukkan pada kelompok KP sel tersusun normal, tidak berdesak-desakan, pada beberapa bagian terjadi pembesaran ukuran sel dibandingkan fibroblas normal. Terjadi penurunan jumlah sel yang mengalami mitosis akibat perlakuan dengan senyawa uji. Pada kelompok ST-1 sampai ST-5, juga tampak susunan sel fibroblas normal dengan bentuk pipih lonjong, warna kromatin rata pada inti sel dan tidak tampak anak inti pada sel tersebut (Ekowati *et al.*, 2012).

Pengembangan turunan tiourea (3a, 3b, 3c) dari asam *m*-metoksisinamat melalui metode substitusi asil nukleofilik berbantuan gelombang mikro telah membuka dimensi baru dalam terapi anti-angiogenesis dengan efikasi yang melampaui senyawa induknya (**Gambar 4.6**). Berdasarkan pengujian *in vivo* pada model *chick chorioallantoic membrane* (CAM), senyawa-senyawa ini menunjukkan kemampuan impresif dalam menghambat neovaskularisasi sebesar 51-75%; pengamatan mikroskopis mengonfirmasi bahwa paparan senyawa uji secara nyata menghambat pertumbuhan sel endotel muda pada kapiler lumen yang sebelumnya diinduksi oleh bFGF. Secara mekanistik, analisis *in silico* mengungkap bahwa penambahan inti aromatis dan gugus tiokarbamil secara bermakna meningkatkan stabilitas interaksi terhadap EGFR kinase dibandingkan asam *m*-metoksisinamat maupun kontrol positif celecoxib, yang ditunjukkan dengan penurunan nilai *Rerank Score* (RS). Kestabilan ini dicapai melalui penguatan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik pada residu kunci seperti Thr854, Lys745, dan Leu788, serta penghambatan ganda terhadap enzim COX-2 pada residu Gly526 dan Ser530. Didukung oleh data pKCSM yang menunjukkan penyerapan usus mencapai 89-92% dan profil toksisitas rendah (Kategori 4), turunan tiourea ini memenuhi kriteria sebagai kandidat obat oral yang aman dan potensial untuk menghentikan progresi penyakit yang bergantung pada angiogenesis, seperti pertumbuhan tumor dan metastasis (Ekowati *et al.*, 2019).

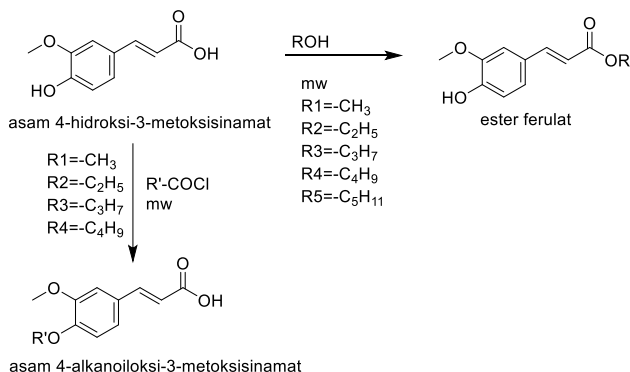
Pengujian anti angiogenesis senyawa 3a-c pada membran korioalantois telur ayam berembrio menunjukkan sel endotel terdiri dari kapiler pada jaringan mesenchim dari CAM yang dipapar bFGF. Inti sel endotel yang muda pada kapiler lumen

tampak menonjol, tetapi setelah dipapar dengan senyawa uji tampak adanya penghambatan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah tersebut.



Gambar 6.1 Efek paparan senyawa uji celecoxib 60 µg (cele60) dibandingkan senyawa uji (3a-3c dosis 30-90 µg (Ekowati *et al.*, 2019).

Pengembangan senyawa baru penghambat angiogenesis sebagai upaya kemopreventif yaitu asam 4-hidroksi-3-metoksisinamat (asam ferulat) (**Gambar 6.1**) yang memiliki aktivitas antioksidan dikembangkan lebih lanjut melalui modifikasi struktur menjadi bentuk ester menggunakan bantuan iradiasi gelombang mikro untuk meningkatkan efektivitasnya. Modifikasi gugus $-OH$ fenolik dan asam karboksilat, menghasilkan berbagai derivat yang secara signifikan mampu menghambat angiogenesis pada model membran korioalantois telur ayam berembrio (TAB) yang diinduksi bFGF. Mekanisme kerja senyawa-senyawa ini, seperti EPMS, terbukti bersifat *dose-dependent* dalam menekan ekspresi protein kunci seperti VEGF, MMP-9, dan COX-2. Secara keseluruhan, derivat ini menawarkan potensi besar sebagai bahan baku obat antikanker yang lebih aman dan efektif dalam menghambat suplai nutrisi ke sel tumor.



Gambar 6.2 Skema sintesis turunan ferulat
(Ekowati *et al.*, 2016)

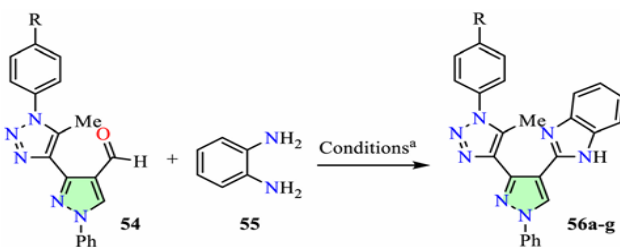
6.1.2 Sitotoksik

Senyawa etil *p*-metoksisinamat (EPMS) merupakan metabolit sekunder utama dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga*) yang secara alami memiliki potensi farmakologis sebagai agen anti-inflamasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Mengingat kemampuannya dalam menghambat proliferasi sel tumor pada epidermis mencit, modifikasi struktur dilakukan untuk mengeksplorasi potensi sitotoksitasnya terhadap sel kanker manusia, khususnya galur sel WiDr (adenokarsinoma kolon).

Dalam upaya meningkatkan aktivitas biologisnya, gugus karboksil pada EPMS dimodifikasi menjadi berbagai turunan tiourea melalui metode iradiasi gelombang mikro, yang menghasilkan senyawa seperti (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(phenylcarbamothioyl)acrylamide dan turunannya. Namun, berdasarkan uji sitotoksitas menggunakan metode MTT dengan masa inkubasi selama 48 jam, ditemukan bahwa modifikasi struktur menjadi bentuk tiourea tersebut tidak menunjukkan efek sitotoksik (non-toksik) terhadap sel WiDr.

Hasil ini mengindikasikan bahwa penambahan gugus tiourea pada bagian akrilamida dari struktur *p*-metoksisinamat tidak memberikan interaksi yang cukup kuat dengan target molekuler pada sel WiDr untuk menginduksi kematian sel. Fenomena ini memberikan informasi penting dalam studi hubungan struktur-aktivitas (*Structure-Activity Relationship*), yang menunjukkan bahwa modifikasi pada titik tersebut mungkin perlu ditinjau kembali atau diarahkan pada jenis galur sel kanker yang berbeda untuk menemukan profil sitotoksitas yang diinginkan (Ekowati *et al.*, 2010).

Beberapa turunan senyawa benzoimidazol berhasil dihasilkan dengan mereaksikan 1-fenil-1H-pyrazole-4-karbaldehidrat dan *o*-fenilen diamin dalam pelarut DMF dengan bantuan gelombang iradiasi gelombang mikro pada suhu 100 °C, 300 W selama 7-9 menit (**Gambar 6.3**). Hasil sintesis menghasilkan senyawa benzoimidazol (56a-g) diuji aktivitas antikanker terhadap sel kanker otak (C6) dan payudara (MCF-7) (Tabel 6.1). Hasil aktivitas antikanker menunjukkan turunan 56b (R=MeO) memberikan aktivitas terbaik dengan IC₅₀ 0.102 μM pada sel C6 dan 0.110 μM pada sel MCF-7 (Becerra & Castillo, 2025).



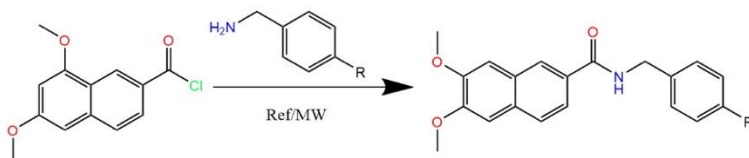
Gambar 6.3 Reaksi kondensasi beberapa senyawa benzoimidazol menggunakan iradiasi gelombang mikro (Becerra & Castillo, 2025).

Hasil aktivitas antikanker senyawa turunan benzoimidazol ditampilkan pada **Tabel 6.1**.

Tabel 6.1 Aktivitas antikanker senyawa turunan benzoimidazol 56a-g (Becerra & Castillo, 2025).

Senyawa	R	Hasil	IC ₅₀ (μM)	
			C6	MCF-7
56a	H	83	0.564	0.253
56b	MeO	84	0.102	0.110
56c	F	1	0.243	0.144
56d	Cl	89	3.220	0.185
56e	Br	87	0.219	0.450
56f	Me	85	0.120	0.303
56g	NO ₂	77	0.560	0.452

Naftalena adalah suatu senyawa polisiklik hidrokarbon yang terdiri dari 2 cincin benzena yang tergabung. Turunan amidanya, naftamida merupakan senyawa bioaktif seperti antikanker, antibakteria, antifungal dan antiinflamasi. Optimasi sintesis turunan naftamida dilakukan dengan membandingkan metode refluks dan radiasi gelombang mikro. Hasil optimasi menunjukkan bahwa metode refluks memberikan rendemen 81-85% dengan waktu reaksi sebesar 5 menit. Jika dibandingkan dengan radiasi gelombang mikro, rendemen yang didapat relatif lebih tinggi (95-97%) dan juga hanya membutuhkan waktu reaksi sebesar 2 menit (**Gambar 6.4**). Senyawa *N*-(4-chlorobenzyl)-4-hydroxy-5,7-dimethoxy-2-naphthamide, suatu turunan naftamida hasil sintesis dinilai mampu memberikan aktivitas antikanker terhadap sel kanker C26, Hep62, dan MCF-7 (Canh Pham & Truong, 2022).



Gambar 6.4 Reaksi sintesis turunan N-(3-morfolinopropil) 2 naftamida menggunakan asil halida (Ref: reflux; MW: gelombang mikro) (Ref: rt, N atm; MW: 130 °C, 300 W) (Canh Pham & Truong, 2022).

Hasil rendemen sintesis dan aktivitas antikanker turunan N-(3-morfolinopropil) 2 naftamida ditampilkan pada **Tabel 6.2**.

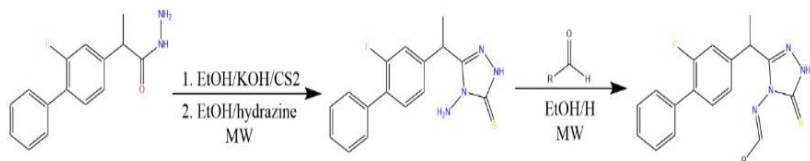
Tabel 6.2 Rendemen sintesis dan aktivitas antikanker turunan N-(3-morfolinopropil) 2 naftamida (Canh Pham & Truong, 2022).

R	Hasil (%)		IC ₅₀ (μM)		
	Refluks	MW	C26	Hep62	MCF-7
CH ₃	83	95	3.59±1.04	8.38±1.14	6.75±1.95
OCH ₃	85	97	12.33±2.15	13.96±1.40	13.34±2.69
Br	81	95	9.83±1.54	12.05±1.09	11.45±1.61
Cl	84	95	2.97±0.98	7.12±1.25	3.58±1.06
Paclitaxel	-	-	3.96±0.54	5.75±0.60	2.85±0.43

6.2 Obat Analgesik

Flurbiprofen merupakan senyawa turunan asam fenilalkanoat yang masuk dalam golongan NSAID *nonsteroidal anti-inflammatory drug*). Suatu turunan triazole dari flurbiprofen berhasil disintesis melalui beberapa reaksi yaitu *hydrazinolysis* dan reaksi kondensasi dari bahan awal

flurbiprofen. Optimasi metode sintesis menggunakan radiasi gelombang mikro dari turunan tersebut berhasil dilakukan dengan peningkatan persentase rendemen dan mempercepat waktu reaksi (**Gambar 6.5**) ((Zaheer *et al.*, 2021).



Gambar 6.5 Reaksi pembentukan turunan triazole flurbiprofen (Zaheer *et al.*, 2021).

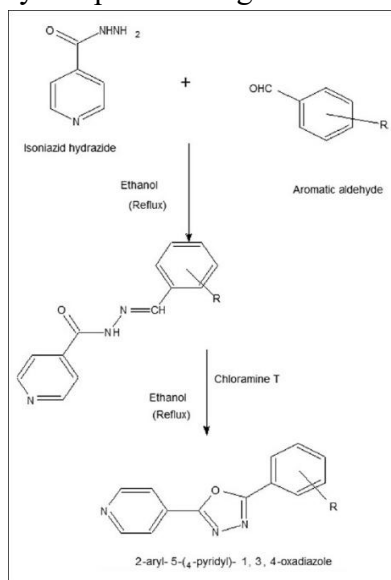
Perbandingan persentase rendemen sintesis turunan triazole flurbiprofen dari metode konvensional dan *microwave* ditampilkan pada Tabel 6.3.

Tabel 6.3 Rendemen sintesis turunan triazole flurbiprofen dari metode konvensional dan microwave (Zaheer *et al.*, 2021)

R	Konvensional		Mikrowave		
	Waktu (menit)	Hasil (%)	Waktu (menit)	Hasil (%)	Suhu (°C)
Fenil	270	77	11	93	287
2-klorofenil	269	67	15	95	330
3-klorofenil	236	65	13	90	305
2-hidroksifenil	290	66	18	89	303
4-hidroksifenil	280	73	14	95	291
2,4-diklorofenil	210	63	20	96	317

Biju *et al.* (2012) melaporkan senyawa 1,3,4-oksadiazol memiliki peran signifikan dalam bidang farmasi karena berbagai

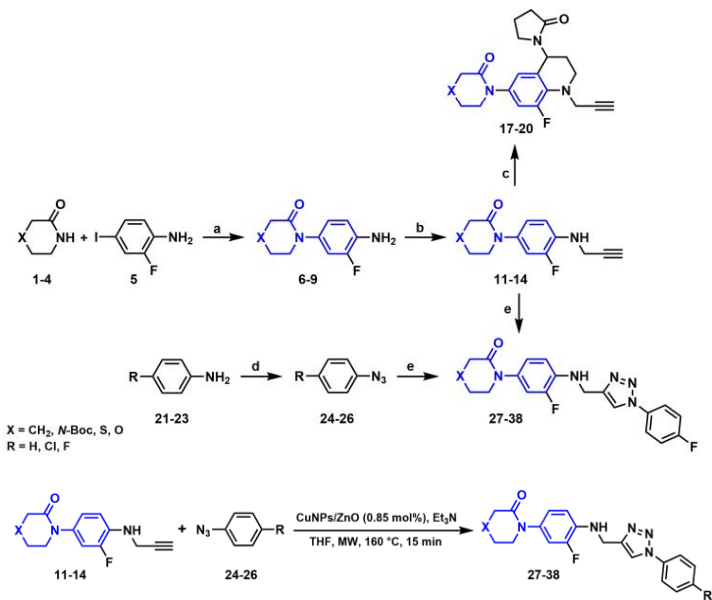
khasiatnya, termasuk efek pereda nyeri, antiperadangan, antimikroba, antikejang, serta kemampuan mengatur pertumbuhan tanaman dan menghambat enzim monoamin oksidase. Gugus oksadiazol dimodifikasi dengan menggabungkannya ke dalam struktur isoniazid guna mensintesis senyawa baru, yaitu 2-aryl-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazol, yang diharapkan memiliki aktivitas biologis yang lebih unggul. Proses sintesis dilakukan dengan memanfaatkan radiasi gelombang mikro untuk efisiensi, kemudian senyawa hasil sintesis diuji potensinya sebagai analgesik dan anti-inflamasi (**Gambar 6.6**). Karakterisasi senyawa meliputi analisis titik leleh, KLT, spektroskopi IR, dan NMR. Hasilnya menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa turunan oksadiazol yang disintesis memiliki aktivitas biologis lebih baik dibandingkan senyawa pembanding.



Gambar 6.6 Reaksi pembentukan 2-aryl-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazol (Biju *et al.*, 2012)

6.3 Obat Antiplatelet

Dalam beberapa tahun terakhir, sintesis berbantuan gelombang mikro telah muncul sebagai pendekatan yang sangat efisien dalam kimia organik, khususnya untuk sintesis senyawa bioaktif kompleks. Salah satu aplikasi menonjol adalah sintesis derivat *N*-propargiltetrahidrokuinolin dan 1,2,3-triazol sebagai kandidat inhibitor faktor Xa (FXa), enzim kunci dalam jalur pembekuan darah. Sintesis ini melibatkan serangkaian reaksi yang telah dioptimalkan di bawah kondisi gelombang mikro, termasuk reaksi Ullmann-Goldberg untuk pembentukan ikatan C–N (a), *N*-propargilasi menggunakan propargil bromida (b), reaksi Mannich untuk pembentukan kerangka tetrahidrokuinolin (c), reaksi diazotiasi (d), serta sikloadisi 1,3-dipolar antara propargilamina dan aril azida untuk menghasilkan cincin triazol (e). Seluruh rangkaian reaksi dilakukan pada suhu sekitar 160 °C dengan waktu reaksi yang jauh lebih singkat (15–30 menit) dibandingkan metode konvensional, dan memberikan rendemen tinggi (73–93%). Pendekatan ini tidak hanya mempercepat waktu reaksi dan mengurangi konsumsi energi, tetapi juga meningkatkan efisiensi keseluruhan dalam pembuatan molekul kompleks. Evaluasi biologis lebih lanjut menunjukkan bahwa beberapa senyawa hasil sintesis menunjukkan aktivitas antitrombotik yang menjanjikan melalui penghambatan FXa, tanpa menunjukkan toksisitas pada sel HEK293 dan HepG2. Hasil ini menegaskan potensi metode gelombang mikro sebagai alat penting dalam pengembangan agen antikoagulan generasi baru.

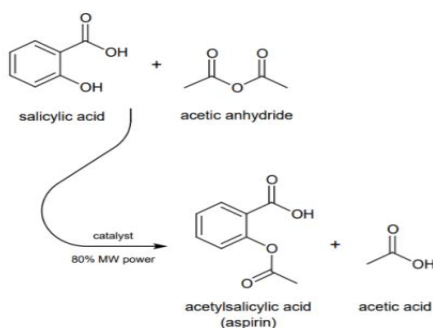


Gambar 6.7 Jalur sintesis pembentukan turunan 1,2,3-triazole (Santana-Romo *et al.*, 2020).

Sintesis aspirin menggunakan metode *microwave* merupakan terobosan efisien yang menghasilkan rendemen hingga 80% melalui mekanisme adisi-eliminasi atau asetilasi fenolik. Reaksi ini diawali dengan serangan nukleofilik dari pasangan elektron bebas pada atom oksigen gugus hidroksil (-OH) asam salisilat ke arah atom karbon karbonil pada asetat anhidrida (tahap adisi). Proses ini membentuk intermediat tetrahedral yang kemudian mengalami penataan ulang elektron, mengakibatkan putusya ikatan anhidrida asetat dan pelepasan satu molekul asam asetat sebagai produk sampingan (tahap eliminasi). Sintesis aspirin yang dilakukan dengan metode konvensional suhu 55°C selama 30-45 menit menghasilkan prosentase hasil 72,05%, sedangkan reaksi yang dilakukan

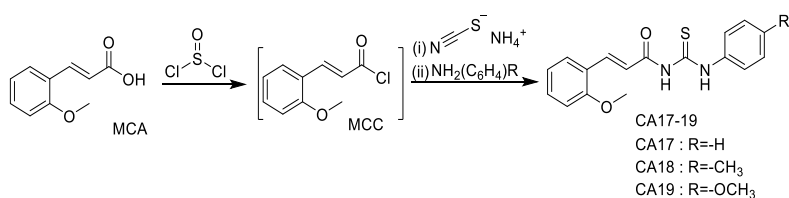
berbantuan gelombang mikro dari microwave oven daya 175W selama 7-10 menit menghasilkan 85,88%. Energi gelombang mikro mempercepat transisi ini secara signifikan dengan memberikan getaran molekuler langsung sehingga reaksi berlangsung efisien dengan prosentase hasil lebih tinggi.

Sintesis aspirin dengan berbantuan gelombang mikro antara asam salisilat dan anhidrida asetat ditampilkan pada **Gambar 6.8.** (Dongarwar *et al.*, 2021)



Gambar 6.8 Sintesis aspirin dengan *microwave* (Dongarwar *et al.*, 2021).

Ekowati *et al.*, (2024) melaporkan turunan tiourea dari asam *orto*-metoksisinamat yang memiliki aktivitas antiplatelet dapat disintesis dengan bantuan gelombang mikro seperti pada **Gambar 6.9.**



Gambar 6.9 Skema sintesis turunan tiourea dari asam *orto* metoksisinamat (Ekowati *et al.*, 2024).

6.4 Obat Jantung

Sintesis senyawa quinoxalin dengan bantuan *microwave* menawarkan pendekatan yang efisien dan ramah lingkungan dalam menghasilkan senyawa bioaktif tanpa melibatkan katalis logam yang mahal dan berpotensi mencemari produk akhir. Quinoxaline sendiri merupakan kerangka aromatik yang sangat menarik karena memiliki aktivitas farmakologis luas seperti antibakteri, antitumor, antimalaria, antituberkulosis, dan antidepresan. Selain itu, turunan quinoxaline juga digunakan dalam bidang material sebagai pewarna, bahan semikonduktor organik, dan elektroluminesen. Sintesis senyawa ini umumnya menggunakan 2,3-dichloroquinoxaline sebagai bahan dasar, yang kemudian menjalani substitusi aromatik nukleofilik dengan berbagai nukleofil seperti amina, eter, dan tio ditunjukkan pada **Gambar 6.10**. Reaksi dilakukan dalam wadah bertekanan dan dipanaskan secara cepat dan merata menggunakan *microwave*, sehingga meningkatkan laju reaksi, hasil produk, dan menurunkan kemungkinan terbentuknya produk samping. Dalam penelitian ini, prosedur satu pot tanpa katalis menghasilkan derivat yang disubstitusi secara simetris di posisi C2 dan C3 cincin quinoxalin.

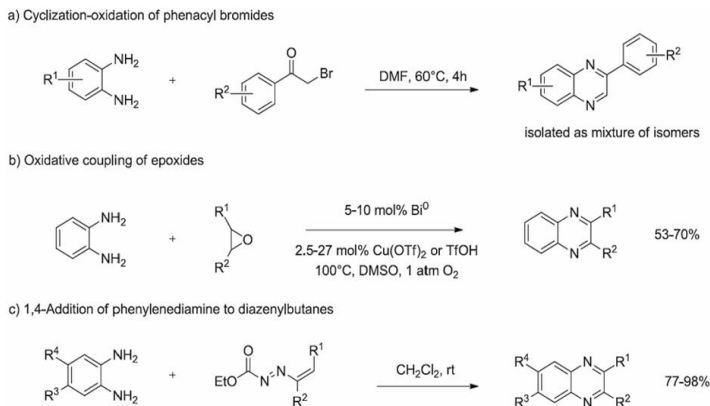


Fig. 2. Selected preparation of quinoxaline derivatives.

Gambar 6. 10 Jalur sintesis pembentukan turunan quinoxaline (Beagle *et al.*, 2023).

Quinoxalin terbukti mampu berinteraksi dengan DNA sebagai agen interkalasi, dan beberapa turunannya menyerupai struktur senyawa alami seperti riboflavin (vitamin B2) dan antibiotik peptida seperti actinomycin, yang menunjukkan aktivitas terhadap bakteri Gram positif dan tumor. Potensi ini menjadikan quinoxaline sebagai kandidat penting dalam pengembangan molekul bioaktif. Turunan quinoxaline memiliki peluang untuk dilakukan modifikasi struktural yang menargetkan jalur biologis spesifik seperti enzim PDE, NOS, atau reseptor vasodilator. Kombinasi antara efisiensi sintesis berbasis *microwave* dan fleksibilitas kimia dari quinoxaline membuka jalan untuk eksplorasi lebih lanjut di bidang terapi kardiovaskuler dan farmasi modern secara umum.

DAFTAR PUSTAKA

- Albuquerque, H.M., Pinto, D.C. and Silva, A.M., 2021. Microwave irradiation: Alternative heating process for the synthesis of biologically applicable chromones, quinolones, and their precursors. *Molecules*, 26(20), p.6293.
- Anastas, P.T. and Warner, J.C., 2000. *Green chemistry: theory and practice*. Oxford university press.
- Antonopoulou, I., Sapountzaki, E., Rova, U. and Christakopoulos, P., 2022. The inhibitory potential of ferulic acid derivatives against the SARS-CoV-2 main protease: molecular docking, molecular dynamics, and ADMET evaluation. *Biomedicines*, 10(8), p.1787.
- Anton Paar. 2025. Advancing microwave digestion technology: Multiwave 5001 and Multiwave 3001. Anton Paar Corporate Release.
- Armstrong, A.W. and Golan, D.E., 2011. Pharmacology of hemostasis and thrombosis. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp.372-400.
- Bakar, F., 2017. *Annexin proteins: novel promising targets for anticancer drug development* (Vol. 51). London, UK: IntechOpen.
- Barrett, G.C., 1985. Resolution of amino acids. In *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids* (pp. 338-353). Dordrecht: Springer Netherlands.

- Beagle, L. K., Horsting, E., Buechele, J., & Beagle, J. K. (2023). Microwave assisted synthesis of quinoxaline derivatives. *Results in Chemistry*, 6, 101211. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101211>
- Becerra, D., & Castillo, J.-C. (2025). Recent advances in the synthesis of anticancer pyrazole derivatives using microwave, ultrasound, and mechanochemical techniques. *RSC Advances*, 15(9), 7018–7038. <https://doi.org/10.1039/D4RA08866B>
- Bendicho, C., De La Calle, I., Pena, F., Costas, M., Cabaleiro, N. and Lavilla, I., 2012. Ultrasound-assisted pretreatment of solid samples in the context of green analytical chemistry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 31, pp.50-60.
- Brittany, H. 2002. Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light. Matthews: CEM Publishing, pp.11-27.
- Burayk, S., Oh-Hashi, K. and Kandeel, M., 2022. Drug discovery of new anti-inflammatory compounds by targeting cyclooxygenases. *Pharmaceuticals*, 15(3), p.282.
- Burton, A.S., Stern, J.C., Elsila, J.E., Glavin, D.P. and Dworkin, J.P., 2012. Understanding prebiotic chemistry through the analysis of extraterrestrial amino acids and nucleobases in meteorites. *Chemical Society Reviews*, 41(16), pp.5459-5472.
- Byrne, F.P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T.H., Clark, J.H., Farmer, T.J., Hunt, A.J., Robert McElroy, C. and Sherwood, J., 2016. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable chemical processes*, 4(1), p.7.

- Canh Pham, E., & Truong, T. N. (2022). Design, Microwave-Assisted Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Evaluation, and In Silico Studies of Some 2-Naphthamide Derivatives as DHFR and VEGFR-2 Inhibitors. *ACS Omega*, 7(37), 33614–33628. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05206>
- Chemat, F., Abert-Vian, M., Fabiano-Tixier, A.S., Strube, J., Uhlenbrock, L., Gunjevic, V. and Cravotto, G., 2019. Green extraction of natural products. Origins, current status, and future challenges. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 118, pp.248-263.
- Choe, C., Schleusener, J., Lademann, J. and Darvin, M.E., 2017. Keratin-water-NMF interaction as a three layer model in the human stratum corneum using in vivo confocal Raman microscopy. *Scientific reports*, 7(1), p.15900.
- Collados, J.F., Toledano, E., Guijarro, D. and Yus, M., 2012. Microwave-assisted solvent-free synthesis of enantiomerically pure N-(tert-butylsulfinyl) imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(13), pp.5744-5750.
- Danks, T.N. and Wagner, G., 1988. 4 Microwave-assisted reductions. *Microwave Assisted Organic Synthesis*, p.75.
- Diddams, S.A., Vahala, K. and Udem, T., 2020. Optical frequency combs: Coherently uniting the electromagnetic spectrum. *Science*, 369(6501), p.eaay3676.
- Diyah, N.W., Ghifari, A.S., Hidayati, S.W. and Ekowati, J., 2022. In silico Study on Physicochemical, Pharmacokinetic and Toxicity Profiles of Available Antiviral Drugs and The Drug-Target Interaction with Protease of SARS-CoV-2. *Camellia: Clinical*,

Pharmaceutical, Analytical and Pharmacy Community Journal, 1(2), pp.38-47.

- del Mar Contreras, M., Hernández-Ledesma, B., Amigo, L., Martín-Álvarez, P.J. and Recio, I., 2011. Production of antioxidant hydrolyzates from a whey protein concentrate with thermolysin: Optimization by response surface methodology. *LWT-Food Science and Technology*, 44(1), pp.9-15.
- Ekowati, J., & Diyah, N. W. 2013. Aktivitas antinociceptiv dan uji *in silico* terhadap cyclooxygenase dari asam *p*-metoksisinamat dan asam *m*-metoksisinamat. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 1, 33–40.
- Ekowati, J., Diyah, N. W., & Hamid, I. S. 2018. *Rekayasa struktur senyawa fenolik turunan sinamat untuk meningkatkan aktivitasnya sebagai antiplatelet dan anti kanker* [Laporan Penelitian PTUPT-DRTPM 2017-2018]. Universitas Airlangga.
- Ekowati, J., Diyah, N. W., Nofianti, K. A., & Hamid, I. S. 2018. Molecular docking of ferulic acid derivatives on P2Y₁₂ receptor and their ADMET prediction. *Journal of Mathematical & Fundamental Sciences*, 50(2).
- Ekowati, J., Hamid, I. S., & Budiati, T. 2013. *Modifikasi struktur etil p-metoksisinamat isolat Kaempferia galangal dan uji aktivitasnya sebagai kemopreventif kanker penghambat angiogenesis* [Laporan Penelitian PUPT]. Universitas Airlangga.
- Ekowati, J., Hamid, I. S., Diyah, N. W., & Siswandono, S. 2020. Ferulic acid prevents angiogenesis through cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in the chick embryo chorioallantoic membrane

- model. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17, 424–431.
- <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2019.44712>
- Ekowati, J., Hamid, I. S., & Hardjono, S. 2015. Ethyl *p*-methoxycinnamate from *Kaempferia galanga* inhibits angiogenesis through tyrosine kinase. *Journal Universa Medicina*, 34(1), 43–51.
- Ekowati, J., Hamid, I. S., Nofianti, K. A., & Sasaki, S. 2019. Synthesis of thiourea derivatives from *m*-methoxycinnamic acid as antiangiogenic candidate. *Jurnal Teknologi (Sciences and Engineering)*, 81(4), 105–114.
- Ekowati, J., Rahman, S. D., Isadiartuti, D., Widyowati, R., & Budiati, T. 2016. Synthesis of ferulic acid and its non-covalent inclusion with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research (IJPCR)*, 8(3), 198–205.
- Ekowati, J., Tejo, B. A., Sasaki, S., Highasiyama, K., Sukardiman, Siswandono, & Budiati, T. 2012. Structure modification of ethyl *p*-methoxycinnamate and their bioassay as chemopreventive agent against mice's fibrosarcoma. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (IJPPS)*, 4(3), 528–532.
- Ekowati, J., Febrianti, D., Ananda, G.C., Widyowaty, R., Nofianti, K.A. 2024. Design and Synthesis Novel Compounds of *ortho*-coumaric acid derivatives as Anti Thrombotic Candidate. *Rasayan J. Chem.* 17(3), 1387-1394.
- Ekowati, J., Diyah, N.W., Hamid, I.S. 2024. Pemanfaatan Microwave Reaktor pada Green Chemistry Sintesis

Analog Ferulat Baru sebagai Chemopreventif Agent
[*Laporan Penelitian Luaran Buku*] LPPM Universitas
Airlangga.

- García-Muñoz, Á., Ortega-Arizmendi, A.I., García-Carrillo, M.A., Díaz, E., Gonzalez-Rivas, N. and Cuevas-Yañez, E., 2012. Direct, metal-free synthesis of benzyl alcohols and deuterated benzyl alcohols from p-toluenesulfonylhydrazones using water as solvent. *Synthesis*, 44(14), pp.2237-2242.
- Gawande, M.B., Shelke, S.N., Zboril, R. and Varma, R.S., 2014. Microwave-assisted chemistry: synthetic applications for rapid assembly of nanomaterials and organics. *Accounts of chemical research*, 47(4), pp.1338-1348.
- Hamid, I.S., Aksono, E.B., Sukmanadi, M. Purnama, M.T.E. 2018. Antiangiogenesis activity test of tin leaf (*Ficus carica* L.) on the number of blood vessels and VEGF expression of chorioallantoic membrane of embryonated chicken eggs. *European Journal of Oncology Pharmacy*. 1(4):e00007.
- Hernández-Murillo, C.G., Escalera-Velasco, L.A., Contreras, J.R.M., Vega-Carrillo, H.R. and de Leon-Martínez, H.A., 2024. The gamma rays and the shielding. In *Advanced Radiation Shielding Materials* (pp. 25-44). Elsevier.
- Holm, P., Allesø, M., Bryder, M.C. and Holm, R., 2017. Q8 (R2) Pharmaceutical Development. *ICH quality guidelines: an implementation guide*, pp.535-577.

- Hoogenboom, R., 2016. Upscaling microwave-assisted polymerizations. In *Microwave-assisted Polymer Synthesis* (pp. 295-307). Cham: Springer International Publishing.
- Horikoshi, S., Catalá-Civera, J. M., Schiffmann, R. F., Fukushima, J., Mitani, T., & Serpone, N. (2024). *Microwave chemical and materials processing: A tutorial* (2nd ed.). Springer.
- Horikoshi, S., & Serpone, N. 2011. Microwave frequency effects in organic synthesis: Part 1. Properties of various solvents and the microwave-assisted catalytic synthesis of n-propyl benzoate. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(20), 9187–9193. <https://doi.org/10.1039/C1CP20108A>
- Horikoshi, S., & Serpone, N. 2013. *Microwaves in Nanoparticle Synthesis: Fundamentals and Applications*. Wiley-VCH.
- Horikoshi, S., & Serpone, N. 2024. *Microwave Chemical Instrumentation: For Materials, Chemistry and the Environment*. Wiley-VCH.
- Joshi, S.S. and Ranade, V.V. eds., 2016. *Industrial catalytic processes for fine and specialty chemicals*. Elsevier.
- Miura, T., Biyajima, T., Fujii, T. and Murakami, M., 2012. Synthesis of α -amino ketones from terminal alkynes via rhodium-catalyzed denitrogenative hydration of N-sulfonyl-1, 2, 3-triazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 134(1), pp.194-196.
- Gerling, J.E., 1987. Microwave oven power: a technical review. *Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy*, 22(4), pp.199-207.

- Gospodinova, N., Grelard, A., Jeannin, M., Chitanu, G.C., Carpov, A., Thiéry, V. and Besson, T., 2002. Efficient solvent-free microwave phosphorylation of microcrystalline cellulose. *Green Chemistry*, 4(3), pp.220-222.
- Gupta, M. and Leong, E.W.W., 2008. *Microwaves and metals*. John Wiley & Sons.
- Luef, K.P., Hoogenboom, R., Schubert, U.S. and Wiesbrock, F., 2015. Microwave-assisted cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines. *Microwave-assisted polymer synthesis*, 183-208.
- Nain, S., Singh, R. and Ravichandran, S., 2019. Importance of microwave heating in organic synthesis. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 2(2), 94-104.
- Nucera, C., Porrello, A., Antonello, Z. A., & Parangi, S. (2010). B-RafV600E and thrombospondin-1 promote thyroid cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(23), 10649–10654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004063107>
- Orsat, V. and Routray, W., 2017. Microwave-assisted extraction of flavonoids. In *Water extraction of bioactive compounds* (pp. 221-244). Elsevier.
- Patil, M.B., Rajamani, S.B., Mathad, S.N., Patil, A.Y., Hussain, M.A., Alorfii, H.S., Khan, A., Asiri, A.M., Khan, I. and Puttegowda, M., 2022. Microwave-assisted synthesis of poly (acrylamide-co-2-hydroxyethyl methacrylate)/chitosan semi-IPN ZnO nanocomposite membranes for food packaging applications. *Journal of Materials Research and Technology*, 20, 3537-3548.

- Pawełczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D. and Zaprutko, L., 2018. Microwave (MW), ultrasound (US) and combined synergic MW-US strategies for rapid functionalization of pharmaceutical use phenols. *Molecules*, 23(9), 2360.
- Pico, Y., 2013. Ultrasound-assisted extraction for food and environmental samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 43, 84-99.
- Prat, D., Hayler, J. and Wells, A., 2014. A survey of solvent selection guides. *Green Chemistry*, 16(10), 4546-4551.
- Priecel, P. and Lopez-Sanchez, J.A., 2018. Advantages and limitations of microwave reactors: from chemical synthesis to the catalytic valorization of biobased chemicals. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7(1), pp.3-21.
- Rana, K.K. and Rana, S., 2014. Microwave reactors: A brief review on its fundamental aspects and applications. *Open Access Library Journal*, 1(6), 1-20.
- Rodríguez-Tobías, H., Morales, G., Enríquez, J., Espinoza-González, C. and Grande, D., 2015. Use of Micro-and Nano-ZnO particles as Catalysts for the Microwave-Assisted Polymerization of D, L-lactide. *MRS Online Proceedings Library (OPL)*, 1767, 3-9.
- Sagitaras, I.B., Syahrani, A. and Ekowati, J., 2019. Optimasi Kondisi Sintesis Asam 4-Benzoiloksisinamat Menggunakan Iradiasi Gelombang Mikro. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(1), 37-43.
- Santana-Romo, F., Lagos, C. F., Duarte, Y., Castillo, F., Moglie, Y., Maestro, M. A., Charbe, N., & Zacconi, F. C. (2020). Innovative Three-Step Microwave-Promoted Synthesis

- of *N*-Propargyltetrahydroquinoline and 1,2,3-Triazole Derivatives as a Potential Factor Xa (FXa) Inhibitors: Drug Design, Synthesis, and Biological Evaluation. *Molecules*, 25(3), 491. <https://doi.org/10.3390/molecules25030491>
- Stefanache, A., Marcinschi, A., Marin, G., Mitran, A., Lungu, I.I, Miftode, A.M., Crivoi, F., Lacatusu, D., Baican, M., Cioanca, O., and Hancianu, M. 2025. Review Green Chemistry Approaches in Pharmaceutical Synthesis: Sustainable Methods for Drug Development. *Applied Chem*, 5 (13), 1-16. <https://doi.org/10.3390/appliedchem5020013>
- Sun, J., Wang, W. and Yue, Q., 2016. Review on microwave-matter interaction fundamentals and efficient microwave-associated heating strategies. *Materials*, 9(4), 231.
- Sheldon, R.A., 2018. Metrics of green chemistry and sustainability: past, present, and future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(1), pp.32-48.
- Talreja, S. and Tiwari, S., 2022. Green chemistry and microwave irradiation technique: a review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 34 (Issue 39A), 74-79. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i39A36240
- Tang, S.L., Smith, R.L. and Poliakoff, M., 2005. Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY. *Green Chemistry*, 7(11), 761-762.
- Vollmer, M. 2004. *Physics of the microwave oven*. *Physics Education*, 39, 74-81.
- Wang, Y., Zhang, H., Wang, D., Zhou, T., Yang, F., Yang, D. and Zhong, X., 2019. Microwave photonic link with

- flexible even-order and third-order distortion suppression. *IEEE Journal of Quantum Electronics*, 55(3), 1-9.
- Yaqin, N. I, Ekowati, J., Nofianti, K.A., Suzana. 2021. Pemanfaatan Iradiasi Gelombang Mikro pada Sintesis Metil *orto*-Metoksisinamat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 157–163.
- Yu, Z.J., Liu, L.J. and Zhuo, R.X., 2003. Microwave-improved polymerization of ϵ -caprolactone initiated by carboxylic acids. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 41(1), 13-21.
- Yu, C.W., Chen, G.S., Huang, C.W. and Chern, J.W., 2012. Efficient microwave-assisted Pd-catalyzed hydroxylation of aryl chlorides in the presence of carbonate. *Organic letters*, 14(14), 3688-3691.
- Zaheer, M., Zia-Ur-Rehman, M., Munir, R., Jamil, N., Ishtiaq, S., Zaib Saleem, R. S., & Elsegood, M. R. J. 2021. (Benzylideneamino)triazole-Thione Derivatives of Flurbiprofen: An Efficient Microwave-Assisted Synthesis and *In Vivo* Analgesic Potential. *ACS omega*, 6(46), 31348–31357. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05222>

PROFIL PENULIS



Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si., lahir di Bojonegoro, Jawa Timur pada tahun 1967. Penulis menempuh Pendidikan S1 dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Unair (1990), kemudian menempuh S2 Ilmu Farmasi di Pascasarjana Unair (1997), serta S3 di Prodi Kimia Fakultas MIPA Unair (2012). Sejak tahun 1992 sebagai dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Penulis menekuni bidang Kimia Organik pada kelompok bidang keahlian Kimia Farmasi dan tergabung dalam Riset Grup *Drug Development* Fakultas Farmasi Universitas Airlangga serta anggota PUAPT Universitas Airlangga. Beberapa topik penelitian terkait penemuan dan pengembangan senyawa baru dengan aktivitas analgesik, antiinflamasi, antikanker, antiangiogenesis, antiplatelet dan anti TB. Beberapa topik penelitian saat ini: Pemanfaatan *Microwave* Reaktor pada *Green Chemistry* Sintesis Analog Ferulat Baru sebagai Chemopreventif Agent (2024), Ferulat Beyond: Pendekatan *Green Chemistry*, Desain Kemoinformatika, dan Validasi *in Vitro* sebagai terobosan penghambatan TXA2 (2025). Buku ini merupakan karya penulis dari beberapa penelitian dalam bidang *Drug Discovery & Development* terutama sintesis bahan baku farmasi berbasis *green chemistry* menggunakan iradiasi gelombang mikro. Semoga buku ini bermanfaat dan memberi dampak positif bagi masyarakat.



Prof. Dr. apt. Nuzul Wahyuning Diyah, M.Si., lahir di Malang tahun 1966, pendidikan SD sampai SMP kelas 2 ditempuh di Balikpapan, Kalimantan Timur, melanjutkan Pendidikan SMP sampai lulus di Surabaya. Lulus SMA pada tahun 1985, melanjutkan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga hingga lulus

Sarjana pada tahun 1990 dan mengikuti program Pendidikan Apoteker. Setelah lulus Apoteker pada tahun yang sama, menjadi dosen dan ditugaskan di Laboratorium Kimia Medisinal Jurusan Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga tahun 1991. Lulus Pendidikan S2 dari Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada tahun 1998 dengan memperdalam kajian Hubungan Struktur-Aktivitas berbagai kelompok obat. Pendidikan S3 ditempuh di Program Studi Doktor Ilmu Farmasi Universitas Airlangga sampai lulus tahun 2016, kemudian memperdalam penelitian tentang Rancangan Obat dengan bantuan komputer (CADD) untuk beberapa kelompok obat, khususnya antikanker, analgesik-antiinflamasi, antibakteri, serta antiplatelet. Saat ini menjadi anggota Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, kelompok bidang keahlian Kimia Farmasi dan Grup Riset Pengembangan Obat. Sebagai penulis telah memperoleh Hak Cipta untuk buku: Materi dan Interaksi Molekul, Pembuatan Produk Susu Probiotik-Sari Buah sebagai Minuman Kesehatan, serta Panduan Praktikum Kimia Fisik; sebagai penulis utama buku Termodinamika dan Aplikasinya dalam Farmasi tahun 2024 dan anggota penulis pada beberapa buku lainnya.



Winanda Rizki Febrianti, S.Si., lahir di Surabaya, 27 Februari 2001. Penulis menyelesaikan pendidikan sarjana di jurusan Kimia, Universitas Airlangga pada tahun 2022. Saat ini, ia tengah menempuh studi Magister Ilmu Farmasi (M.Farm.) di institusi yang sama sejak tahun 2025. Sebelumnya, ia mengenyam pendidikan di SD Attarbiyah, SMPN 38 Surabaya, dan SMAN 8 Surabaya. Karya ini adalah buku perdana penulis, yang diharapkan menjadi pembuka bagi karya-karya literasi selanjutnya pada masa mendatang.



Albertus Aditya Setiawan, S.Farm., M.Farm., lahir di Surabaya, 6 Desember 2000. Riwayat pendidikan penulis dimulai di SDK Sang Timur Sumenep, dilanjutkan ke SMPN 1 Sumenep, kemudian SMAN 19 Surabaya. Penulis selanjutnya menempuh pendidikan tinggi di Universitas Hang Tuah Surabaya dan berhasil meraih gelar Sarjana Farmasi pada tahun 2022. Pendidikan akademiknya kemudian dilanjutkan pada jenjang pascasarjana di Universitas Airlangga hingga memperoleh gelar Magister Ilmu Farmasi pada tahun 2025. Saat ini penulis sedang menempuh studi Profesi Apoteker di Universitas Hang Tuah. Karya ini merupakan buku pertama yang ditulis oleh penulis, yang diharapkan dapat menjadi awal dari kontribusi literasi dan publikasi ilmiah lainnya pada masa mendatang.



apt. Ersanda Nurma Praditapuspa, S.Farm., M.Farm., CIMMR. lahir di Gresik, Jawa Timur pada tanggal 13 November 1996. Pendidikan formal dimulai dari SD Negeri Pongangan I, SMP Negeri 1 Manyar, SMA Negeri 1 Manyar, dan melanjutkan jenjang S-1 Farmasi (S.Farm.) di Universitas Hang Tuah dan lulus pada tahun 2018. Ersanda meneruskan pendidikan profesi apoteker (apt.) di Fakultas Farmasi Universitas Jember pada tahun 2018-2019. Kemudian menempuh jenjang Magister Ilmu Farmasi (M.Farm.) pada tahun 2020-2021 di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan berhasil menyelesaikan studi selama 3 semester. Sejak tahun 2022 hingga kini berprofesi sebagai dosen di Program Studi S-1 Fakultas Farmasi Universitas Hang Tuah. Penulis sedang menempuh pendidikan Doktorat Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga sejak tahun 2024 hingga saat ini. Ini merupakan buku keenam yang ditulis oleh penulis. Semoga buku berikutnya dapat segera terbit dan dapat dibaca oleh para pembaca sekalian.



Prof. Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si., Lahir di Makassar pada tanggal 13 Juli 1968, karier sebagai Dosen Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dimulai sejak tahun 1993 hingga saat ini. Alumni Fakultas Kedokteran Hewan Unair pada program studi S1 dan Profesi Dokter Hewan pada tahun 1968 – 1991. Kemudian

melanjutkan studi program S2 pada bidang Ilmu Imunologi pada tahun 1998-2000 di Unair dan program S3 Sain Veteriner di UGM Yogyakarta. Mengampu mata kuliah Farmakologi, Farmakoterapi dan Toksikologi serta Imunologi. Riset dan Publikasi yang sering dilakukan meliputi bidang farmakologi obat, eksplorasi bahan alam, karsinogenesis, pemodelan hewan laboratorium dan Imunologi.

Microwave-Assisted Green Chemistry untuk bahan baku farmasi merupakan pendekatan inovatif yang menggabungkan prinsip kimia hijau dengan teknologi pemanasan gelombang mikro guna meningkatkan efisiensi reaksi kimia. Buku ini mengulas konsep dasar kimia hijau—seperti pengurangan limbah, efisiensi energi, dan penggunaan pelarut ramah lingkungan—serta bagaimana teknologi microwave mampu mempercepat proses sintesis secara signifikan dibandingkan metode konvensional. Pembaca akan diperkenalkan pada mekanisme pemanasan selektif, keunggulan kinetika reaksi, serta parameter penting yang memengaruhi hasil sintesis dalam skala laboratorium maupun industri.

Selain membahas konsep, buku ini juga mengupas instrumen microwave reactor yang digunakan dalam penelitian dan produksi bahan baku farmasi, lengkap dengan prinsip kerja, jenis-jenis alat, serta aspek keselamatan penggunaannya. Berbagai aplikasi praktis turut disajikan, mulai dari sintesis senyawa aktif farmasi (API), optimasi reaksi organik, hingga pengembangan proses yang lebih berkelanjutan dan hemat biaya. Dengan pendekatan yang sistematis dan aplikatif, buku ini menjadi referensi penting bagi mahasiswa, peneliti, dan praktisi industri farmasi yang ingin mengadopsi teknologi ramah lingkungan dalam proses produksi kimia modern.