

## BAB 1

### PENDAHULUAN

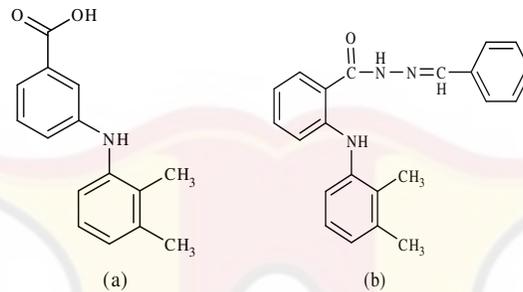
Dewasa ini kebutuhan dunia medis akan senyawa-senyawa baru yang memiliki efek terapeutik semakin meningkat. Senyawa-senyawa baru yang dapat digunakan dalam bidang pengobatan tersebut selain berasal dari alam juga merupakan senyawa-senyawa hasil sintesis kimia yang dikembangkan di laboratorium.

Sintesis senyawa yang dapat meringankan atau menekan rasa nyeri atau yang dikenal sebagai senyawa analgesik telah banyak dilakukan. Namun kebutuhan akan senyawa analgesik dengan efek terapeutik yang lebih baik juga semakin meningkat, sehingga sintesis senyawa baru yang memiliki aktivitas analgesik yang lebih baik dan aman mutlak diperlukan.

Pengobatan pasien dengan inflamasi mempunyai dua tujuan utama, yaitu meringankan rasa nyeri yang seringkali merupakan gejala awal yang terlihat dan memperlambat atau membatasi proses perusakan jaringan. Oleh karena itu pengurangan inflamasi dengan obat anti-inflamasi nonsteroid (AINS) seringkali juga dapat meredakan rasa nyeri yang berhubungan dengan inflamasi.

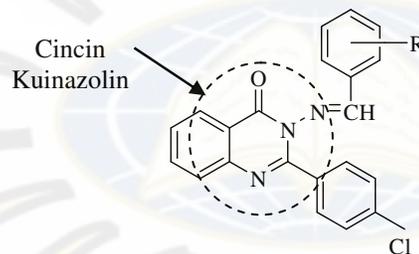
Alagarsamy *et al.* (2002) dengan berbekal data mengenai senyawa kuinazolin dan isokuinazolin yang memiliki aktivitas pada sistem saraf pusat termasuk aktivitas analgesik, telah melakukan sintesis dan evaluasi farmakologi aktivitas analgesik dengan dasar senyawa kuinazolin. Pada tahun 2006, Almasirad *et al.* melakukan sintesis dan evaluasi farmakologi terhadap senyawa bioaktif baru turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat tersebut menunjukkan potensi analgesik 3,6 kali lebih besar dibandingkan asam mefenamat seperti yang ditunjukkan pada **gambar 1.1**. Adanya gugus hidrazon pada senyawa-

senyawa turunan fenilhidrazon dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam produksi mediator peradangan dan nyeri serta dapat pula menghambat enzim 5-lipoksigenase (5-LO) yang menyebabkan hiperalgesia pada pasien inflamasi.



**Gambar 1.1.** Struktur yang menunjukkan (a) asam mefenamat dan (b) senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat.

Mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Alagarsamy *et al.* (2002) serta Almasirad *et al.* (2006), maka pada penelitian ini akan disintesis suatu senyawa bioaktif turunan hidrazon dari kuinazolin yang ditunjukkan pada **gambar 1.2.**



**Gambar 1.2.** Struktur senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on.

Senyawa turunan fenilkuinazolin 4-on akan disintesis melalui tiga tahapan reaksi dengan bahan awal asam antranilat dan para klorobenzoil klorida, karena senyawa awal yang diperlukan dalam penelitian ini belum tersedia. Pada tahap pertama asam antranilat akan direaksikan dengan para klorobenzoil klorida untuk membentuk senyawa 2-(*p*-klorofenil)-3,1-

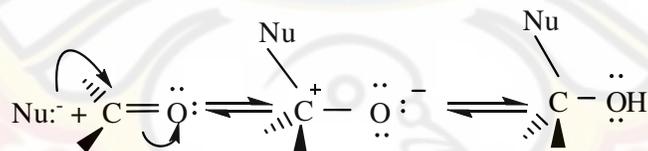
benzoksazin-4-on. Piridin ditambahkan pada reaksi untuk menangkap asam klorida yang terbentuk selama reaksi dengan membentuk garam piridinium klorida. Selanjutnya pada tahap kedua, senyawa 2-(*p*-klorofenil)-3,1-benzoksazin-4-on tersebut direaksikan dengan hidrazin hidrat untuk membentuk senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on.

Reaksi tahap pertama dan kedua dari penelitian ini dilakukan dengan mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Alagarsamy *et al* (2002). Pada penelitian tersebut digunakan asam antranilat dan benzoil klorida sebagai bahan awal reaksi akan tetapi pada penelitian ini tidak digunakan benzoil klorida melainkan para klorobenzoil klorida, dimana atom Cl memiliki nilai  $\pi$  dan  $\sigma$  yang positif, yaitu 0,70 untuk nilai  $\pi$  dan 0,23 untuk nilai  $\sigma$  sehingga menyebabkan peningkatan sifat lipofilik dan elektronik. Peningkatan kedua sifat tersebut meningkatkan aktivitas senyawa. Selain itu halogenasi pada posisi para dari cincin aromatik akan mencegah terjadinya reaksi hidrosilasi sehingga masa kerja obat menjadi lebih panjang (Siswandono dan Susilowati, 1998).

Reaksi tahap ketiga adalah reaksi adisi nukleofilik antara senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan suatu aldehida serta penambahan asam klorida sebagai katalis asam untuk membentuk senyawa 3-benzilidenamino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on.

Mekanisme umum dari reaksi adisi nukleofilik ditunjukkan pada **gambar**

**1.3.**



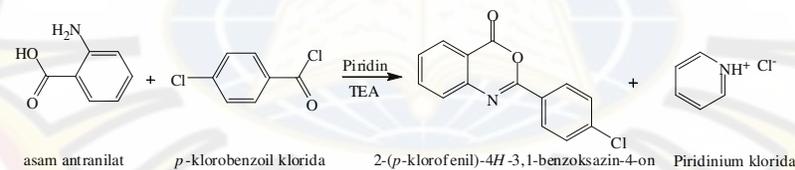
**Gambar 1.3.** Mekanisme reaksi adisi nukleofilik pada karbon karbonil.

Reaksi tahap ketiga ini sesuai dengan prosedur yang dilakukan oleh Almasirad *et al.* (2006). Pada tahap ketiga dari penelitian ini akan

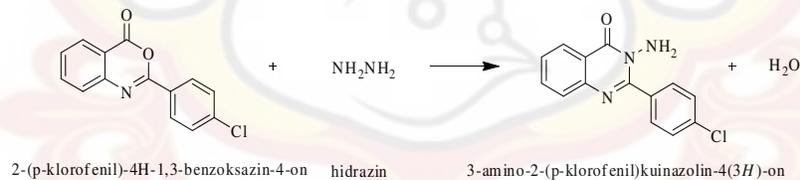
digunakan dua macam aldehida, yaitu 3,4-metilendioksibenzaldehida (piperonal) dan 3,4-dimetoksibenzaldehida dengan tujuan untuk membentuk dua senyawa turunan kuinazolin baru, yaitu 3-(3,4-metilendioksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on pada kondisi yang sama. Gugus dimetoksi dan metilendioksi merupakan substituen pendorong elektron. Substituen pendorong elektron akan meningkatkan kerapatan elektron cincin melalui proses resonansi sehingga atom karbon karbonil menjadi lebih positif dan reaksi berjalan lebih cepat. Namun proses resonansi lebih mudah terjadi pada substituen dimetoksi sehingga akan memberikan randemen hasil yang lebih tinggi dibandingkan metilendioksi. Selain membandingkan persentase hasil yang diperoleh melalui penambahan kedua aldehida tersebut, juga akan dibandingkan persentase hasil sintesis dengan senyawa 3-benzilidenamino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on yang diperoleh dengan menggunakan benzaldehida (tanpa substituen).

Gambaran tahapan reaksi yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

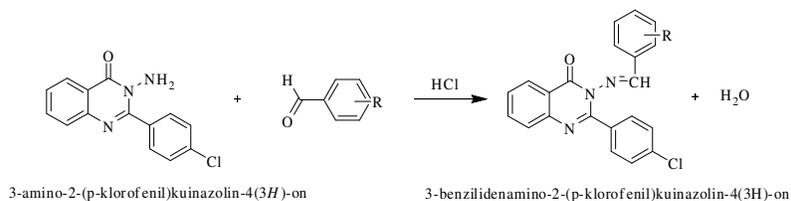
### 1. Tahap pertama



### 2. Tahap kedua



### 3. Tahap ketiga



Hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik leleh, sedangkan untuk identifikasi struktur dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet (UV), inframerah (IR) dan resonansi magnet inti ( $H^1$ -RMI).

Dari uraian latar belakang di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah senyawa 3-(3,4-metilendioksibenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dan 3,4-metilendioksibenzaldehida dan berapa persentase hasilnya?
2. Apakah senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dan 3,4-dimetoksibenzaldehida dan berapa persentase hasil yang diperoleh?
3. Bagaimana perbandingan persentase hasil senyawa 3-(3,4-metilendioksibenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dan senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on terhadap senyawa 3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on yang dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on dan benzaldehida?

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Melakukan sintesis senyawa 3-(3,4-metilendioksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dari reaksi antara senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3,4-metilendioksibenzaldehida pada kondisi yang sama serta mengetahui persentase hasil sintesis yang diperoleh.
2. Melakukan sintesis senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dari reaksi antara senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3,4-dimetoksibenzaldehida pada kondisi yang sama serta mengetahui persentase hasil sintesis yang diperoleh.
3. Membandingkan pengaruh substituen metilendioksi dan dimetoksi pada sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on.

Hipotesis dari penelitian ini adalah :

1. Senyawa 3-(3,4-metilendioksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3,4-metilendioksibenzaldehida.
2. Senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3,4-dimetoksibenzaldehida.
3. Senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin 4(3*H*)-on memberikan persentase hasil yang lebih tinggi dibandingkan senyawa 3-(3,4-metilendioksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan keduanya memberikan persentase hasil yang lebih tinggi dibandingkan 3-benzilidenamino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on.

Manfaat penelitian ini ialah untuk mendapatkan senyawa baru turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on yang dapat digunakan sebagai analgesik.

