

## BAB I PENDAHULUAN

Pada masa perkembangan zaman saat ini, maka masalah-masalah yang dihadapi didalam kehidupan akan makin meningkat. Kebanyakan manusia akan mengalami gangguan-gangguan fungsi normal dalam tubuh, misalnya : stress, gangguan jiwa, depresi. Oleh karena itu banyak senyawa obat yang diproduksi melalui jalur sintesis dan digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya untuk mengobati atau mengatasi gangguan-gangguan tersebut. Obat-obat penekan sistem saraf pusat yang umumnya digunakan untuk mengobati penderita gangguan tersebut diatas. Seperti golongan sedatif (efek menenangkan, mengurangi rasa gelisah) atau golongan hipnotik (menimbulkan rasa kantuk, mempercepat waktu tidur, dan mempertahankan keadaan tidur). Obat penekan sistem saraf pusat adalah suatu senyawa yang dapat menurunkan aktivitas normal otak, sebagian besar susunan saraf pusat bekerja dengan mempengaruhi neurotransmitter *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA). Yang kemudian menurunkan aktifitas otak, dan menimbulkan rasa kantuk atau efek menenangkan yang berguna untuk mengobati rasa gelisah dan kesulitan tidur (Katzung, 2007). Obat sedatif-hipnotik yang sering digunakan adalah turunan barbiturat dan benzodiazepin. dalam penggunaan obat tersebut efek samping yang dapat ditimbulkan bisa ringan/berat, misalnya efek mengantuk, menidurkan, sampai efek yang dapat mengganggu pola tidur, hilang kesadaran, koma bahkan sampai bisa menyebabkan kematian. Jika digunakan terus menerus dengan dosis yang tidak tepat dapat menyebabkan ketergantungan fisiologis (Katzung, 2007). Dosis yang berlebihan dapat menyebabkan koma bahkan sampai kematian karena terjadi depresi berat pada pusat medula yang sangat penting di otak. Obat golongan sedatif-

hipnotik yang sering digunakan adalah golongan ureida asiklik, misalnya bromisovalum tetapi pada penggunaan jangka panjang tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan bromisme (Vida, 1995). Oleh karena itu dibutuhkan usaha untuk melakukan pengembangan obat baru dengan efek samping yang seminimal mungkin.

Saat ini sudah banyak dilakukan pengembangan senyawa obat baru yang juga memiliki aktifitas pada susunan saraf pusat. Obat dapat dikembangkan dengan melakukan modifikasi struktur senyawa penentu (*lead compound*) yang selanjutnya diharapkan dapat menemukan senyawa baru yang lebih aktif, lebih selektif dengan efek samping dan toksisitas yang rendah. Hal yang perlu diperhatikan dalam memodifikasi struktur suatu senyawa aktif yaitu sifat lipofilik dan elektronik dari substituen yang dimasukkan dalam struktur senyawa penentu dan pengaruhnya terhadap aktifitas biologis (Siswandono & Soekardjo, 2000). Penembusan senyawa ke dalam membran biologis dapat ditingkatkan dengan cara meningkatkan sifat lipofiliknya, yang diharapkan juga sekaligus dapat meningkatkan aktifitas biologis. Sedangkan peningkatan sifat elektronik, selain dapat meningkatkan penembusan senyawa kedalam membran biologis, juga akan berpengaruh terhadap proses interaksi obat-reseptor, sehingga aktifitas biologisnya juga dapat meningkat. Untuk meningkatkan sifat lipofilik tersebut dapat dilakukan dengan menambahkan gugus/ substituen non polar, seperti gugus alkil pada cincin aromatik; sedangkan untuk meningkatkan sifat elektronik dapat dilakukan dengan menambahkan substituen yang bersifat elektronegatif, seperti gugus halogen kedalam cincin aromatik (Purwanto & Susilowati, 2000).

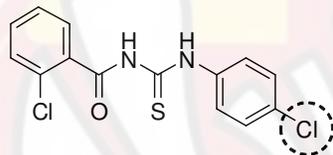
Selain itu terdapat penelitian lebih lanjut dengan memodifikasi struktur benzoilurea menjadi benzoiltiurea dengan mengganti atom O pada urea menjadi atom S. dari hasil uji aktifitas terhadap mencit diketahui

bahwa benzoiltiourea mempunyai efek pada sistem saraf pusat. Berdasarkan dari hal tersebut, maka benzoiltiourea dapat dijadikan sebagai senyawa penentu untuk pengembangan senyawa baru yang mempunyai aktifitas sistem saraf pusat (Suzana *et al*, 2004).

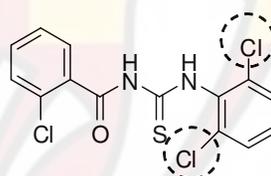
Senyawa tiourea dapat disintesis dengan berbagai metode seperti metode pemanasan dan tanpa pemanasan. Dalam penelitian ini metode yang digunakan adalah metode pemanasan pada iradiasi gelombang mikro. Penelitian terdahulu telah dilakukan oleh Xu *et al*. pada tahun 2003 yang mensintesis senyawa N-(2,4-difluorofenil)-N'-(2,4-dikloro-3-nitro-5-fluorobenzoyl)tiourea tanpa pemanasan yaitu dengan cara pengadukan selama 8-12 jam pada suhu kamar, dan didapat persentase hasil sebesar 52,2%. Metode pemanasan bisa dilakukan dengan metode konvensional dengan cara refluks dan metode gelombang mikro yang menggunakan *microwave*. Kerja *microwave* dapat membuat udara berputar, putaran udara akan mendorong terjadinya tabrakan antara molekul kemudian akhirnya memanaskan. Tujuan pemilihan metode ini karena pada *microwave* pemanasan lebih merata pada semua bagian bahan yang dipanaskan karena perpindahan energi dengan tiga cara yaitu konduksi, konveksi, dan iradiasi. Penggunaan iradiasi gelombang mikro ini dibutuhkan untuk mempercepat waktu terjadinya reaksi kimia, sehingga sintesis dapat dilakukan dengan lebih efisien (lebih cepat) dan menghindari adanya pemanasan yang kurang merata dari metode pemanasan konvensional. Namun, penggunaan metode iradiasi gelombang mikro ini membutuhkan waktu reaksi yang sesuai agar didapatkan senyawa hasil reaksi yang diinginkan dengan persentase hasil yang besar. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Fariha pada tahun 2007 diketahui bahwa kondisi sintesis senyawa N-fenil-N'-benzoiltiourea dengan bahan awal benzoil klorida dengan iradiasi gelombang mikro dengan daya 110 watt dan waktu iradiasi yang berbeda

yaitu 10 detik, 30 detik dan 50 detik untuk mengetahui bagaimana pengaruh waktu terhadap persentase hasil sintesis. Pada penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Khotimah pada tahun 2007 telah dilakukan sintesis N-fenil-N'-benzoiltiourea dengan bahan awal yang digunakan adalah 2-klorobenzoilklorida dan kondisi optimalnya adalah pada daya 110 watt selama 50 detik.

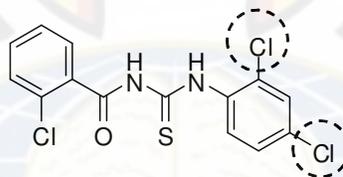
Dari penelitian ini diharapkan dapat dihasilkan senyawa N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea **Gambar 1.1**, N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-kloro benzoiltiourea **Gambar 1.2** dan N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-kloro benzoiltiourea **Gambar 1.3** dengan bahan awal 2-klorobenzoilklorida, Ammonium tiosianat, 4-kloroanilin, 2,6-dikloroanilin dan 2,4-dikloroanilin.



**Gambar 1.1**



**Gambar 1.2**

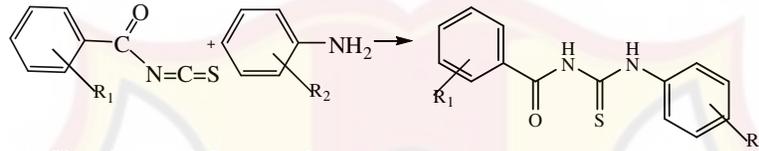


**Gambar 1.3**

Sintesis senyawa turunan N-fenil-N'-benzoiltiourea dilakukan dengan dua tahap reaksi. Tahap pertama adalah reaksi substitusi nukleofilik ammonium tiosianat dengan benzoilklorida yang menghasilkan benzoilisotiosianat. Tahap kedua adalah reaksi adisi nukleofilik antara benzoilisotiosianat dengan anilin sehingga menghasilkan senyawa N-fenil-N'-benzoiltiourea. Pada tahapan yang sama, penambahan 4-kloroanilin

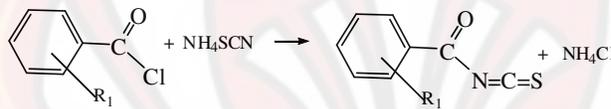
sebagai pengganti anilin yang menghasilkan N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea. Pada tahapan yang sama pula dilakukan penambahan 2,6-dikloroanilin sebagai pengganti anilin akan menghasilkan senyawa N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan dengan penambahan 2,4-dikloroanilin sebagai pengganti anilin yang menghasilkan senyawa N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.

I. Tahap substitusi nukleofilik



$R_1 = -Cl$  pada posisi C nomer 2

II. Tahap adisi nukleofilik



$R_2 = -Cl$  pada posisi C nomer 4 (4-kloroanilin)

$R_2 = -Cl$  pada posisi C nomer 2 dan 6 (2,6-dikloroanilin)

$R_2 = -Cl$  pada posisi C nomer 2 dan 4 (2,4-dikloroanilin)

**Gambar 1.4.** Reaksi substitusi nukleofilik dan adisi nukleofilik pada sintesis turunan N-fenil-N'-benzoiltiourea.

Sintesis N-fenil-N'-benzoiltiourea hampir sama dengan sintesis N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea, dan hampir sama pula dengan sintesis N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea. Perbedaannya hanya terletak pada substituen yang digunakan, yaitu anilin dengan gugus  $-Cl$  pada sintesis N-fenil-N'-benzoiltiourea kemudian 4-kloroanilin dengan gugus  $-Cl$  pada sintesis N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea, dan 2,6-dikloroanilin dengan gugus  $-Cl$  pada sintesis N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-

klorobenzoiltiourea dan 2,4-dikloroanilin dengan gugus -Cl pada sintesis N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea. Penambahan gugus kloro akan menurunkan prosen hasil sintesis karena gugus kloro memiliki sifat -I (induksi negatif) yang menghambat reaksi. Substituen kloro pada posisi *orto* menghasilkan prosen hasil sintesis yang lebih rendah dibanding pada posisi *para* karena pada posisi *orto* efek -I (induksi negatif) lebih besar dibandingkan posisi *para* (Nobrina, 2006).

Tujuan sintesis turunan N-fenil-N'-benzoiltiourea pada penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh substituen kloro pada sintesis N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea, N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea melalui reaksi adisi nukleofilik dengan bahan awal 2-klorobenzoilklorida, ammonium tiosianat, 4-kloroanilin, 2,6-dikloroanilin, 2,4-dikloroanilin dengan membandingkan randemen hasil sintesis turunan N-fenil-N'-benzoiltiourea dalam kondisi dan metode sintesis yang sama.

Hasil sintesis diuji kemurniannya dengan menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan titik penentuan lebur, sedangkan untuk identifikasi strukturnya ditentukan dengan Spektrofotometer UV, Spektrofotometer inframerah (IR), dan Spektrofotometer hidrogen resonansi magnet inti (H-RMI).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimanakah kondisi sintesis yang baik untuk sintesis N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan penambahan 4-kloroanilin terhadap 2-klorobenzoilisotiosianat dengan menggunakan metode gelombang mikro?

2. Apakah dapat disintesis N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan penambahan 2,6-dikloroanilin terhadap 2-klorobenzoilisotiosianat pada kondisi terpilih?
3. Bagaimana pengaruh substituen 2,6-dikloroanilin terhadap persentase hasil sintesis N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dibandingkan N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea?
4. Apakah dapat disintesis N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan penambahan 2,4-dikloroanilin terhadap 2-klorobenzoilisotiosianat pada kondisi terpilih?
5. Bagaimana pengaruh substituen 2,4-dikloroanilin terhadap persentase hasil sintesis N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dibandingkan N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea?

Berdasarkan perumusan masalah diatas, yang menjadi tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Menentukan kondisi yang baik untuk sintesis N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan metode gelombang mikro.
2. Melakukan sintesis senyawa N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea pada kondisi terpilih.
3. Membandingkan pengaruh substituen kloro terhadap persentase hasil sintesis turunan N-(2,6-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dibandingkan N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea.
4. Melakukan sintesis senyawa N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea pada kondisi terpilih.
5. Membandingkan pengaruh substituen kloro terhadap persentase hasil sintesis turunan N-(2,4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dibandingkan N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea.

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Senyawa N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dapat dihasilkan dari penambahan senyawa 4-kloroanilin dengan hasil reaksi 2-klorobenzoilisotiosianat pada kondisi terpilih.
2. Senyawa N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dapat dihasilkan dari penambahan senyawa 2,6-dikloroanilin dengan hasil reaksi 2-klorobenzoilisotiosianat pada kondisi terpilih.
3. Adanya substituen 2,6-dikloroanilin pada anilin akan menurunkan persentase hasil sintesis N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.
4. Senyawa N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dapat dihasilkan dari penambahan senyawa 2,4-dikloroanilin dengan hasil reaksi 2-klorobenzoilisotiosianat pada kondisi terpilih.
5. Adanya substituen 2,4-dikloroanilin pada anilin akan menurunkan persentase hasil sintesis N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea.

Manfaat dari penelitian diharapkan dapat bermanfaat dan memberikan informasi serta sebagai dasar bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis terutama untuk dapat menghasilkan N-(2,6-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan N-(2,4-diklorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dalam jumlah besar yang merupakan bahan dasar untuk sintesis senyawa turunan N-(4-klorofenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea selanjutnya yang efektif sebagai obat yang bekerja pada sistem saraf pusat. Selain itu senyawa yang terbentuk diharapkan dapat lebih efektif sebagai obat yang bekerja pada susunan saraf pusat.