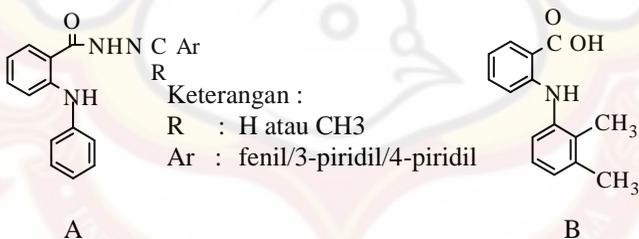


BAB 1

PENDAHULUAN

Berbagai macam senyawa sintesis diteliti untuk pengobatan berbagai penyakit, diantaranya analgesik dan antiinflamasi. Untuk mendapatkan senyawa baru dengan aktivitas yang optimal dapat dilakukan dengan memodifikasi senyawa awal. Modifikasi struktur dapat dilakukan dengan penambahan gugus atau substituen secara rasional dengan tujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang memiliki aktivitas yang lebih tinggi sehingga nilainya lebih ekonomis (Siswando dan Soekardjo, 2000).

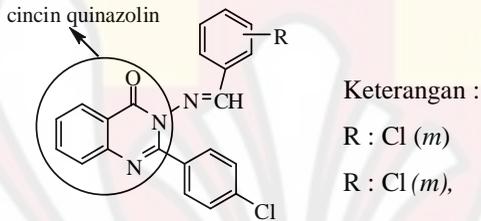
Penelitian yang dilakukan oleh Almasirad *et al.* (2006) menunjukkan adanya gugus hidrazid pada turunan fenilhidrazon yang dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX). Dari hasil penelitian ini, telah dilakukan sintesis dan evaluasi farmakologi terhadap senyawa bioaktif turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat yang ditunjukkan oleh **gambar 1.1.** Senyawa hasil sintesis ini efektif sebagai bahan analgesik dan menunjukkan aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan dengan asam mefenamat.



Gambar 1.1.A. Struktur Struktur senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat.
B. Struktur asam mefenamat.

Pada penelitian ini akan disintesis senyawa baru dengan struktur yang mirip

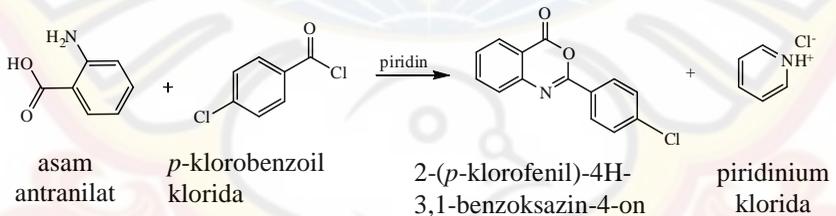
dengan senyawa turunan N-arilhidrazon, dimana pada senyawa baru ini terjadi siklisasi membentuk cincin quinazolin yang ditunjukkan pada gambar 1.2.



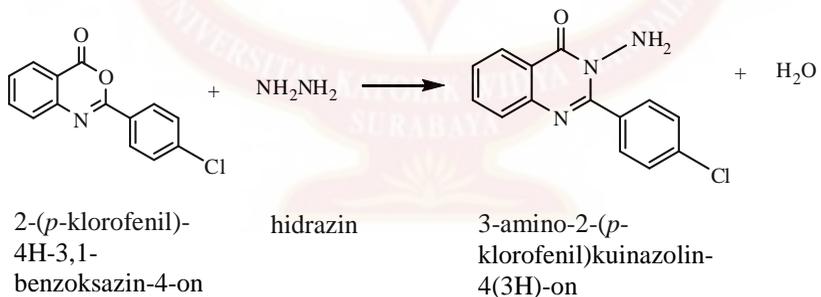
Gambar 1.2. Struktur senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on.

Senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on ini disintesis melalui tiga tahapan reaksi seperti yang tertera pada gambar di bawah ini :

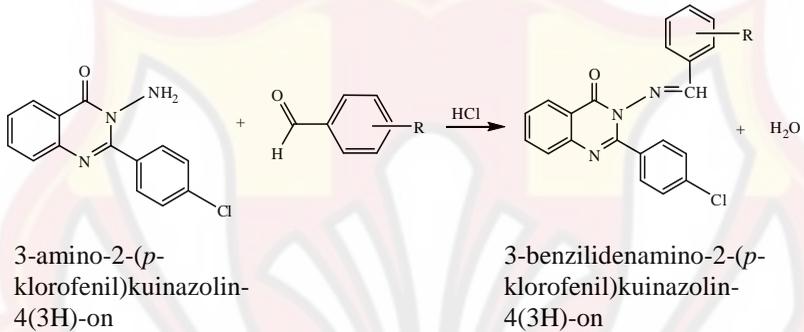
1. Tahap pertama



2. Tahap kedua



3. Tahap ketiga



Keterangan : R : Cl (*m*); Cl (*m*), (*p*)

Prosedur tahap pertama dan tahap kedua pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Alagarsamy. Tahap pertama yaitu reaksi antara asam antranilat dan *p*-klorobenzoil klorida membentuk senyawa 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on. Pembentukan ini terjadi melalui reaksi substitusi nukleofilik. Pada reaksi ini digunakan *p*-klorobenzoil klorida karena atom Cl memiliki nilai π dan σ yang positif yaitu 0,70 dan 0,23 sehingga menyebabkan peningkatan sifat lipofilik dan elektrofilik. Peningkatan kedua sifat ini dapat meningkatkan aktifitas senyawa. Di samping itu, halogenasi pada posisi para dari cincin aromatis akan mencegah terjadinya reaksi hidroksilasi sehingga masa kerja obat menjadi lebih panjang (Susilowati dan Siswandono, 1998). Piridin digunakan sebagai basa yang berfungsi menangkap asam klorida yang terbentuk selama reaksi dengan membentuk garam piridinium klorida. Reaksi tahap kedua adalah reaksi antara 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on dan hidrazin hidrat membentuk senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on yang terjadi melalui reaksi substitusi

nukleofilik (Alagarsamy *et al.*, 2002). Kedua reaksi ini perlu dilakukan karena senyawa awal yang akan digunakan dalam penelitian ini belum tersedia. Pada tahap ketiga terjadi reaksi antara senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan aldehid dengan penambahan katalis asam. Tahap ketiga ini merupakan reaksi yang belum pernah dilakukan. Menurut penelitian yang dilakukan Almasirad, hidrazid yang direaksikan dengan suatu aldehid telah berhasil membentuk senyawa turunan N-arilhidrazon dengan memberikan persentase hasil sintesis yang cukup tinggi (Almasirad *et al.*, 2006). Oleh karena itu, diharapkan dengan prosedur yang sama dapat menghasilkan senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on yang memberikan rendemen hasil sintesis yang cukup tinggi pula.

Pada penelitian ini digunakan dua macam aldehid yaitu 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid. Reaksi terjadi melalui mekanisme adisi nukleofilik dan akan membentuk dua senyawa yang merupakan turunan dari kuinazolin yaitu 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on. Tujuan melakukan sintesis kedua senyawa tersebut adalah untuk mengetahui perbandingan persentase hasil yang didapat pada kondisi yang sama antara penambahan 2-kloro benzaldehid dengan benzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehid dengan benzaldehid pada senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on. Persentase hasil yang diperoleh digunakan untuk mengetahui pengaruh dari jumlah kloro pada sintesis senyawa turunan 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on.

Gugus karbonil pada tahap ketiga memiliki muatan positif parsial sehingga serangan nukleofili pada atom karbon dari ikatan rangkap karbon-oksigen dapat terjadi. Elektron pi pada ikatan karbon-oksigen bergerak ke atom oksigen, yang karena keelektronegativitasnya, dapat dengan mudah

menampung muatan negatif yang diperolehnya. Adanya substituen kloro yang bersifat pendeaktif elektron menyebabkan muatan positif pada karbon karbonil semakin sedikit sehingga penambahan substituen kloro akan menurunkan rapatan elektron dalam cincin dan menyebabkan atom C positif pada karbonil lebih sulit terbentuk. Atom C positif pada karbonil menjadi lebih sulit diserang oleh nukleofil sehingga reaksi adisi pada turunan imina sulit terbentuk dan akhirnya pada tahap akhir reaksi dapat menurunkan persentase hasil sintesis.

Hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik lebur, sedangkan untuk identifikasi struktur ditentukan dengan spektrofotometri UV, spektrofotometri *infrared* (IR) dan spektrofotometri resonansi magnet inti hidrogen ($^1\text{H-RMI}$).

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

1. Apakah senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 2-kloro benzaldehida, dan berapa persentase hasil yang didapat?
2. Apakah senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(*p*-kloro fenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 2,4-diklorobenzaldehida dan berapa persentase hasil yang didapat?
3. Bagaimana pengaruh substituen 2-klorobenzaldehida dan 2,4-diklorobenzaldehida terhadap persentase hasil sintesis senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on pada kondisi yang sama?

Berdasarkan rumusan masalah diatas, yang menjadi tujuan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Melakukan sintesis 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4-on senyawa dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 2-kloro benzaldehid.
2. Melakukan sintesis senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4-on dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 2,4-dikloro benzaldehida dan berapa persentase hasil yang didapat?
3. Mengetahui pengaruh substituen 2-klorobenzaldehid dan 2,4-diklorobenzaldehida terhadap persentase hasil sintesis senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on pada kondisi yang sama?

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Senyawa 3-(2-klorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 2-klorobenzaldehid.
2. Senyawa 3-(2,4-diklorobenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 2,4-dikloro benzaldehid.
3. Substituen 2-klorobenzaldehida dan 2,4-diklorobenzaldehida terhadap persentase hasil sintesis senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil) kuinazolin-4(3*H*)-on yang dilakukan pada kondisi yang sama dapat menurunkan persentase hasil sintesis.

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai

informasi ilmiah bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis turunan 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on yang lain sehingga dapat digunakan dalam pengembangan ilmu farmasi serta dapat digunakan sebagai obat analgetika.

