

BAB 1

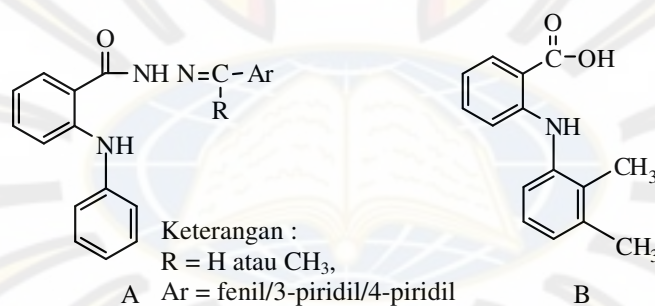
PENDAHULUAN

Dewasa ini ilmu pengetahuan di bidang kedokteran dan farmasi, khususnya untuk tujuan pengobatan mengalami kemajuan yang pesat. Pengobatan terhadap suatu penyakit mendapat perhatian yang cukup serius, salah satunya nyeri. Rasa nyeri merupakan gejala yang ditimbulkan oleh suatu penyakit yang berfungsi melindungi tubuh serta memberikan isyarat tanda bahaya tentang adanya gangguan-gangguan di jaringan seperti peradangan, infeksi jasad renik atau kejang otot. Rangsangan mekanis, kimiawi, fisis dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut sebagai mediator nyeri seperti histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin (Rang *et al.*, 2003). Dengan demikian, obat-obat yang dapat menekan, mengurangi, bahkan menghilangkan rasa nyeri sangatlah dibutuhkan.

Salah satu obat yang menjadi pilihan pertama untuk mengobati rasa nyeri karena peradangan adalah obat anti-inflamasi nonsteroid. Obat-obat tersebut mampu untuk menghambat enzim siklooksigenase, sehingga sintesis dari prostaglandin yang merupakan mediator peradangan dapat terhambat. Obat anti-inflamasi nonsteroid yang paling sering digunakan adalah turunan asam salisilat, asam asetat, asam propionat, asam fenamat, pirazolon dan oksikam. Obat-obat golongan tersebut memberikan efek samping yang merugikan, misalnya : asam salisilat dapat mengiritasi lambung dan pendarahan, dan turunan asam antranilat dapat menyebabkan mual, diare, nyeri abdominal, anemia, agranulositosis dan trombositopenia (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Oleh karena itulah pengembangan obat-obat anti-inflamasi sangatlah diperlukan.

Pengembangan obat anti-inflamasi dapat dilakukan baik dengan penemuan senyawa baru yang aktivitasnya tinggi dan efek samping rendah, maupun dengan meningkatkan potensi obat-obat yang sudah ada melalui sintesis senyawa baru. Salah satu strategi penting dalam pengembangan obat baru adalah dengan cara membuat turunan-turunan senyawa yang sudah diketahui aktivitasnya, kemudian menguji aktivitas turunan-turunan tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

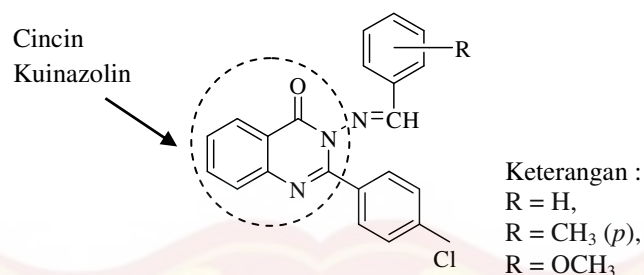
Pada penelitian sebelumnya telah ditemukan bahwa turunan fenilhidrazon memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat enzim COX. Selain itu, telah dilakukan juga sintesis dan uji farmakologi terhadap turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat yang ditunjukkan oleh **gambar 1.1**. Pada uji farmakologi senyawa tersebut ternyata menunjukkan bahwa senyawa tersebut efektif sebagai analgesik yang aktivitasnya 3,6 kali lebih besar dibandingkan dengan asam mefenamat (Almasirad *et al.*, 2006). Dari penelitian sebelumnya, ditemukan pula bahwa senyawa kuinazolin memiliki potensi aktivitas analgesik (Alagarsamy *et al.*, 2006).



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

Pada penelitian ini, akan disintesis senyawa baru yang strukturnya mirip dengan senyawa turunan N-arilhidrazon. Akan tetapi, pada senyawa

baru ini akan terjadi siklisasi dan akan terbentuk cincin pirimidin seperti yang ditunjukkan oleh **gambar 1.2**.



Gambar 1.2. Struktur senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on

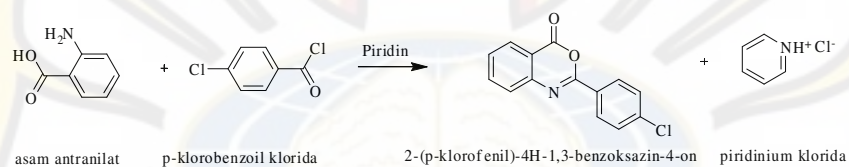
Pada sintesis senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on ini, perlu dilakukan dalam 3 tahapan reaksi karena ketidakterdediaannya senyawa induk 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on. Prosedur penelitian untuk tahap pertama dan tahap kedua dilakukan sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya (Alagarsamy *et al*,2006). Tahap pertama merupakan tahap reaksi antara asam antranilat dan *p*-klorobenzoil klorida sehingga terbentuk senyawa 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-1,3-benzoksazin-4-on. Pada reaksi tahap pertama ini tidak digunakan benzoil klorida seperti yang dilakukan oleh Alagarsamy *et al* (2006), akan tetapi digunakan turunan benzoil klorida yaitu *p*-klorobenzoil klorida. Penggunaan penambahan atom kloro ini diharapkan dapat meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik dari senyawa, sehingga dapat meningkatkan aktivitas dari senyawa. Selain itu, halogen pada posisi para pada cincin aromatik dapat mencegah terjadinya reaksi hidrosilasi yang disebabkan karena adanya detoksifikasi cincin aromatik pada proses metabolisme tubuh. Hal ini dapat membuat masa kerja obat menjadi lebih panjang (Siswandono dan Susilowati, 1998).

Pada reaksi tahap pertama ini, digunakan piridin yang berfungsi sebagai basa penangkap asam klorida yang terbentuk selama reaksi dan

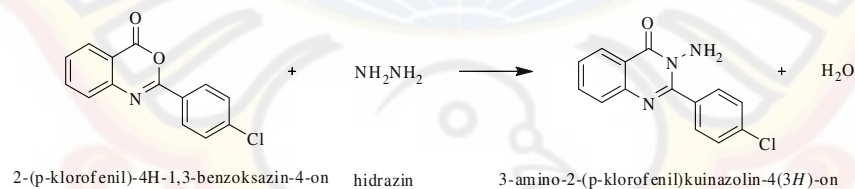
membentuk garam piridinium klorida. Pada tahap reaksi selanjutnya, senyawa 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-1,3-benzoksazin-4-on direaksikan dengan hidrazin hidrat sehingga terbentuk senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on (Alagarsamy *et al.*, 2006). Untuk reaksi tahap ketiga dilakukan reaksi yang belum pernah dilakukan sebelumnya, dimana senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on direaksikan dengan aldehid dengan penambahan katalis asam. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Almasirad, senyawa turunan *N*-arilhidrazon ini telah berhasil disintesis dengan mereaksikan suatu campuran hidrazid dengan suatu aldehid dan memberikan persentase hasil sintesis yang cukup tinggi (Almasirad *et al.*, 2006). Oleh karena itu, pada penelitian ini diharapkan dengan prosedur tersebut maka dapat dihasilkan senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on dengan persentase hasil yang cukup tinggi pula.

Sintesis senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on ini dilakukan melalui tiga tahapan reaksi, seperti yang tertera pada gambar di bawah ini:

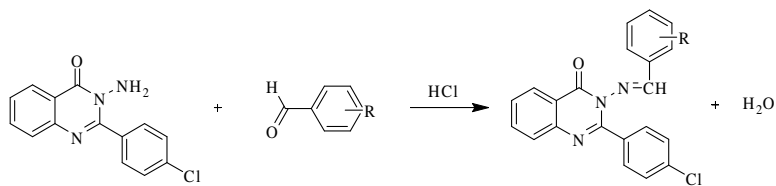
1. Tahap pertama



2. Tahap kedua



3. Tahap ketiga

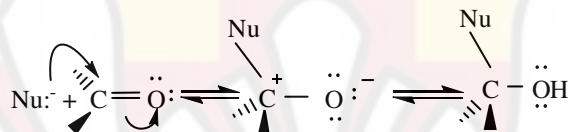


3-amino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on

3-benzilidenamino-2-(p-klorofenil)kuinazolin-4(3H)-on

Keterangan : R = H, CH₃ (*p*), dan OCH₃ (*p*)

Pada tahap ketiga dari penelitian ini terjadi reaksi adisi nukleofilik dimana mekanismenya secara umum digambarkan pada **gambar 1.3**.



Gambar 1.3. Mekanisme reaksi adisi nukleofilik

Pada tahap ini digunakan dua macam aldehid yaitu 4-metilbenzaldehyd dan 4-metoksibenzaldehyd. Substituen metil dan metoksi merupakan substituen pendonor elektron ke cincin yang dapat meningkatkan kerapatan elektron dalam cincin. Dengan adanya pendonor elektron ini intermediate atom C yang positif akan semakin mudah terbentuk. Dengan demikian, persentase hasil akan semakin meningkat. Substituen metil merupakan pendonor elektron yang lebih kuat dibandingkan dengan substituen metoksi.

Adapun tujuan dari penggunaan dua macam aldehid ini adalah untuk mengetahui pengaruh substituen metil dan metoksi pada benzaldehyd yang ditunjukkan melalui perbedaan persentase hasil sintesis. Selain itu juga persentase kedua hasil sintesis tersebut akan dibandingkan dengan sintesis

senyawa menggunakan benzaldehid. Hal ini bertujuan untuk melihat adanya pengaruh hasil sintesis dengan menggunakan substituen dan tanpa menggunakan substituen.

Hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis dan penentuan titik lebur, sedangkan untuk identifikasi struktur ditentukan dengan Spektrofotometer UV, inframerah dan Hidrogen Resonansi Magnet Inti.

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

1. Apakah senyawa 3-(benzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan benzaldehid, dan berapa persentase hasil yang didapat pada kondisi sama?
2. Apakah senyawa 3-(4-metilbenzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-metilbenzaldehyd, dan berapa persentase hasil yang didapat pada kondisi sama?
3. Apakah senyawa 3-(4-metoksibenzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-metoksibenzaldehyd, dan berapa persentase hasil yang didapat pada kondisi sama?
4. Bagaimanakah pengaruh penambahan 4-metilbenzaldehyd terhadap persentase hasil sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan benzaldehida pada kondisi yang sama?
5. Bagaimanakah pengaruh penambahan 4-metoksibenzaldehyd terhadap

persentase hasil sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan benzaldehida pada kondisi yang sama?

6. Bagaimanakah pengaruh penambahan 4-metilbenzaldehyd terhadap persentase hasil sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan 4-metoksibenzaldehyd pada kondisi yang sama?

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Melakukan sintesis senyawa 3-benzilidinamino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan benzaldehid.
2. Melakukan sintesis senyawa 3-(4-metilbenzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-metilbenzaldehyd.
3. Melakukan sintesis senyawa 3-(4-metoksibenzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-metoksibenzaldehyd.
4. Mengetahui pengaruh penambahan 4-metilbenzaldehyd terhadap persentase hasil sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan benzaldehida pada kondisi yang sama.
5. Mengetahui pengaruh penambahan 4-metoksibenzaldehyd terhadap persentase hasil sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan benzaldehida pada kondisi yang sama.

6. Mengetahui pengaruh penambahan 4-metilbenzaldehyd terhadap persentase hasil sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan 4-metoksibenzaldehyda pada kondisi yang sama.

Hipotesis penelitian ini adalah :

1. Senyawa 3-benzilidinamino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan benzaldehyd.
2. Senyawa 3-(4-metilbenzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-metilbenzaldehyd.
3. Senyawa 3-(4-metoksibenzilidinamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-metoksibenzaldehyd.
4. Penambahan 4-metilbenzaldehyd memberikan persentase hasil yang lebih banyak dalam sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan benzaldehyda pada kondisi yang sama.
5. Penambahan 4-metoksibenzaldehyd memberikan persentase hasil yang lebih banyak dalam sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan benzaldehyda pada kondisi yang sama.
6. Penambahan 4-metilbenzaldehyd memberikan persentase hasil yang lebih banyak dalam sintesis senyawa turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dibandingkan dengan penambahan 4-metoksibenzaldehyda pada kondisi yang sama.

Dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis turunan 2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on yang lain sehingga dapat digunakan dalam pengembangan ilmu farmasi serta diharapkan dapat digunakan sebagai obat analgesik.

