

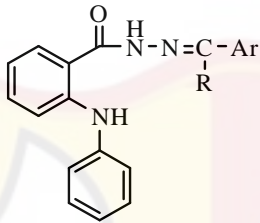
BAB 1

PENDAHULUAN

Obat antiinflamasi non steroid (AINS) merupakan agen terapeutik yang sangat berpotensi untuk pengobatan peradangan. Salah satu contohnya adalah turunan asam antranilat (Gringauz, 1997). Obat-obat golongan ini bekerja dengan menghambat metabolisme asam arakidonat (AA) melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) sehingga dapat menghambat produksi prostaglandin, seperti PGE₂ yang berfungsi sebagai mediator peradangan sekaligus nyeri (Almasirad *et. al.*, 2006).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Alagarsamy *et. al.* (2002), menunjukkan bahwa senyawa turunan dari kuinazolin mempunyai efek analgesik. Senyawa kuinazolin mengandung gugus hidrazid dan atom karbon yang berikatan dengan atom hidrogen. Apabila atom hidrogen diganti substituen metil akan menurunkan aktifitas analgesik karena menghambat ruang kerja imina dari arilhidrazon dalam rekognisi bioreseptor (Almasirad *et. al.*, 2006).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Almasirad *et. al.* (2006) menunjukkan bahwa adanya gugus hidrazid pada turunan N-arilhidrazon dapat menghambat enzim COX. Berdasarkan penelitian tersebut, telah dilakukan sintesis dan evaluasi farmakologi terhadap senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat yang ditunjukkan pada **gambar 1.1**. Senyawa hasil sintesis mempunyai potensi analgesik 3,6 kali lebih besar dibandingkan dengan asam mefenamat (Almasirad *et. al.*, 2006).



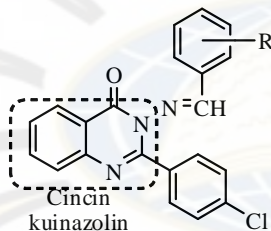
Keterangan :

R : H atau CH₃

Ar : fenil/3-piridil/4-piridil

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

Pada penelitian ini akan disintesis senyawa baru dengan struktur yang mirip dengan **gambar 1.1**, dimana pada senyawa baru ini terjadi siklisasi membentuk cincin kuinazolin yang ditunjukkan pada **gambar 1.2**.



Keterangan :

R : H

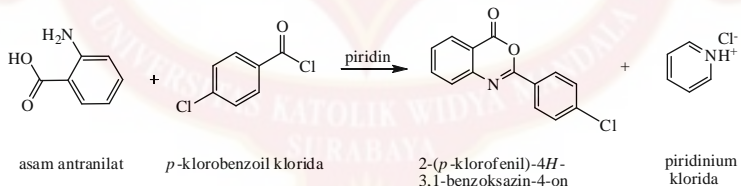
R : OH (*p*), OCH₃ (*m*)

R : (OCH₃)₂ (*m*), (*p*)

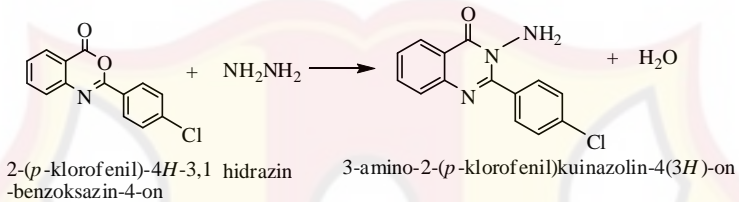
Gambar 1.2. Struktur senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on.

Senyawa turunan fenilkuinazolin-4-on tidak dapat disintesis hanya melalui satu tahapan reaksi. Hal ini disebabkan karena senyawa awal masih belum tersedia. Senyawa turunan ini disintesis melalui tiga tahapan reaksi, yaitu :

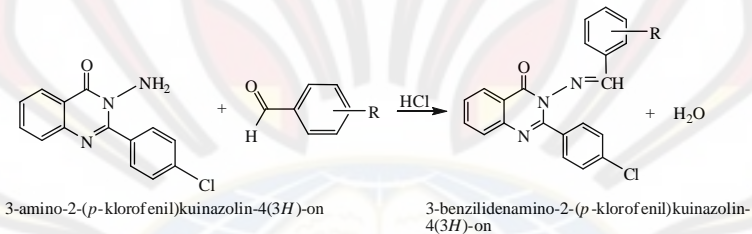
1. Tahap pertama



2. Tahap kedua



3. Tahap ketiga

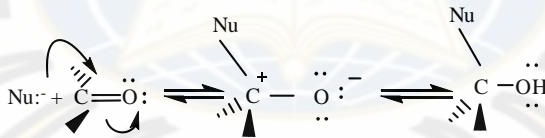


Keterangan : R : OH (*p*), OCH₃ (*m*); (OCH₃)₂ (*m*), (*p*)

Prosedur pada tahap pertama dan kedua mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Alagarsamy *et. al.* (2002). Pada tahap pertama, terjadi siklisasi membentuk cincin pirimidin. Pada tahap ini asam antranilat direaksikan dengan *p*-klorobenzoil klorida membentuk senyawa 2-(*p*-klorofenil)-4*H*-3,1-benzoksazin-4-on serta digunakan piridin sebagai basa yang berfungsi menangkap asam klorida yang terbentuk selama reaksi, dengan membentuk garam piridinium klorida. Atom klor pada *p*-klorobenzoil klorida memiliki nilai π dan σ yang positif yaitu 0,70 dan 0,23 sehingga dapat meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik. Peningkatan kedua sifat tersebut akan meningkatkan aktivitas senyawa. Selain itu, halogenasi pada posisi *para* dari cincin aromatik akan mencegah terjadinya reaksi hidroksilasi sehingga masa kerja obat menjadi lebih panjang (Susilowati dan Siswandono, 1998). Untuk reaksi tahap kedua antara

senyawa 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 (Algarsamy *et al.*, 2002). Untuk reaksi tahap ketiga antara senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dan aldehid dengan penambahan katalis asam merupakan reaksi yang belum pernah dilakukan. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Almasirad *et. al.* yaitu mereaksikan senyawa turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat dan suatu aldehid telah berhasil membentuk senyawa yang ditunjukkan pada **gambar 1.1** yang memiliki persentase hasil sintesis tinggi (Almasirad *et al.*, 2006). Oleh sebab itu, diharapkan dengan prosedur yang sama dapat menghasilkan senyawa yang ditunjukkan pada **gambar 1.2** dengan memberikan rendeman hasil sintesis yang cukup tinggi pula.

Pada tahap ketiga terjadi reaksi adisi nukleofilik, dimana mekanisme secara umumnya ditunjukkan pada **gambar 1.3** :



Gambar 1.3. Mekanisme reaksi adisi nukleofilik secara umum.

Pada tahap ini digunakan dua macam aldehid, yaitu 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid dan 3,4-dimetoksibenzaldehid, sehingga terbentuk dua senyawa turunan kuinazolin, yaitu 3-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dan 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4-on. Substituen hidroksi dan metoksi pada benzaldehid merupakan gugus pendonor elektron pada cincin. Adanya pendonor elektron ini, atom karbon karbonil menjadi lebih positif sehingga mempercepat terjadinya reaksi. Dengan demikian, persentase hasil akan

semakin meningkat. Substituen hidroksi merupakan pendonor elektron yang lebih kuat dibandingkan dengan substituen metoksi.

Tujuan mensintesis kedua senyawa tersebut adalah untuk mengetahui perbandingan substituen 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid dan 3,4-dimetoksibenzaldehid dilihat pada kondisi yang sama yang ditunjukkan melalui persentase hasil sintesis, kemudian persentase hasil kedua senyawa akan dibandingkan dengan persentase hasil senyawa 3-benzilideamino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on.

Hasil sintesis diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik lebur, sedangkan untuk identifikasi strukturnya ditentukan dengan Spektrofotometri UV, Spektrofotometri inframerah (IR), dan Spektrometri resonansi magnet inti hidrogen ($^1\text{H-NMR}$).

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

1. Apakah senyawa 3-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid, dan berapa persentase hasil yang didapat pada kondisi yang sama?
2. Apakah senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehid, dan berapa persentase hasil yang didapat pada kondisi yang sama?
3. Bagaimana pengaruh substituen 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid dan 3,4-dimetoksibenzaldehid terhadap persentase hasil sintesis

senyawa 3-amino-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4(3*H*)-on pada kondisi yang sama?

Berdasarkan perumusan masalah di atas, yang menjadi tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Melakukan sintesis senyawa 3-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyd.
2. Melakukan sintesis senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehyd.
3. Mengetahui pengaruh substituen 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyd dan 3,4-dimetoksibenzaldehyd 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-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyd.
2. Senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on dapat dihasilkan dari reaksi antara 3-amino-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on dengan penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehyd.
3. Pada kondisi yang sama senyawa 3-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)-kuinazolin-4-on memberikan persentase hasil sintesis yang lebih tinggi dibandingkan senyawa 3-(3,4-dimetoksibenzilidenamino)-2-(*p*-klorofenil)kuinazolin-4-on.

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

