

BAB 1 PENDAHULUAN

Pengembangan suatu senyawa aktif dapat dilakukan dengan memodifikasi struktur suatu senyawa aktif atau memodifikasi senyawa induk dengan dasar pemilihan gugus atau substituen secara rasional. Dengan demikian akan diperoleh senyawa yang lebih aktif, lebih selektif dengan efek samping dan toksisitas yang rendah (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Modifikasi struktur obat dari senyawa induk dapat menyebabkan terjadinya perubahan terhadap sifat fisika kimia senyawa dan aktivitas biologisnya berdasarkan pemilihan gugus yang ditambahkan dalam struktur obat (Susilowati dan Siswandono, 1998).

Siswandono (1999) berhasil memodifikasi struktur urea melalui reaksi asilasi antara urea dengan turunan benzoil klorida yang menghasilkan senyawa baru turunan benzoilurea yang berefek pada sistem saraf pusat. Penelitian lebih lanjut telah dilakukan oleh Susana *et al.* (2004) yang memodifikasi struktur benzoilurea dengan mengganti atom O pada urea dengan atom S menjadi benzoiltiourea supaya lipofilisitasnya meningkat dan telah teruji berefek pada sistem saraf pusat juga. Selain efek tersebut, senyawa benzoiltiourea juga mempunyai aktivitas biologis lainnya seperti insektisida, antivirus, antituberkulosa dan antimikroba (Xu *et al.*, 2003; Kosakawski *et al.*, 2006; Kachhadia *et al.*, 2004).

Senyawa turunan tiourea dapat disintesis dengan dua macam metode seperti tanpa pemanasan dan metode pemanasan. Penelitian terdahulu telah dilakukan oleh Xu *et al.* pada tahun 2003 yang berhasil mensintesis senyawa N-(2,4-difluorofenil)-N'-(2,4-dikloro-3-nitro-5-fluorobenzoil)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, yaitu cara refluks dan metode gelombang mikro yang menggunakan *microwave*. Senyawa N-fenil-N'-(2-klorobenzoil)tiourea telah disintesis dengan metode pemanasan 100°C selama 2,5 jam dengan persentase hasil 54,35% (Nobrina, 2006). Metode gelombang mikro telah digunakan untuk mensintesis senyawa N-fenil-N'-benzoiltiourea sebesar $58,55 \pm 0.09\%$ (Fitriyah, 2006).

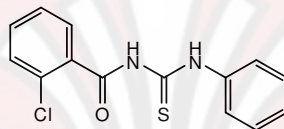
Gelombang mikro merupakan hasil radiasi yang dapat ditransmisikan, dipantulkan atau diserap tergantung dari bahan yang berinteraksi dengannya. Pemanasan dengan gelombang mikro melibatkan dua mekanisme yaitu polarisasi dipolar dan konduksi ionik. Jika suatu molekul atau ion disinari dengan gelombang mikro, molekul atau ion tersebut akan menyejajarkan dirinya dengan medan listrik. Pada proses ini molekul atau ion tersebut akan mengabsorpsi energi gelombang mikro dan mengubahnya dalam bentuk panas melalui pergeseran dan tumbukan antar molekul yang terjadi (Boye, 2005).

Microwave dapat membuat air berputar, putaran molekul air akan mendorong terjadinya tabrakan antar molekul dan akhirnya memanaskan melalui perpindahan energi panas yang disebabkan oleh pergerakan molekul-molekul. Perpindahan energi panas dapat terjadi dengan tiga cara berbeda yaitu konduksi, konveksi dan radiasi (Febrian, 2008).

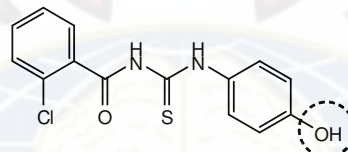
Iradiasi gelombang mikro merupakan metode pemberian energi yang memungkinkan terjadinya reaksi pada kondisi bebas pelarut. Penggunaan iradiasi gelombang mikro juga dapat mempersingkat waktu reaksi dan meningkatkan persen hasil (Rudyanto, 2006). Namun penggunaan metode gelombang mikro ini membutuhkan waktu reaksi dan daya yang sesuai agar didapat hasil reaksi yang diinginkan dengan persentase hasil yang besar. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Firdausi pada tahun 2007

diketahui bahwa kondisi optimum sintesis senyawa N-fenil-N'-benzoiltiourea dengan bahan awal benzoil klorida dengan iradiasi gelombang mikro adalah pada daya 110 watt selama 30 detik. Penelitian selanjutnya telah dilakukan dengan bahan awal 2-klorobenzoil klorida dan diperoleh kondisi optimum pada daya 110 watt selama 50 detik (Khotimah, 2007).

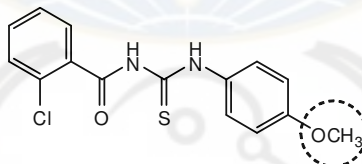
Penelitian ini dilakukan untuk mensintesis senyawa N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea (senyawa 1), N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea (senyawa 2), dan N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea (senyawa 3) dengan bahan awal 2-klorobenzoil klorida, ammonium tiosianat, anilin, *p*-aminofenol, dan *p*-anisidin dengan metode gelombang mikro.



Gambar 1.1. Senyawa N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea (Senyawa 1).



Gambar 1.2. Senyawa N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea (Senyawa 2).



Gambar 1.3. Senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea (Senyawa 3).

Sintesis senyawa tersebut terdiri dari dua tahap yaitu tahap substitusi nukleofilik dan adisi nukleofilik. Tahap pertama adalah reaksi substitusi nukleofilik ammonium tiosianat dengan 2- klorobenzoil klorida yang menghasilkan 2-klorobenzoil isotiosianat. Tahap kedua adalah reaksi adisi nukleofilik antara 2-klorobenzoil isotiosianat dengan anilin yang menghasilkan N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea. Pada tahapan yang sama, senyawa N-(4-hidroksifenil)-N'-2- klorobenzoiltiourea dihasilkan dengan penambahan *p*-aminofenol sebagai pengganti anilin sedangkan senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dihasilkan dengan penambahan *p*-anisidin sebagai pengganti anilin (Xu *et al.*, 2003).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan substituen *p*-aminofenol dan *p*-anisidin dilihat pada kondisi optimum yang ditunjukkan melalui persentase hasil sintesis. Gugus -OH dan -OCH₃ merupakan gugus aktivator yang akan mendorong elektron ke gugus asil oleh adanya resonansi, sama seperti mendorong ke cincin aromatik, sehingga adanya substituen ini mempermudah polarisasi gugus karbonil dan mempermudah terjadinya penyerangan gugus karbonil terhadap nukleofil (Mc Murry, 2000). Sebagai parameternya dilakukan perbandingan persentase hasil sintesis dari senyawa 2 dengan senyawa 1, senyawa 3 dengan senyawa 1, dan senyawa 2 dengan senyawa 3.

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

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana kondisi sintesis yang baik untuk mensintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan penambahan anilin terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat dengan menggunakan metode gelombang mikro berdasarkan persentase hasil yang terbesar?
2. Apakah dapat disintesis N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan penambahan *p*-anisidin terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat dengan kondisi terpilih?
3. Apakah dapat disintesis N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan penambahan *p*-aminofenol terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat dengan kondisi terpilih?
4. Bagaimana pengaruh penambahan *p*-aminofenol dan *p*-anisidin pada kondisi terpilih dengan membandingkan persentase hasil sintesis N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea terhadap N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea?

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka di bawah ini diuraikan yang menjadi tujuan penelitian yaitu:

1. Menentukan kondisi sintesis N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dengan penambahan anilin terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat dengan metode gelombang mikro berdasarkan persentase hasil yang terbesar.
2. Melakukan sintesis senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan penambahan *p*-anisidin terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat dengan kondisi terpilih.
3. Melakukan sintesis senyawa N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoil tiourea dengan penambahan *p*-aminofenol terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat dengan kondisi terpilih.

4. Membandingkan persentase hasil sintesis N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan N-(4-metoksifenil)-N'-2-kloro benzoil tiourea terhadap N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea.

Berikut ini merupakan hipotesis dari penelitian yang dilakukan:

1. Senyawa N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dapat dihasilkan dari penambahan senyawa *p*-anisidin terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat.
2. Senyawa N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dapat dihasilkan dari penambahan senyawa *p*-aminofenol terhadap 2-klorobenzoil isotiosianat
3. Penambahan *p*-aminofenol dan *p*-anisidin meningkatkan persentase hasil sintesis N-(4-hidroksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dan N-(4-metoksifenil)-N'-2-klorobenzoiltiourea dibandingkan dengan penambahan anilin.

Manfaat dari penelitian ini diharapkan agar dapat memberikan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya untuk menghasilkan senyawa turunan N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea khususnya dengan menggunakan teknologi gelombang mikro. Selain itu, diharapkan turunan N-fenil-N'-2-klorobenzoiltiourea dapat bermanfaat bagi pengembangan obat baru dalam dunia kefarmasian, sebagai penekan sistem saraf pusat.