

BAB I

PENDAHULUAN

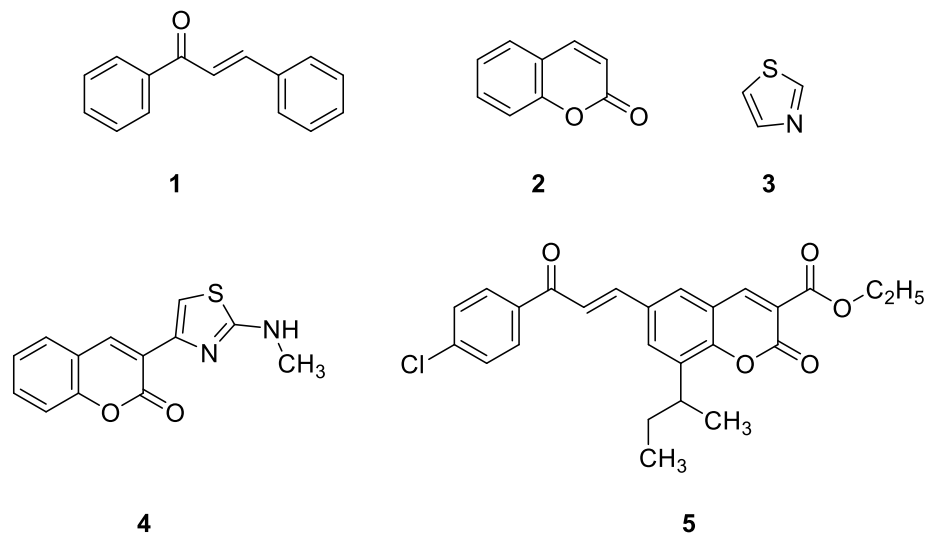
1.1 Latar Belakang

Penelitian dalam dunia sintesis senyawa organik saat ini mengalami kemajuan pesat yang menuntut adanya pengembangan metode sintesis secara efisien dan memiliki bioaktivitas baru. Tuntutan tersebut muncul seiring dengan munculnya masalah baru. Masalah tersebut muncul karena bakteri, virus, dan jamur patogenik mudah mengalami mutasi seiring berjalannya waktu (DiMasi *et al.*, 2003). Selain itu, penemuan obat membutuhkan waktu dan biaya yang besar (Meunier, 2008). Kedua masalah tersebut mengakibatkan obat-obatan yang beredar di masyarakat dengan cepat menjadi tidak efektif untuk menghambat atau membunuh patogen.

Salah satu metode pengembangan obat-obatan secara efisien untuk menanggulangi masalah tersebut adalah metode hibridisasi molekuler (*molecular hybridization*). Hibridisasi molekuler merupakan strategi mendesain molekul baru secara rasional dengan menggabungkan domain-domain molekul penyusun senyawa bahan alam yang telah diketahui bioaktivitasnya (Viegas-Junior *et al.*, 2007). Domain-domain yang membawa aktivitas biologis tersebut disebut farmakofor, sedangkan molekul baru yang disusun secara hibridisasi molekuler disebut molekul hibrida (*Hybrid Molecule*) (Meunier, 2008). Contoh molekul hibrida yang telah dipasarkan adalah pexidartinib (nama dagang Turalio™), obat untuk tumor sendi langka.

Farmakofor calkon (1), kumarin (2), dan tiazola (3) merupakan contoh farmakofor yang sering dipakai untuk menyintesis molekul hibrida seperti molekul kumarin-tiazola (4) dan kumarin-calkon (5). Ketiga farmakofor tersebut memiliki aktivitas biologis yang menarik seperti antivirus, antibakteri, antifungal, dan antikanker (Das *et al.*, 2016; Bukhari *et al.*, 2013; Nasr *et al.*, 2014). Hasil uji aktivitas terhadap kedua molekul hibrida tersebut ternyata aktif secara biologis. Senyawa 4 memiliki aktivitas antivirus yang cukup kuat terhadap virus influenza

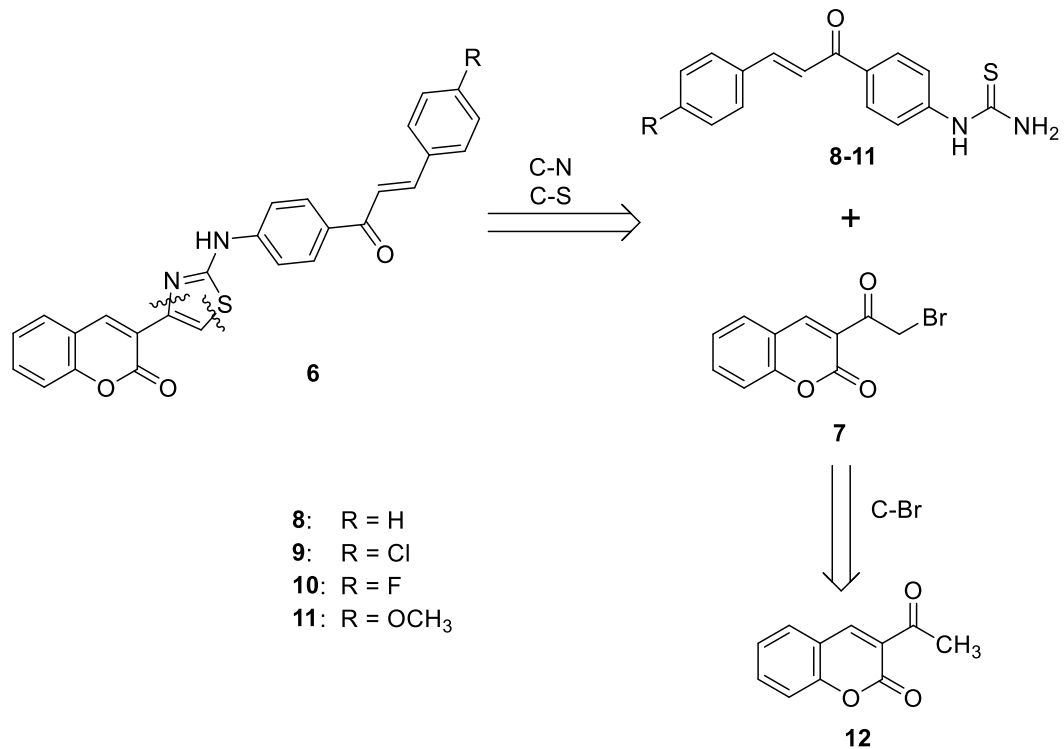
A strain H1N1 dengan IC_{50} (*half-maximal inhibitory concentration*) 18,74 μM , mengalahkan amantadin dengan $IC_{50} > 330,6 \mu\text{M}$ (Osman *et al.*, 2018). Senyawa **5** bekerja sebagai inhibitor pertumbuhan (*growth-inhibitor*) yang beragam terhadap empat jenis sel kanker (karsinoma), yaitu karsinoma di mulut (IC_{50} 32,56 μM), serviks (IC_{50} 10,34 μM), payudara (IC_{50} 25,22 μM), dan paru-paru (IC_{50} 29,28 μM) (Sashidhara *et al.*, 2010).



Gambar 1.1 Dua contoh senyawa hibrida dengan farmakofor penyusunnya

Hasil pengamatan terhadap literatur menunjukkan bahwa molekul hibrida yang telah dipublikasikan hanya mengandung dua jenis farmakofor, belum ada yang tersusun dari tiga jenis farmakofor seperti molekul hibrida kalkon-tiazola-kumarin (**6**) (Osman *et al.*, 2018; Sashidhara *et al.*, 2015, 2010). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mencari metode sintesis molekul hibrida tersebut secara efisien.

Sintesis molekul **6** (selanjutnya disebut dengan molekul target atau MT) menggunakan reaktan-reaktan hasil dari analisis retrosintesis dengan melakukan diskoneksi pada ikatan C–N dan C–S. Hasil dari diskoneksi molekul **6** menghasilkan molekul 3-(bromoasetil)kumarin (**7**) dan turunan molekul hibrida kalkon-tiourea (1-(4-sinamoilfenil)tiourea) (**8-11**). Selanjutnya, molekul **7** mengalami diskoneksi ikatan C–Br menjadi 3-asetilkumarin (**12**) (**Gambar 1.2**).



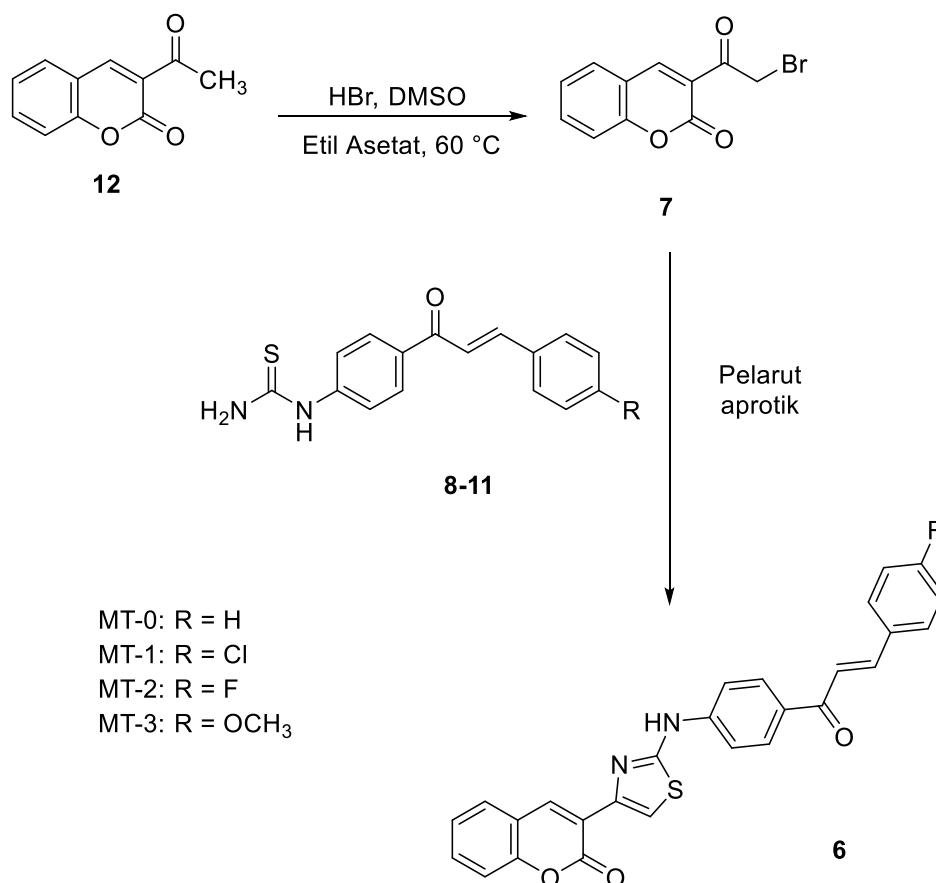
Gambar 1.2 Analisis retrosintesis molekul target

Berdasarkan analisis tersebut, sintesis molekul target dilakukan melalui dua tahap, yaitu brominasi senyawa **12** menjadi senyawa **7** dan sintesis molekul **6** dengan mereaksikan antara senyawa **7** dan **8-11** (**Gambar 1.3**). Molekul **6** disintesis dengan tiga jenis substituen yang diletakkan pada gugus -R (terikat pada domain benzaldehida di kalkon-tiourea), yaitu -H (tanpa substituen), -OCH₃ (gugus pendorong elektron), -Cl dan -F (gugus penarik elektron) sebagai pembanding. Molekul target yang tidak memiliki substituen diberi nama **MT-0**, dengan substituen -Cl diberi nama **MT-1**, **MT-2** untuk substituen -F, dan **MT-3** dengan substituen-OCH₃.

Reaksi pada sintesis molekul target merupakan reaksi pembentukan cincin tiazola yang melibatkan dua tahap reaksi. Tahap pertama merupakan reaksi substitusi nukleofilik bimolekuler (S_N2) antara gugus tiourea pada molekul **8-11**

sebagai nukleofil dengan α -bromoketon pada molekul **7** sebagai elektrofil. Dalam reaksi S_N2 , pelarut yang dipakai adalah pelarut aprotik polar (Wade, 2013). Tahap kedua merupakan reaksi pembentukan enamina intramolekuler. Berdasarkan pada reaksi tahap pertama, maka pencarian pelarut yang sesuai didasarkan pada pelarut yang cocok untuk reaksi S_N2 , yaitu pelarut aprotik. Pada penelitian ini akan digunakan empat jenis pelarut aprotik, yaitu aseton, diklorometana (DCM), asetonitril, dan etil asetat. Selain itu, penelitian ini akan mempelajari pengaruh substituen pada kalkon-tiourea terhadap rendemen dan waktu sintesis.

Molekul target yang berhasil disintesis diuji kemurniannya menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT). Setelah itu, molekul target ditentukan strukturnya melalui spektrofotometri UV-Vis, spektrofotometri FTIR, dan spektrometer NMR.



Gambar 1.3 Skema sintesis molekul target

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah molekul hibrida kalkon-tiazola-kumarin dapat disintesis melalui metode refluks?
2. Bagaimana pengaruh pelarut dan substituen dalam sintesis molekul hibrida kalkon-tiazola-kumarin terhadap rendemen dan waktu sintesis?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mempelajari sintesis molekul hibrida kalkon-tiazola-kumarin dengan metode refluks.
2. Mempelajari apakah terdapat pengaruh pelarut dan substituen dalam sintesis kalkon-tiazola-kumarin terhadap rendemen dan waktu sintesis.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat menambah strategi baru untuk menyintesis molekul hibrida kalkon-tiazola-kumarin. Penelitian ini diharapkan mengembangkan ilmu pengetahuan dalam bidang kimia organik, farmasi, dan kesehatan. Di samping itu, molekul yang telah disintesis diharapkan dapat dieksplorasi aktivitas biologisnya.