

PENDAHULUAN

Upaya pemerintah dalam meningkatkan kesadaran masyarakat di bidang kesehatan menunjukkan hasil yang menggembirakan. Hal ini dapat diketahui dengan semakin banyaknya masyarakat yang mendatangi puskesmas atau rumah sakit bila salah satu keluarganya atau dirinya sendiri merasa kurang sehat (1). Dengan demikian pemakaian obat-obat juga ikut meningkat, disamping obat-obat tradisional yang akhir-akhir ini digalakkan, tentunya pemakaian obat-obat sintesis juga ikut meningkat.

Obat-obat sintesis yang banyak digunakan dewasa ini antara lain adalah obat-obat analgesik. Pada dasarnya obat analgesik dibagi dalam dua golongan, yaitu analgesik narkotik dan analgesik non narkotik. Obat-obat analgesik non narkotik dibagi lagi menjadi beberapa golongan, salah satu diantaranya adalah obat-obat analgesik turunan asam N-arilantranilat. (2,3).

Sampai saat ini telah berhasil disintesis berbagai turunan asam N-arilantranilat. Adapun turunan asam N-arilantranilat yang pertama kali dibuat adalah asam mefenamat atau asam N-(2,3-xilil)antranilat. Pembuatan asam mefenamat seperti yang tercantum dalam Chemical -

Abstract adalah dengan mereaksikan asam o-klorobenzoat dengan 2,3 dimetilanilin dan dengan penambahan kalium karbonat dan CuO. Campuran ini direfluks, kemudian kelebihan 2,3 dimetilanilin dihilangkan dengan destilasi uap. Setelah keberhasilan sintesis asam mefenamat, maka banyak disintesis turunan-turunan asam N-arilantranilat yang lain, antara lain telah berhasil disintesis asam flufenamat dengan cara mereaksikan asam o-klorobenzoat dengan trifluorometilanilin (4). Turunan asam N-arilantranilat yang lain adalah asam tolfenamat yang dibuat dengan cara mereaksikan asam o-klorobenzoat dengan 3-kloro-2-metilanilin dan dengan penambahan kalium karbonat dan CuO, kemudian campuran direfluks selama 4,5 jam. Kelebihan pereaksi dihilangkan dan selanjutnya dilakukan pengendapan dengan HCl dan dilakukan pemurnian dari endapan tersebut (5).

Ketiga proses pembuatan turunan asam N-arilantranilat di atas pada dasarnya menggunakan prinsip reaksi substitusi nukleofilik pada inti aromatis, dengan nukleofil suatu senyawa yang mempunyai gugus amina aromatis primer atau suatu turunan anilin yang kemudian di-reaksikan dengan asam o-klorobenzoat.

Reaksi substitusi nukleofilik pada inti aromatis merupakan hal yang cukup sulit terjadi. Faktor-faktor yang mempengaruhi reaksi ini antara lain : pada senyawa

aryl-halida ikatan karbon-halida melibatkan karbon berhibridisasi sp^2 yang ikatannya lebih kuat dan lebih sulit diputuskan dari pada ikatan karbon-halida dengan atom karbon berhibridisasi sp^3 (6). Juga pada inti aromatis dari substrat selain mengandung gugus pergi yang baik, harus ada pula gugus penarik elektron yang kuat pada posisi orto dan atau para, sehingga mudah bereaksi dengan nukleofil dan membentuk karbanion yang stabil. Semakin mudah terbentuknya karbanion yang stabil maka makin mudah pula terjadinya hasil sintesis. (7,8). Nukleofil yang digunakan juga sangat mempengaruhi terjadinya reaksi ini. Reaksi dapat berlangsung bila nukleofil mempunyai sifat kebasaan yang cukup kuat. Sifat kebasaan dari nukleofil dipengaruhi oleh gugus-gugus yang terikat padanya. Bila sebagai nukleofil digunakan suatu turunan anilin, maka kebasaannya akan meningkat bila pada inti aromatis mengandung gugus pendorong elektron. Sebaliknya bila pada inti aromatis terdapat gugus penarik elektron, maka akan menyebabkan kebasaan dari nukleofil menjadi berkurang, dan sebagai akibatnya reaksi substitusi nukleofilik pada inti aromatis sulit terjadi. (7,8). Reaksi substitusi nukleofilik juga dipengaruhi oleh efek sterik atau halangan ruang baik dari substrat maupun dari pereaksi yang digunakan. Reaksi dapat berlangsung dalam suasana basa kuat dan suhu tinggi (7,8,9).

Tertarik dengan permasalahan di atas, maka melalui penelitian ini ingin dipelajari pengaruh kebiasaan dan efek sterik nukleofil terhadap hasil dari suatu reaksi substitusi nukleofilik pada inti aromatis. Sebagai pembanding digunakan nukleofil anilin, hal ini disebabkan karena anilin mempunyai kebiasaan yang cukup kuat untuk dapat berlangsungnya reaksi substitusi nukleofilik pada inti aromatis. Selanjutnya dipilihnya 5-kloro-2-metilanilin sebagai nukleofil dengan pertimbangan senyawa tersebut dapat digunakan untuk membuat turunan asam N-arilantranilat yang baru. Kemudahan reaksi substitusi ini dapat dilihat dari berat hasilnya, karena reaksi dilakukan dalam kondisi yang sama antara pembanding dengan senyawa baru yang akan disintesis.

Setelah diketahui bahwa reaksi substitusi nukleofilik dipengaruhi oleh banyak faktor, maka sesuai dengan teori di atas dapat ditarik asumsi bahwa pembuatan asam N-fenilantranilat yang dibuat dengan mereaksikan asam o-klorobenzoat dengan anilin, lebih mudah dibuat daripada pembuatan asam N-(5-kloro-2-metilfenil)antranilat yang dibuat dengan mereaksikan asam o-klorobenzoat dengan 5-kloro-2-metilamin. Hal ini disebabkan karena anilin yang dipakai sebagai nukleofil mempunyai sifat kebiasaan yang lebih kuat dibandingkan dengan 5-kloro-2-metilanilin. Disamping itu juga disebabkan oleh adanya pengaruh halangan ruang yang lebih besar dari 5-kloro-2-

metilanilin dibandingkan dengan anilin.

Berdasarkan asumsi di atas, dapat disusun hipotesa alternatif bahwa ada perbedaan berat hasil dari pembuatan asam N-fenilantranilat dan asam N-(5-kloro-2-metilfenil)antranilat dari reaksi antara asam o-klorobenzoat dengan anilin atau dengan 5-kloro-2-metilanilin.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan berat hasil dari pembuatan asam N-fenilantranilat dan asam N-(5-kloro-2-metilfenil)antranilat dari reaksi antara asam o-klorobenzoat dengan anilin atau dengan 5-kloro-2-metilanilin ditinjau dari faktor-faktor yang mempengaruhinya.

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat dibuat suatu turunan asam N-arilantranilat yang baru untuk memperkaya turunan asam N-arilantranilat yang telah ada yang dapat digunakan sebagai obat analgesik atau anti-inflamasi,