

Sintesis dan Karakterisasi Senyawa 4-(3,4-Dimetoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-Oktahidrokuinazolin-2-on = Synthesis and Characterization of 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroquinazolin-2-One

Hana Kristina Tanius, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920556196&lokasi=lokal>

Abstrak

Inhibitor Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4) merupakan salah satu pengobatan untuk diabetes melitus tipe 2 dengan efektivitas yang baik. Contoh obat pada golongan obat inhibitor DPP-4 adalah vildagliptin. Vildagliptin memiliki potensi yang baik sebagai antidiabetes dibandingkan obat lainnya, tetapi kekurangannya adalah kurang selektif terhadap famili DPP lainnya. Terdapat metode hibridisasi molekular yaitu modifikasi senyawa untuk pengembangan obat baru yang dapat meningkatkan efektivitas serta meminimalisasi efek samping yang tidak diinginkan. Turunan kuinazolinon terbukti dapat berperan sebagai antidiabetes karena dapat berikatan pada situs aktif dari enzim DPP-4 yaitu adanya ikatan hidrogen antara nitrogen pada cincin kuinazolin dengan Tyr631. Oleh karena itu, dirancang senyawa turunan dari kuinazolinon sebagai pengembangan obat inhibitor DPP-4 yang akan dihibridisasi dengan gugus farmakofor dari vildagliptin. Sintesis hibridisasi farmakofor vildagliptin dan turunan kuinazolinon akan menghasilkan senyawa “(2R)-1-(2-([4-(3,4-dimetoksifenil)-2-okso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokuinazolin-5-il]amino)asetil)pirolidin-2-karbonitril” yang memerlukan beberapa tahap sintesis. Dalam penelitian ini, sintesis dilakukan hingga tahap ke 2 untuk memperoleh fragmen turunan kuinazolinon yang dapat dihibridisasi dengan gugus farmakofor vildagliptin. Tahap 1 dilakukan sintesis (2E)-2-[(3,4-dimetoksifenil)metiliden]sikloheksan-1-on dari senyawa 3,4-dimetoksibenzaldehid dan sikloheksanon, didapatkan senyawa murni dengan yield 67,466%. Tahap 2 dilakukan sintesis senyawa 4-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokuinazolin-2-on dari hasil sintesis tahap 1 dan urea dalam KOH etanolik, didapatkan rendemen sebesar 40,1061%. Hasil sintesis dilakukan uji kemurnian dengan KLT dan uji jarak lebur serta karakterisasi dengan spektrofotometri FT-IR. Hasil uji kemurnian dan spektrofotometri FT-IR menunjukkan reaksi berjalan dengan baik sehingga menghasilkan senyawa sesuai dengan yang diinginkan. Tetapi hasil sintesis tahap 2 pada spektra ¹H-NMR terlihat masih adanya pengotor.

.....Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitor is one of the treatments for diabetes mellitus type 2 with good effectiveness. An example of a drug in the DPP-4 inhibitor is vildagliptin. Vildagliptin has good potential as an antidiabetic compared to other drugs, but the drawback is less selective toward other DPP families. There is a molecular hybridization method, as a compound modification for the development of new drugs that can increase effectiveness and minimize side effects. Quinazolinone derivatives have been shown to act as antidiabetic because they can bind to the active site of the DPP-4 enzyme, can be seen from the hydrogen bond between the nitrogen on the quinazoline ring with Tyr631. Therefore, a quinazolinone derivative as a DPP-4 inhibitor drug development that would be hybridized with the pharmacophore group of vildagliptin. The hybridization synthesis of vildagliptin pharmacophore and quinazolinone derivatives will produce “(2R)-1-(2-([4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazolin-5-yl]amino)acetyl)pyrrolidin-2-carbonitrile” which requires several stages of synthesis. In this research, a two-step synthesis will be carried out to obtain a quinazolinone derivative fragment that can be hybridized with

the pharmacophore group of vildagliptin. The first step was the synthesis of (2E)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methylidene]cyclohexane-1-one from 3,4-dimethoxybenzaldehyde and cyclohexanone. The yield of pure compound obtained in the first step is 67.466%. In step 2, the compound 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2-one was synthesized from the product of step 1 and urea in ethanolic KOH. The yield of compound obtained in the second step is 40,1061%. The product obtained from the synthesis is then tested using TLC, the determination of the melting point, and FT-IR. The results of the purity test and FT-IR showed that the reaction went well and produced compounds as desired. However, the product of step 2 in the ^1H -NMR spectra still show impurities.