

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

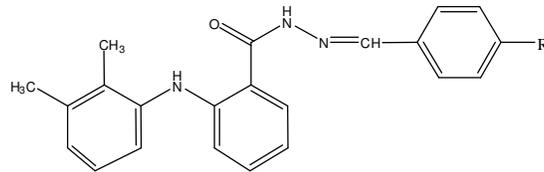
Nyeri merupakan salah satu masalah penting dalam kesehatan dan umumnya adalah gejala yang banyak diderita oleh masyarakat. Nyeri dapat didefinisikan sebagai perasaan sensoris dan emosional yang umumnya berkaitan dengan kerusakan pada jaringan tubuh. Misalnya terjadi peradangan, infeksi jasad renik, atau kejang otot. Nyeri ini dapat dipicu oleh pelepasan mediator-mediator nyeri. Contoh dari mediator nyeri adalah: serotonin, histamin, bradikinin, dan prostaglandin (Furst & Ulrich, 2007). Untuk mengatasi rasa nyeri tersebut sering digunakan obat golongan analgesik. Analgesik adalah zat-zat yang dapat mengurangi dan menghalangi rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Salah satu contoh dari analgesik adalah asam mefenamat yang banyak digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri setelah operasi gigi. Asam mefenamat menimbulkan toksisitas hematopolitik dari efek samping terhadap saluran cerna yaitu sering timbulnya dispepsia dan gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung. Batas keamanannya menurun bila diberi dalam dosis besar dan jangka waktu yang lama sehingga untuk pengobatan tidak boleh lebih dari satu minggu. Absorpsi obat dalam saluran cerna cepat dan hampir sempurna,  $\pm 99\%$  obat terikat oleh protein plasma. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam  $\pm 2$  jam setelah pemberian oral, dengan waktu paro plasma  $\pm 3-4$  jam. Dosis asam mefenamat 2-3 kali 250-500 mg sehari.

Sintesis adalah proses perubahan dengan pengendalian reaksi organik untuk mengubah suatu bahan awal menjadi senyawa yang diinginkan dan dapat menghasilkan senyawa penting yang tidak cukup banyak tersedia, namun mempunyai sifat berguna, baik untuk menguji teori atau menciptakan produk kimia yang baru (Pine *et al*, 1988). Dulunya

banyak senyawa-senyawa obat yang diproduksi melalui jalur sintesis dan dapat digunakan dalam berbagai macam penyakit. Sintesis yang dilakukan mulai dari metode yang paling sederhana sampai dengan metode yang paling rumit (Siswandono dan Soekardjo,2000).

Pengembangan suatu obat dapat dilakukan dengan modifikasi struktur obat atau struktur senyawa induk, karena dengan melakukan modifikasi struktur obat dapat mengakibatkan perubahan terhadap sifat fisika kimia senyawa dan aktivitas biologis berdasarkan pemilihan gugus yang dimasukkan dalam struktur obat. Sifat fisika kimia obat yang diperhatikan adalah sifat lipofilik, elektrolit dan sterik. Peran sifat lipofilik dalam modifikasi struktur obat adalah mempengaruhi kelarutan obat dalam lemak atau air yang dapat menentukan kemampuan senyawa obat dalam menembus membran sel. Peran sifat elektrolit dalam modifikasi struktur obat adalah mempengaruhi proses penembusan membran biologis dan juga berperan dalam proses interaksi obat-reseptor, sedangkan peran sifat sterik menentukan keserasian interaksi senyawa dengan reseptor dalam sel. Untuk meningkatkan sifat lipofilik senyawa obat tersebut, senyawa obat asal dilakukan modifikasi dengan memasukkan gugus non polar, seperti gugus alkil pada cincin aromatik (Susilowati, R. & Siswandono, 2000).

Pada penelitian ini akan dilakukan modifikasi struktur asam mefenamat menjadi  $N^1$ -(4metilbenziliden)-2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzohidraze (gambar 1.2).

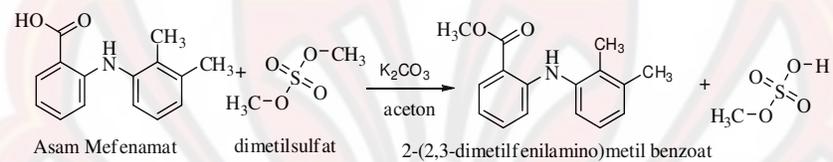


Keterangan : R = H/CH<sub>3</sub>

**Gambar 1.1.** Struktur senyawa *N'*-(4metilbenziliden)-2-(2,3-dimetilfenil)aminobenzohidraze.

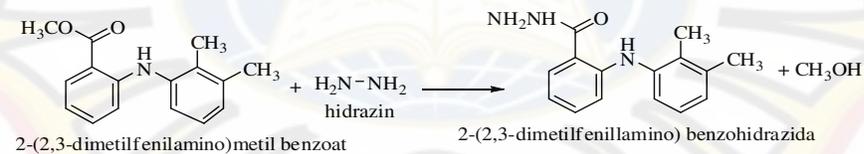
Senyawa *N'*-(4metilbenziliden)-2-(2,3-dimetilfenil)aminobenzohidraze disintesis melalui tiga tahapan reaksi seperti yang tertera berikut ini :

1. Tahap 1



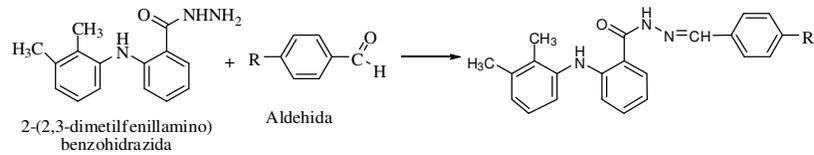
Reaksi tahap 1 : asam mefenamat akan direaksikan dengan dimetil sulfat membentuk suatu senyawa 2-(2,3-dimetilamino)metil benzoat (Alagarsamy, 2003).

2. Tahap 2



Reaksi tahap 2 : 2-(2,3-dimetilfenilamino)metil benzoat akan direaksikan dengan hidrazin hidrat membentuk suatu senyawa 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida (Alagarsamy, 2005).

## 3. Tahap 3



Keterangan : R : H/CH<sub>3</sub>

Reaksi tahap 3 : 2-(2,3-dimetilfenilamino)benzohidrazida direaksikan dengan benzaldehida.

Untuk reaksi tahap pertama antara asam mefenamat dan dimetil sulfat membentuk senyawa 2-(2,3-dimetilfenilamino)metil benzoat dengan menggunakan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidrat sebagai basa yang berfungsi membentuk gugus -OH menjadi -O<sup>-</sup> selama reaksi, sehingga reaksi metilasi dapat terjadi dengan sempurna. Pada reaksi tahap kedua yakni antara 2-(2,3-dimetilfenilamino)metil benzoat dan hidrazin membentuk 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dilakukan sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan Alagarsamy (Alagarsamy *et al.*, 2002). Untuk reaksi tahap ketiga antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dan benzaldehida belum pernah dilakukan sebelumnya. Namun mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Almasirad (Almasirad *et al.*, 2006) dengan mereaksikan senyawa turunan *N*-arilhidrazon dari asam mefenamat dengan suatu aldehida telah berhasil membentuk senyawa turunan *N*-arilhidrazon dan memberikan persentase hasil sintesis yang cukup tinggi. Oleh karena itu, diharapkan dengan prosedur yang sama senyawa dari turunan asam mefenamat juga dapat berhasil disintesis dan memberikan persentase hasil sintesis yang cukup tinggi.

Pada penelitian ini digunakan dua macam senyawa aldehid yaitu benzaldehida dan *p*-metilbenzaldehida. Tujuan dari penggunaan kedua macam aldehida tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh substituen

benzaldehida dan *p*-metilbenzaldehida yang ditunjukkan melalui perbedaan rendemen hasil sintesis.

Adanya gugus  $-CH_3(p)$  yang terikat pada benzaldehida mengalami reaksi hiperkonjugasi dan terjadi efek mesomeri positif dari cincin benzena menyebabkan peningkatan kerapatan elektron pada gugus karbonil sehingga atom C positif pada karbonil lebih mudah terbentuk dan dapat mempercepat reaksi adisi pada turunan asam mefenamat karena atom C positif pada karbonil lebih mudah diserang oleh nukleofilik sehingga diharapkan pada akhir tahap reaksi dapat meningkatkan rendemen hasil sintesis (Pine *et al.*, 1988).

Senyawa hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik lebur. Identifikasi struktur dilakukan dengan spektrofotometer UV, spektrofotometer IR dan spektrometri resonansi magnet inti (RMI- $^1H$ ).

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

1. Apakah senyawa  $N^-(4\text{metilbenziliden})-2-(2,3\text{-dimetilfenil})$  aminobenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dengan penambahan benzaldehida ?
2. Apakah senyawa  $N^-(4\text{metilbenziliden})-2-(2,3\text{-dimetilfenil})$  aminobenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dengan penambahan 4-metil benzaldehida ?
3. Bagaimana pengaruh substituen 4-metil pada benzaldehida terhadap persentase rendemen hasil sintesis senyawa  $N^-(4\text{metilbenziliden})-2-(2,3\text{-dimetilfenil})$  aminobenzohidrazida yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama ?

Dari rumusan masalah di atas, maka yang menjadi tujuan dalam penelitian adalah sebagai berikut:

1. Melakukan sintesis senyawa *N'*-(4metilbenziliden)-2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dengan penambahan benzaldehid.
2. Melakukan sintesis senyawa *N'*-(4metilbenziliden)-2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dengan penambahan 4-metil benzaldehida.
3. Mengetahui pengaruh substituen 4-metil pada benzaldehida terhadap persentase rendemen hasil sintesis senyawa *N'*-(4metilbenziliden)-2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzohidrazida.

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Senyawa dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dengan penambahan benzaldehida.
2. Senyawa dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-(2,3-dimetilfenilamino) benzohidrazida dengan penambahan 4-metil benzaldehida.
3. Pada kondisi dan metode yang sama, penambahan gugus  $-CH_3$  (*p*) meningkatkan persentase hasil sintesis.

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis turunan yang lain, yang dapat digunakan sebagai bahan obat analgesik baru yang diharapkan memiliki aktivitas yang lebih baik, sehingga dapat digunakan dalam pengembangan ilmu farmasi.