

BAB 1

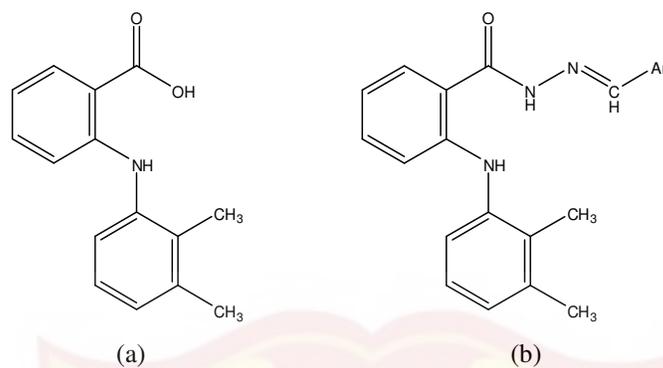
PENDAHULUAN

Nyeri seringkali merupakan suatu gejala yang berfungsi melindungi tubuh sekaligus sebagai isyarat mengenai adanya gangguan di jaringan seperti peradangan, infeksi jasad renik, atau kejang otot. Di samping itu, timbulnya nyeri juga dapat disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi, atau fisis (kalor, listrik) yang melewati batas toleransi nyeri (intensitas rangsangan terendah saat seseorang merasakan nyeri) dan dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, seperti histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (PG). Walaupun seringkali nyeri berfungsi melindungi tubuh serta memudahkan diagnosis penyakit, namun nyeri dirasakan sebagai ketidaknyamanan dan ingin dihilangkan oleh penderita. Untuk itu maka digunakan analgesik, yaitu zat-zat yang dapat mengurangi dan menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Mutschler, 1991; Tan & Rahardja, 2002).

Berdasarkan kerja farmakologisnya, analgesik dibagi dalam dua kelompok yaitu analgesik opioid dan analgesik non-opioid. Analgesik opioid merupakan golongan obat yang bekerja pada sistem saraf pusat (SSP) dan bila digunakan dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan ketergantungan pada sebagian pemakai. Analgesik non-opioid merupakan golongan obat yang walaupun kerja utamanya adalah pada sistem saraf perifer, dapat pula bekerja pada sistem saraf pusat. Analgesik non-opioid dapat dibedakan menjadi dua golongan yaitu golongan steroid (betametason, hidrokortison) dan golongan non-steroid/NSAID (*Non-Steroid Anti Inflammatory Drug*). Secara kimiawi, NSAID dapat dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu parasetamol, turunan salisilat,

penghambat prostaglandin, turunan antranilat dan turunan pirazolinon. Mekanisme kerja NSAID adalah dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang mengubah asam arakidonat (AA) menjadi prostaglandin (PG), suatu mediator nyeri. Prostaglandin dapat mensensitisasi reseptor nyeri, jadi dengan dihambatnya sintesa prostaglandin, timbulnya rasa nyeri juga akan dihambat (Mutschler, 1991; Mycek *et al.*, 2001; Tan & Rahardja, 2002).

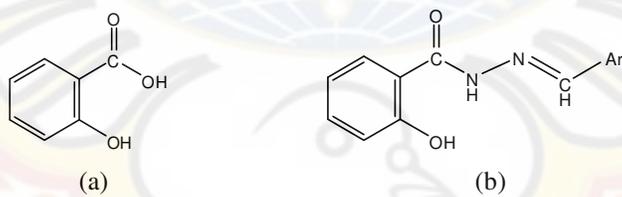
Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Almasirad dkk. (2005), adanya gugus hidrazida dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin (PG). Oleh karena itu telah dilakukan juga sintesis dan uji aktivitas analgesik turunan hidrazida dari asam mefenamat, sebuah NSAID turunan antranilat. Melalui uji aktivitas analgesik dengan metode *writhing test* terhadap mencit jantan, asam mefenamat memberikan persen inhibisi sebesar 25,59%, sementara sintesis turunan arilhidrazida dari asam mefenamat dengan penambahan substituen 4-metilfenil memberikan persen inhibisi sebesar 71,09% dan penambahan substituen 4-metoksifenil memberikan persen inhibisi sebesar 32,45%. Jadi senyawa-senyawa hasil sintesis tersebut lebih efektif sebagai analgesik dibandingkan asam mefenamat. Struktur asam mefenamat dan struktur turunan hidrazida dari asam mefenamat dapat dilihat pada gambar 1.1 berikut ini.



Gambar 1.1. (a) Struktur asam mefenamat (b) Struktur turunan hidrazida dari asam mefenamat.

Ar: 4-metilfenil
4-metoksifenil

Berdasarkan hasil penelitian tersebut maka pada penelitian ini akan disintesis turunan hidrazida dari asam salisilat. Seperti asam mefenamat, asam salisilat juga memiliki gugus -COOH pada strukturnya, oleh karena itu dengan mengganti gugus -COOH dengan gugus hidrazida diharapkan senyawa turunan tersebut akan memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan asam salisilat. Namun penelitian ini dibatasi pada proses sintesisnya saja, jadi tidak dilakukan uji aktivitas farmakologi. Struktur asam salisilat dan struktur turunan hidrazida dari asam salisilat dapat dilihat pada gambar 1.2 berikut ini.



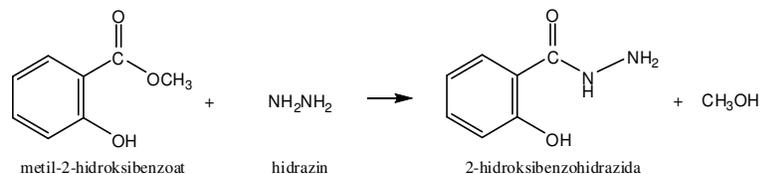
Gambar 1.2. (a) Struktur asam salisilat (b) Struktur turunan hidrazida dari asam salisilat.

Sintesis turunan hidrazida dari asam karboksilat dapat dilakukan melalui dua cara pemanasan yang berbeda yaitu pemanasan secara konvensional dan pemanasan dengan teknik gelombang mikro. Awasthi dkk. (2007) telah melakukan sintesis dengan mereaksikan senyawa karboksilat hidrazida rantai lurus dengan aldehida dengan kedua cara pemanasan tersebut. Pemanasan secara konvensional memberikan persentase hasil sebesar 30 – 55%, sementara pemanasan dengan teknik gelombang mikro memberikan persentase hasil sebesar 85 – 90%. Sintesis dengan pemanasan dengan teknik gelombang mikro lainnya telah dilakukan juga oleh Jain dkk. (2007) dengan mereaksikan metil salisilat dengan hidrazin hidrat, dimana pada sintesis tersebut diperoleh persentase hasil 90%.

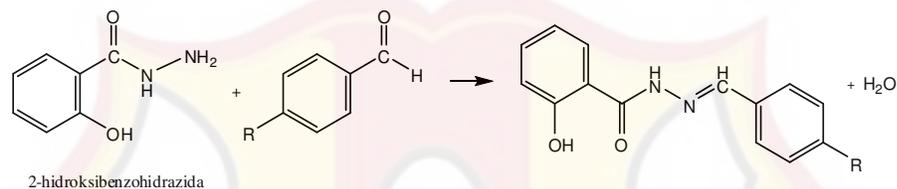
Dalam beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan jumlah penggunaan gelombang mikro sebagai pemanas dalam sintesis senyawa organik. Metode ini telah digunakan pada reaksi kondensasi, sikloadisi, alkilasi, oksidasi, reduksi, sintesis beberapa senyawa heterosiklik, dan banyak reaksi kimia lain. Dibandingkan dengan pemanasan secara konvensional, keuntungan yang didapat melalui pemanasan dengan teknik gelombang mikro ini adalah waktu reaksi yang lebih singkat, kemurnian dan persentase hasil yang lebih tinggi, serta pengerjaan yang lebih mudah setelah berlangsungnya reaksi (Awasthi *et al.*, 2007; Jain *et al.*, 2007; Mourad *et al.*, 2007). Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan pemanasan dengan teknik gelombang mikro.

Senyawa turunan hidrazida dari asam salisilat pada gambar 1.2 (b) tidak dapat diperoleh melalui reaksi satu tahap, sehingga akan disintesis melalui dua tahapan reaksi seperti yang tercantum pada gambar 1.3 berikut ini.

I. Tahap pertama



II. Tahap kedua



Keterangan: R: -H
 -CH₃ (*p*)
 -OCH₃ (*p*)

Gambar 1.3. Tahapan sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat.

Sintesis pada tahap pertama telah dilakukan sebelumnya oleh Jain dkk. (2007). Oleh karena itu, mengacu pada penelitian tersebut maka pada tahap pertama dilakukan sintesis dengan bahan awal yang sama yaitu metil salisilat dan hidrazin untuk menghasilkan 2-hidroksibenzohidrazida. Sintesis pada tahap kedua belum pernah dilakukan sebelumnya. Mengacu pada penelitian Awasthi dkk. (2007) yang mereaksikan turunan hidrazida dari asam karboksilat rantai lurus dengan aldehida dan memberikan persentase hasil yang cukup tinggi, maka pada tahap kedua akan direaksikan hasil sintesis tahap pertama yang memiliki struktur cincin aromatis yaitu 2-hidroksibenzohidrazida dengan benzaldehida. Dengan adanya kemiripan struktur tersebut, diharapkan senyawa turunan hidrazida

dari asam salisilat juga dapat disintesis dan memberikan persentase hasil yang cukup tinggi.

Tujuan mensintesis senyawa-senyawa tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh masing-masing substituen $-\text{CH}_3(p)$ dan $-\text{OCH}_3(p)$ pada benzaldehida yang ditunjukkan melalui perbedaan persentase hasil sintesis pada tahap kedua, yaitu pada reaksi adisi nukleofilik antara 2-hidroksibenzohidrazida dengan benzaldehida. Adanya substituen $-\text{CH}_3(p)$ yang terikat pada benzaldehida akan mengalami hiperkonjugasi dan terjadi efek mesomeri positif. Hal ini berakibat pada meningkatnya kerapatan elektron pada cincin benzena sehingga atom C positif pada gugus karbonil lebih mudah terbentuk. Atom C positif tersebut akan lebih mudah diserang oleh nukleofilik dan mengalami reaksi adisi nukleofilik sehingga persentase hasil sintesis meningkat dibandingkan benzaldehida yang tidak tersubstitusi. Sementara itu, adanya substituen $-\text{OCH}_3(p)$ yang terikat pada benzaldehida berfungsi sebagai gugus pemberi elektron yang akan meningkatkan kerapatan elektron pada gugus karbonil melalui delokalisasi pada cincin benzena. Adanya interaksi antara substituen $-\text{OCH}_3(p)$ sebagai pemberi elektron dengan gugus karbonil sebagai penarik elektron akan menjadikan 4-metoksibenzaldehida lebih dimantapkan oleh resonansi daripada benzaldehida (Pine *et al.*, 1988), sehingga diharapkan persentase hasil sintesis juga meningkat.

Untuk mengetahuinya, pada penelitian ini akan dibandingkan rendemen hasil reaksi tahap II yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama yaitu antara N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida sebagai senyawa kontrol, N'-(4-metilbenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida. Senyawa hasil sintesis akan diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik leleh, sedangkan identifikasi strukturnya akan

ditentukan dengan metode spektrofotometri ultraviolet (UV), spektrofotometri inframerah (IR) dan spektroskopi resonansi magnetik inti ($\text{RMI-}^1\text{H}$).

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

1. Apakah senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida dengan teknik gelombang mikro dan berapa persentase hasil yang didapat?
2. Apakah senyawa N'-(4-metilbenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 4-metilbenzaldehida dengan teknik gelombang mikro dan berapa persentase hasil yang didapat?
3. Bagaimana pengaruh penambahan substituen $-\text{CH}_3(p)$ pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama?
4. Apakah senyawa N'-(4-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 4-metoksibenzaldehida dengan teknik gelombang mikro dan berapa persentase hasil yang didapat?
5. Bagaimana pengaruh penambahan substituen $-\text{OCH}_3(p)$ pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama?

Berdasarkan perumusan masalah diatas, maka dibawah ini diuraikan yang menjadi tujuan penelitian yaitu:

1. Mensintesis senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dari

reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida dengan teknik gelombang mikro.

2. Mensintesis senyawa N'-(4-metilbenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 4-metilbenzaldehida dengan teknik gelombang mikro.
3. Mengetahui pengaruh penambahan substituen $-\text{CH}_3(p)$ pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama.
4. Mensintesis senyawa N'-(4-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzo-benzohidrazida dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 4-metoksibenzaldehida dengan teknik gelombang mikro.
5. Mengetahui pengaruh penambahan substituen $-\text{OCH}_3(p)$ pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama.

Berikut ini merupakan hipotesis dari penelitian yang dilakukan:

1. Senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida dengan teknik gelombang mikro.
2. Senyawa N'-(4-metilbenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 4-metilbenzaldehida dengan teknik gelombang mikro.
3. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat pada penambahan substituen $-\text{CH}_3(p)$ pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen.

4. Senyawa N'-(4-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 4-metoksibenzaldehida dengan teknik gelombang mikro.
5. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat pada penambahan substituen dan $-OCH_3(p)$ pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen.

Manfaat dari penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam bidang sintesis dengan teknik gelombang mikro. Selain itu, senyawa turunan hidrazida dari asam salisilat yang terbentuk juga diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan obat-obat baru dalam bidang kefarmasian, terutama sebagai analgesik.

