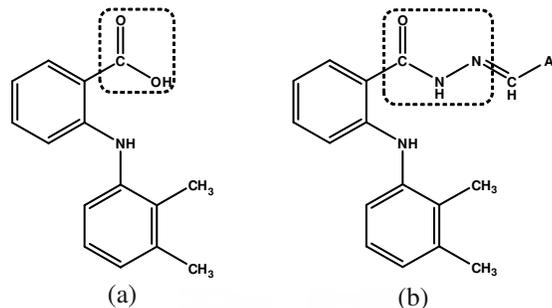


BAB I PENDAHULUAN

Asam salisilat merupakan kelompok senyawa obat yang telah dipergunakan secara luas karena memiliki efek sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Turunan asam salisilat yang paling umum digunakan adalah asam asetil salisilat (asetosal). Asetosal sering digunakan untuk mengurangi sakit kepala, inflamasi, nyeri sendi, juga beberapa pengobatan serangan jantung dan stroke pada orang tua (Fadeyi *et al.*, 2004).

Asam salisilat dan turunannya termasuk dalam golongan obat antiinflamasi non steroid (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs* = NSAIDs). Obat-obatan NSAIDs bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga menyebabkan konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Selain COX, 5-lipoksigenase (5-LO) merupakan salah satu enzim penting yang terlibat dalam proses metabolisme asam arakidonat. Derivat hidrazon memiliki karakter farmakoforik untuk menghambat COX dan tipe hidrazon merupakan *dual inhibitor* terhadap enzim COX dan 5-LO. Oleh karena itu senyawa ini dipelajari sebagai agen analgesik dan antiinflamasi yang lebih poten dibandingkan NSAIDs (Almasirad *et al.*, 2005; Wilmana & Gan, 2007).

Modifikasi struktur asam mefenamat, suatu NSAIDs turunan antranilat, menjadi bentuk hidrazidanya telah terbukti memberikan kontribusi bagi dunia kefarmasian. Modifikasi tersebut dilakukan oleh Almasirad *et al.* (2005) dengan mengganti gugus karboksil dari asam mefenamat (gambar 1.1a.) dengan gugus hidrazida.

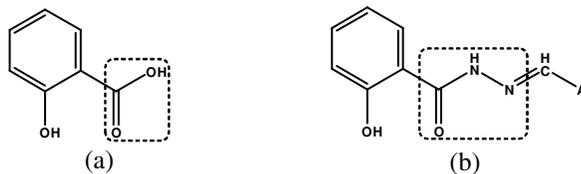


Gambar 1.1. Struktur asam mefenamat (a) dan struktur turunan hidrazida dari asam mefenamat (b)

Keterangan: Ar = 4-tolil, 4-fluorofenil, 3-piridil

Dari hasil uji analgesik dengan metode *writhing test* terhadap mencit jantan didapatkan kesimpulan bahwa senyawa turunan hidrazida dari asam mefenamat (gambar 1.1b.) memiliki aktivitas analgesik yang lebih poten dibandingkan dengan asam mefenamat sebagai kontrolnya. Senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas analgesik tersebut kemudian dilakukan uji antiinflamasi dengan metode *carrageenan-induced rat paw edema*. Hasil uji menunjukkan inhibisi edema yang signifikan dibandingkan asam mefenamat pada satu jam pertama setelah penyuntikan *carrageenan* (Almasirad *et al.*, 2005).

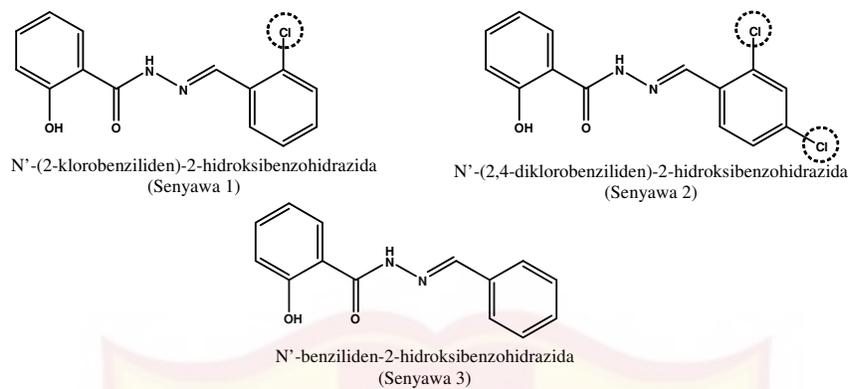
Seperti pada asam mefenamat, asam salisilat (gambar 1.2a) juga memiliki gugus karboksil pada strukturnya. Penggantian gugus karboksil dari asam salisilat dengan gugus hidrazida (gambar 1.2b.) diharapkan menghasilkan senyawa turunan salisilhidrazida dengan aktivitas analgesik yang lebih besar dibandingkan asam salisilat. Berdasarkan hasil penelitian Almasirad *et al.* (2005), maka pada penelitian ini akan disintesis senyawa turunan salisilhidrazida. Namun pada penelitian ini hanya dilakukan sintesis senyawa dan tidak dilakukan uji aktivitas farmakologik.



Gambar 1.2. Struktur asam salisilat (a) dan struktur turunan salisilhidrazida (b)

Substituen kloro (Cl) sering disisipkan pada struktur molekul obat, misalnya diklofenak, suatu NSAID turunan asam arilasetat yang banyak digunakan serta memiliki aktivitas analgesik yang poten. Atom Cl pada 2-kloro mempunyai nilai π dan σ positif sehingga interpretasi yang sederhana adalah terjadinya peningkatan aktivitas yang disebabkan oleh peningkatan sifat lipofilik dan elektronik (Susilowati & Siswandono, 2008). Adanya 2 atom kloro pada 2,4-dikloro menyebabkan lipofilisitasnya lebih besar, sehingga ditinjau dari peran lipofilik dalam penembusan membran diperkirakan aktivitasnya lebih besar pula. Oleh karena itu diharapkan dua senyawa baru hasil sintesis yang memiliki substituen kloro pada strukturnya memiliki efek analgesik yang lebih besar dibanding senyawa awalnya.

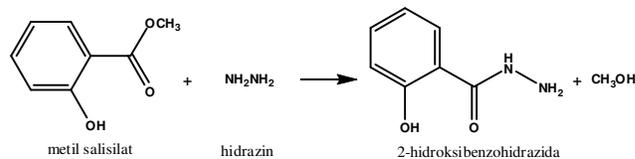
Pada penelitian ini akan disintesis senyawa N'-(2-klorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida (senyawa 1) dan senyawa N'-(2,4-diklorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida (senyawa 2) (gambar 1.3). Adapun pada penelitian ini diperlukan senyawa yang digunakan sebagai pembanding, yaitu senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida (senyawa 3). Tujuan membandingkan senyawa 1 dan senyawa 2 terhadap senyawa 3 adalah untuk mengetahui pengaruh substituen Cl (kloro) pada benzaldehida terhadap rendemen sintesis turunan salisilhidrazida.



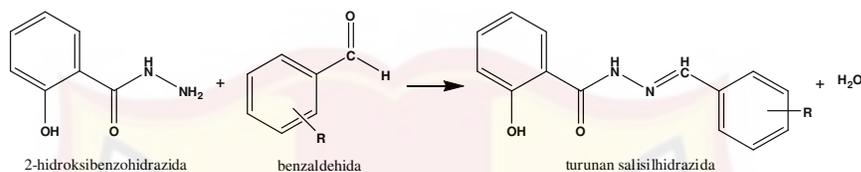
Gambar 1.3. Struktur ketiga senyawa turunan salisilhidrazida yang akan disintesis.

Untuk memperoleh senyawa 1, senyawa 2, dan senyawa 3 tidak dapat dilakukan hanya dengan satu tahap reaksi, sehingga akan disintesis melalui dua tahapan reaksi. Reaksi pada tahap pertama adalah reaksi substitusi asil nukleofilik antara metil salisilat dengan suatu hidrazina yaitu hidrazin hidrat, yang kemudian menghasilkan 2-hidroksibenzohidrazida. Reaksi pada tahap kedua adalah adisi nukleofilik di mana hasil dari reaksi pertama (2-hidroksibenzohidrazida) direaksikan dengan 2-klorobenzaldehida untuk menghasilkan senyawa 1; 2,4-diklorobenzaldehida untuk menghasilkan senyawa 2; dan benzaldehida untuk menghasilkan senyawa 3 seperti yang tercantum dalam Gambar 1.4 berikut ini.

I. Tahap I



II. Tahap II



Gambar 1.4. Tahapan sintesis turunan salisilhidrazida

Keterangan: R= -H; -2-kloro; -2,4-dikloro

Beberapa tahun terakhir ini, penggunaan *microwave oven* sebagai pemanas dalam sintesis senyawa organik berkembang dengan pesat. Penggunaan gelombang mikro sebagai pemanas memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kecepatan reaksi sehingga waktu reaksi yang diperlukan lebih sedikit dibandingkan dengan pemanasan secara konvensional, pengerjaan yang lebih mudah setelah berlangsungnya reaksi, dan selektivitas yang lebih baik. Bahkan, penggunaan gelombang mikro mengarahkan pada sintesis senyawa organik yang efisien, ramah lingkungan, dan hemat biaya (Jain *et al.*, 2007).

Sintesis berbagai macam turunan hidrazida, termasuk turunan salisilhidrazida telah dilakukan dengan pemanasan secara konvensional dan iradiasi gelombang mikro. Reaksi tahap pertama dalam penelitian ini sudah pernah dilakukan oleh Jain *et al.* (2007), yaitu campuran metil salisilat dan hidrazin hidrat diiradiasi dalam suatu *microwave oven*. Hasil yang didapat

sebesar 90%. Hasil ini lebih besar dibandingkan dengan pemanasan konvensional yaitu 65%.

Reaksi tahap kedua dalam penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya. Namun, mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Awasthi *et al.* (2007), karboksilat hidrazida ditambahkan dengan suatu aldehida aromatis (Ar-CHO) dapat membentuk senyawa turunan hidrazida rantai panjang alifatis. Keseluruhan hasil sintesis dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro yaitu antara 85-90% sementara hasil sintesis dengan pemanasan secara konvensional sebesar 30-55%.

Berdasarkan dari penelitian-penelitian sebelumnya (Almasirad *et al.*, 2005, Awasthi *et al.*, 2007; Jain *et al.*, 2007), diketahui bahwa beberapa metode untuk sintesis senyawa turunan hidrazida telah dikembangkan. Namun, masih perlu dicoba untuk mencari metode alternatif yang cepat dan hasil relatif banyak. Maka pada penelitian ini, sintesis senyawa turunan salisilhidrazida dilakukan dengan iradiasi gelombang mikro.

Pengaruh substituen kloro (Cl) pada benzaldehida pada sintesis turunan salisilhidrazida dapat diketahui pada reaksi tahap kedua penelitian ini. Reaksi tersebut ditentukan oleh kecepatan pembentukan ion karbonium dari gugus karbonil. Adanya substituen kloro pada benzaldehida memiliki efek induksi negatif (penarik elektron) yang lebih besar dibandingkan efek resonansinya sehingga substituen kloro menurunkan kerapatan elektron pada benzena dan menyebabkan ion karbonium lebih sulit terbentuk (McMurry, 2008). Pengaruh substituen kloro (Cl) ditunjukkan melalui perbedaan rendemen hasil sintesis senyawa 1 dan senyawa 2 terhadap senyawa 3. Secara teoritis, rendemen hasil sintesis senyawa 3 > senyawa 1 > senyawa 2.

Senyawa hasil sintesis akan diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik lebur, sedangkan

identifikasi struktur akan ditentukan dengan metode spektrofotometri ultraviolet (UV), spektrofotometri inframerah (IR), dan spektroskopi hidrogen resonansi magnet inti (RMI-¹H).

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

1. Apakah senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dengan benzaldehida dan berapa rendemen hasil yang didapat?
2. Apakah senyawa N'-(2-klorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dengan 2-klorobenzaldehida dan berapa rendemen hasil yang didapat?
3. Pada kondisi dan metode sintesis yang sama, bagaimanakah pengaruh substituen 2-kloro pada benzaldehida yang dibandingkan dengan benzaldehida terhadap rendemen hasil sintesis turunan salisilhidrazida?
4. Apakah senyawa N'-(2,4-diklorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dengan 2,4-diklorobenzaldehida dan berapa rendemen hasil yang didapat?
5. Pada kondisi dan metode sintesis yang sama, bagaimanakah pengaruh substituen 2,4-dikloro pada benzaldehida yang dibandingkan dengan benzaldehida terhadap rendemen hasil sintesis turunan salisilhidrazida?

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka berikut ini diuraikan yang menjadi tujuan penelitian yaitu:

1. Mensintesis senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida.

2. Mensintesis senyawa N'-(2-klorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan 2-klorobenzaldehyda.
3. Mengetahui pengaruh substituen 2-kloro pada benzaldehyda yang dibandingkan dengan benzaldehyda terhadap rendemen sintesis turunan salisilhidrazida.
4. Mensintesis senyawa N'-(2,4-diklorobenziliden)-2-hidroksibenzo-hidrazida melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan 2,4-diklorobenzaldehyda.
5. Mengetahui pengaruh substituen 2,4-dikloro pada benzaldehyda yang dibandingkan dengan benzaldehyda tanpa substituen terhadap rendemen sintesis turunan salisilhidrazida.

Hipotesis dari penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehyda.
2. Senyawa N'-(2-klorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan 2-klorobenzaldehyda.
3. Rendemen hasil sintesis senyawa N'-(2-klorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida lebih kecil dari N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida.
4. Senyawa N'-(2,4-diklorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan 2,4-diklorobenzaldehyda.
5. Rendemen hasil sintesis senyawa N'-(2,4-diklorobenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida lebih kecil dari N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida.

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dalam:

1. Memberikan sumbangan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis untuk dapat menghasilkan turunan salisilhidrazida dengan rendemen yang cukup besar menggunakan metode yang cepat, mudah dan murah.
2. Mengubah metil salisilat menjadi senyawa lain yang lebih bermanfaat, yaitu senyawa turunan salisilhidrazida yang diharapkan memiliki aktivitas lebih baik dan dapat digunakan sebagai obat analgesik baru sehingga berguna dalam perkembangan ilmu kefarmasian.

