

## BAB I

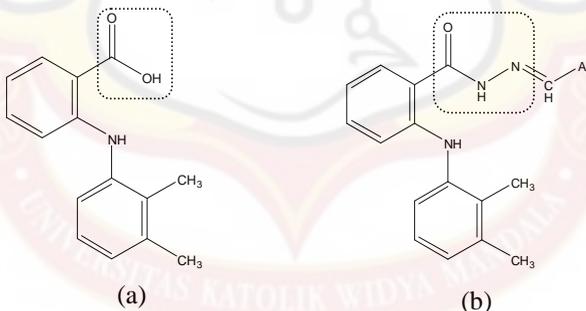
### PENDAHULUAN

Analgesik merupakan zat-zat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri dengan aksi sentral atau perifer tanpa mengganggu kesadaran. Berdasarkan mekanisme kerjanya, 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/NSAIDs (*Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) (Mutschler, 1991; Tan & Rahardja, 2002).

Asam salisilat yang merupakan obat golongan NSAIDs, paling banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi. Asam salisilat bermanfaat untuk mengobati nyeri tidak spesifik misalnya sakit kepala, nyeri sendi, nyeri haid, dan neuralgia. Turunan asam salisilat yang umum digunakan adalah asam asetilsalisilat. Asam asetilsalisilat yang lebih dikenal sebagai asetosal adalah analgesik antipiretik dan anti-inflamasi yang sangat luas digunakan. Mekanisme kerja obat golongan NSAIDs ini adalah menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga menyebabkan perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Sebagai tambahan terhadap COX, 5-lipoksigenase (5-LO) adalah enzim penting lainnya yang terlibat dalam pembentukan asam arakidonat. Pada turunan hidrazon mempunyai karakter farmakoforik untuk inhibisi COX dan tipe

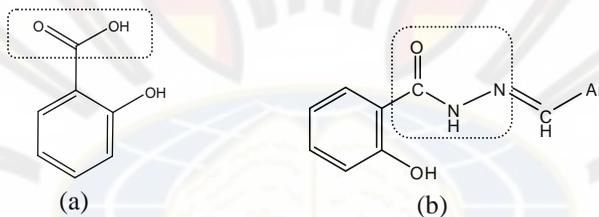
hidrazon mengandung senyawa dual inhibitor yaitu terhadap enzim COX dan 5-LO. Sehingga senyawa turunan hidrazon lebih poten sebagai bahan analgesik dan antiinflamasi (Almasirad *et al.*, 2005; Wilmana & Gan, 2007).

Penelitian terhadap sintesis turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat telah dilakukan oleh Almasirad dkk. (2005). Pada sintesis ini, gugus hidrazin yang ada pada turunan fenilhidrazon dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin. Sintesis tersebut dilakukan dengan mengganti gugus karboksil dari asam mefenamat (gambar 1.1a.), dengan gugus hidrazida. Asam mefenamat memberikan persen inhibisi sebesar 25,59%, sementara sintesis turunan hidrazida dengan penambahan substituen 4-metoksifenil memberikan persen inhibisi sebesar 32,45%. Dari hasil sintesis senyawa-senyawa tersebut membuktikan bahwa pada dosis yang sama yaitu 31 $\mu$ mol/Kg senyawa hasil sintesis turunan salisilhidrazida lebih poten sebagai analgesik dibandingkan asam mefenamat. Struktur asam mefenamat tanpa penambahan gugus hidrazida dan asam mefenamat dengan penambahan gugus hidrazida dapat ditunjukkan pada gambar 1.1 dibawah ini.



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

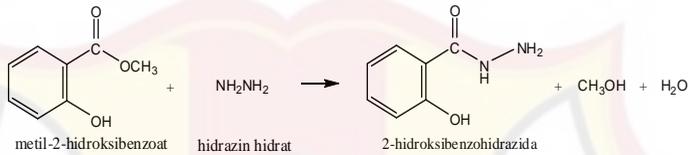
Asam salisilat dan asam mefenamat memiliki kesamaan struktur yang terletak pada gugus karboksil. Maka pada penelitian ini akan disintesis turunan salisilhidrazida dimana terjadi penggantian gugus karboksil pada asam salisilat dengan gugus hidrazida (gambar 1.2). Penggantian gugus karboksil dari asam salisilat ini mengacu pada penelitian Almasirad (2005). Oleh karena itu, pada penelitian ini diharapkan senyawa hasil turunan salisilhidrazida memiliki aktivitas analgesik yang lebih poten dibandingkan asam salisilat. Namun pada penelitian ini hanya dilakukan sintesis senyawa dan tidak dilakukan uji aktivitas farmakologi.



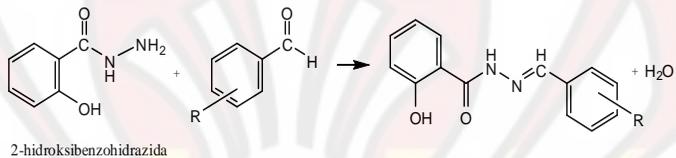
**Gambar 1.2.** (a) Struktur asam salisilat dan (b) Struktur turunan salisilhidrazida.

Untuk memperoleh senyawa turunan salisilhidrazida dari asam salisilat dilakukan sintesis melalui dua tahapan reaksi. Reaksi tahap pertama yakni substitusi asil nukleofilik antara metil salisilat dengan hidrazin hidrat sehingga dihasilkan 2-hidroksibenzohidrazida dan metanol. Pada reaksi tahap kedua adalah adisi-eliminasi dengan cara mereaksikan hasil tahap pertama dengan beberapa substituen. Dua tahapan reaksi tersebut tercantum pada gambar 1.3 berikut ini.

### I. Reaksi tahap pertama



### II. Reaksi tahap kedua



Keterangan: R: -H

-3,4-metilendioksi

-3,4-dimetoksi

**Gambar 1.3.** Tahapan sintesis turunan salisilhidrazida.

Tujuan dari sintesis tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh gugus metilendioksi pada 3,4-metilendioksibenzaldehida dan pengaruh gugus dimetoksi pada senyawa 3,4-dimetoksibenzaldehida. Adanya interaksi antara gugus-gugus tambahan tersebut sebagai pemberi elektron dengan gugus karbonil sebagai penarik elektron akan meningkatkan kerapatan elektron pada gugus karbonil sehingga 3,4-metilendioksibenzaldehida dan 3,4-dimetoksibenzaldehida lebih reaktif dibandingkan dengan benzaldehida. Meningkatnya kerapatan elektron akan menyebabkan adisi nukleofilik pada gugus karbonil lebih mudah terjadi, oleh karena itu hasil sintesis dengan penambahan 3,4-metilendioksibenzaldehida dan 3,4-dimetoksibenzaldehida memiliki presentase hasil yang lebih banyak jika dibandingkan dengan penambahan benzaldehida (Pine *et al.*, 1988).

Sintesis turunan salisilhidrazida dapat dilakukan dengan dua metode, yakni pemanasan secara konvensional dan pemanasan dengan teknik gelombang mikro. Dari penelitian yang telah dilakukan oleh Jain dkk. (2007) hasil sintesis dengan gelombang mikro diperoleh sebesar 90% dan dengan metode konvensional diperoleh sebesar 65%. Penelitian lainnya juga telah berhasil mensintesis senyawa hidrazida rantai panjang alifatis, yakni oleh Awasthi dkk. (2007), dan didapat hasil sintesis dengan teknik gelombang mikro yaitu 85-90%, dengan metode konvensional sebesar 30-55%. Dalam beberapa tahun terakhir ini, telah terjadi perkembangan penggunaan *microwave* sebagai pemanas untuk sintesis senyawa organik. Keuntungan yang dapat diperoleh dengan menggunakan teknik gelombang mikro sebagai pemanas yaitu pengerjaan yang lebih mudah setelah berlangsungnya reaksi, waktu reaksi yang singkat, kemurnian dan persentase hasil yang lebih baik, ramah lingkungan serta hemat biaya (Jain *et l.*, 2007).

Maka pada penelitian ini akan dilakukan dengan teknik gelombang mikro. 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 *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR-<sup>1</sup>H).

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

1. Apakah senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida dan berapa persentase hasil yang diperoleh?
2. Apakah senyawa N'-(3,4-metilendioksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara 2-hidroksi-

benzohidrazida dengan 3,4-metilendioksibenzaldehida dan berapa persentase hasil yang diperoleh?

3. Bagaimanakah perbandingan persentase hasil senyawa N'-(3,4-metilendioksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dengan N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida pada kondisi dan metode yang sama?
4. Apakah senyawa N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 3,4-dimetoksibenzaldehida dan berapa persentase hasil yang diperoleh?
5. Bagaimanakah perbandingan persentase hasil senyawa N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dengan N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida pada kondisi dan metode yang sama?

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

1. Mensintesis senyawa N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida.
2. Mensintesis senyawa N'-(3,4-metilendioksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 3,4-metilendioksibenzaldehida.
3. Membandingkan penambahan 3,4-metilendioksibenzaldehida dengan dibandingkan benzaldehida terhadap persentase hasil sintesis turunan salisilhidrazida yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama.

4. Mensintesis senyawa N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 3,4-dimetoksibenzaldehida.
5. Membandingkan penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehida dengan dibandingkan benzaldehida terhadap persentase hasil sintesis turunan salisilhidrazida yang dilakukan pada kondisi dan metode 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.
2. Senyawa N'-(3,4-metilendioksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 3,4-metilendioksibenzaldehida.
3. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan salisilhidrazida pada penambahan 3,4-metilendioksibenzaldehida dibanding dengan benzaldehida.
4. Senyawa N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-hidroksibenzohidrazida dan 3,4-dimetoksibenzaldehida.
5. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan salisilhidrazida pada penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehida dibanding dengan benzaldehida.

Manfaat dari penelitian ini adalah dengan diperolehnya senyawa N'-(3,4-metilendioksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dan N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida diharapkan memberikan

sumbangan kepada dunia kefarmasian khususnya dalam rangka pengembangan obat baru yang memiliki aktivitas biologis yang lebih baik serta bermanfaat bagi dunia kesehatan.

