

## **BAB 1**

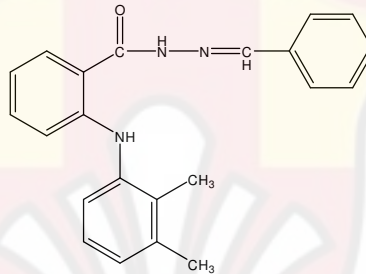
### **PENDAHULUAN**

Pada umumnya penyakit yang terjadi pada manusia disertai dengan rasa nyeri. Nyeri merupakan gejala yang berfungsi mengingatkan bahwa di dalam tubuh kita terdapat gangguan pada jaringan. Selain itu nyeri juga dapat memudahkan diagnosa. Masyarakat pada umumnya merasakan nyeri sebagai hal yang mengganggu, maka masyarakat berusaha untuk menekan dan menghilangkan rasa nyeri tersebut (Mutscler, 1991). Obat penghilang rasa nyeri ( analgesik ) sudah banyak beredar di pasaran. Untuk nyeri ringan seperti nyeri kepala, gigi, otot atau sendi, perut, nyeri haid, analgesik yang diberikan golongan analgesik lemah, sedangkan untuk nyeri hebat seperti patah tulang atau kanker, diberikan golongan analgesik kuat (Tan dan Rahardja, 2002).

Hampir semua obat golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan agen terapeutik pertama untuk mengobati peradangan atau nyeri. Obat-obat ini terutama bekerja dengan jalan memblok metabolisme asam arakidonat (AA) melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX), sehingga dapat menghambat produksi PGE<sub>2</sub> sebagai mediator peradangan sekaligus nyeri (Mycek *et al.*, 2001).

Asam salisilat termasuk golongan analgesik lemah non-narkotik yang telah dikenal luas penggunaannya sebagai obat (Ebel, 1992). Untuk meningkatkan aktivitas analgesik anti-piretik dan menurunkan efek samping asam salisilat, dapat dilakukan modifikasi struktur senyawa melalui empat jalan yaitu mengubah gugus karboksil, substitusi pada gugus hidroksil, modifikasi pada gugus karboksil dan hidroksil, dan mengubah gugus-gugus fungsional (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

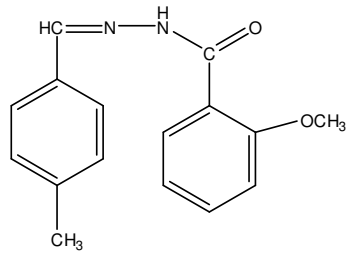
Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adanya gugus hidrazon pada derivat fenilhidrazon mengandung dua inhibitor yaitu terhadap enzim COX dan 5-LO. Selanjutnya mengarah pada hasil penelitian ini, telah dilakukan sintesis dan evaluasi farmakologi terhadap senyawa bioaktif turunan N-arilhidrazon dari asam mefenamat (Gambar 1.1). Senyawa hasil sintesis ini efektif sebagai bahan analgesik dan menunjukkan aktivitas analgesik dengan potensi 3,6 kali lebih besar dibandingkan dengan asam mefenamat (Almasirad *et al.*, 2006).



**Gambar 1.1.** Struktur turunan N-arilhidrazon

Asam salisilat merupakan salah satu senyawa obat yang dapat digunakan sebagai analgesik. Namun karena ikatan intramolekul antara atom O dari gugus karboksilat dan atom H dari gugus hidroksi yang terdapat pada asam salisilat, maka tingkat keasaman senyawa tersebut sangat tinggi sehingga sangat toksik bila digunakan secara oral. Mengacu pada hal tersebut, maka pada penelitian ini, keasaman senyawa tersebut akan diturunkan dengan cara memblok atom H dari gugus hidroksi. Selanjutnya akan dibuat senyawa baru dari turunan asam salisilat tersebut menjadi senyawa N-arilhidrazon (Almasirad *et al.*, 2006).

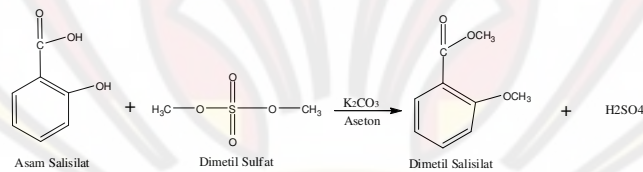
Pada penelitian ini akan dilakukan modifikasi struktur asam salisilat menjadi N<sup>1</sup>-(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida (gambar 1.2)



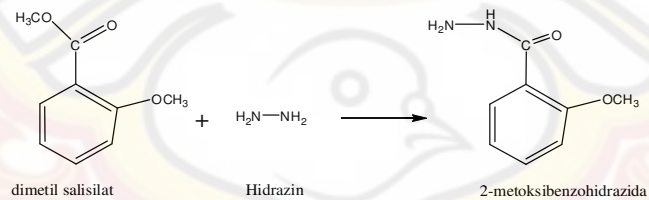
**Gambar 1.2.** Struktur senyawa N'-(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida

Senyawa N'-(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida disintesis melalui tiga tahapan reaksi seperti yang tercantum di bawah ini :

- I. Tahap Pertama : Asam salisilat akan direaksikan dengan dimetil sulfat membentuk suatu senyawa dimetil salisilat.

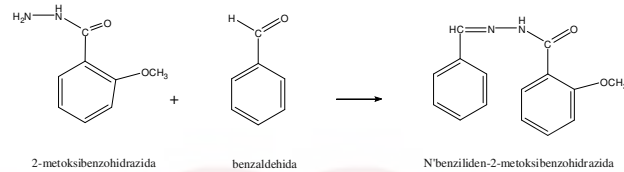


- II. Tahap Kedua : Dimetil salisilat akan direaksikan dengan penambahan hidrazin membentuk suatu senyawa 2-metoksibenzohidrazida

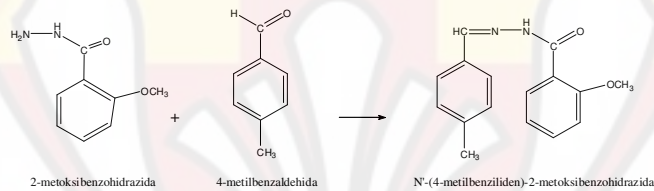


### III. Tahap ketiga : Memasukkan suatu gugus aldehida

Reaksi pembentukan senyawa N'benziliden-2-metoksibenzohidrazida melalui penambahan benzaldehida.



Reaksi pembentukan senyawa N'-(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida melalui penambahan 4-metilbenzaldehida.



Pada penelitian ini digunakan dua macam senyawa aldehida yaitu benzaldehida dan 4-metilbenzaldehida. Tujuan dari penggunaan kedua macam aldehida tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh substituen –CH<sub>3</sub> (*p*) terhadap rendemen senyawa hasil sintesis pada kondisi yang sama.

Untuk reaksi tahap pertama antara asam salisilat dan dimetil sulfat membentuk senyawa dimetil salisilat dengan menggunakan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidrat sebagai katalis suasana basa yang berfungsi membentuk gugus –OH menjadi –O<sup>-</sup> selama reaksi, sehingga reaksi metilasi dapat terjadi dengan mudah. Pada reaksi tahap kedua yakni antara dimetil salisilat dan hidrazin membentuk 2-metoksibenzohidrazida, dilakukan sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan Alagarsamy (Alagarsamy *et al.*, 2002). Untuk reaksi tahap ketiga antara 2-metoksibenzohidrazida 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 salisilat juga dapat berhasil disintesis dan memberikan persentase hasil sintesis yang cukup tinggi.

Adanya gugus  $-\text{CH}_3(p)$  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 salisilat 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 dilakukan uji organoleptis, uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis dan penentuan titik lebur. Identifikasi struktur dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet, spektrofotometer inframerah, dan spektrofotometer resonansi magnet inti ( $\text{RMI-}^1\text{H}$ ).

Berdasar pada latar belakang di atas, maka permasalahan penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah senyawa *N'*-benziliden-2-metoksibenzohidrazida dapat disintesis dari senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan benzaldehida dan berapa rendemen hasil yang didapat?
2. Apakah senyawa *N'*-(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida dapat disintesis dari senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan 4-metilbenzaldehida dan berapa rendemen hasil yang didapat?



3. Bagaimana pengaruh penambahan gugus  $-CH_3$  (*p*) pada sintesis  $N'$ -(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida dengan sintesis senyawa  $N'$ -benziliden-2-metoksibenzohidrazida terhadap persentase hasil sintesis?

Tujuan penelitian di atas juga dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Mendapatkan senyawa  $N'$ -benziliden-2-metoksibenzohidrazida melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan benzaldehida.
2. Mendapatkan senyawa  $N'$ -(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan 4-metilbenzaldehida.
3. Mengetahui pengaruh penambahan gugus  $-CH_3$  (*p*) pada sintesis senyawa  $N'$ -(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida.

Hipotesa penelitian di atas dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Senyawa  $N'$ -benziliden-2-metoksibenzohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan benzaldehida.
2. Senyawa  $N'$ -(4-metilbenziliden)-2-metoksibenzohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan 4-metilbenzaldehida
3. Pada metode dan kondisi yang sama, penambahan gugus  $-CH_3$  (*p*) meningkatkan persentase hasil sintesis.

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi peneliti yang akan melakukan penelitian yang serupa di bidang sintesis maupun uji efek analgesik, yang dapat digunakan sebagai alternatif obat baru sehingga berguna dalam kemajuan ilmu farmasi.

