

BAB 1

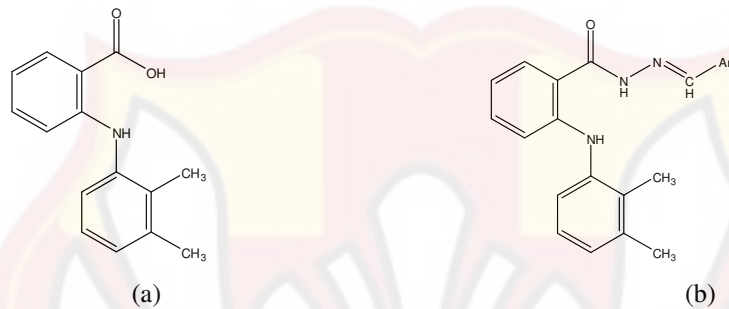
PENDAHULUAN

Obat analgesik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anastesi umum. Berdasarkan potensi kerja, mekanisme kerja dan efek samping analgetik dibedakan dalam dua kelompok, yaitu analgesik yang berkhasiat kuat (analgesik opioid) dan analgesik lemah sampai sedang (analgesik non opioid). Asam salisilat, turunan anilin, turunan asam antranilat, turunan pirazolone merupakan analgesik lemah sampai sedang yang termasuk juga golongan *Non-Steroid-Anti-Inflammatory-Drug* (NSAID) (Mutschler, 1991).

Golongan obat NSAID menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Penghambatan pembentukan prostaglandin inilah yang dapat menekan atau menghilangkan rasa nyeri. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda. Pada biosintesis prostaglandin menunjukkan bahwa enzim fosfolipase mengubah fosfolipid menjadi asam arakidonat pada saat membran mengalami gangguan atau kerusakan. Pada saat inilah enzim siklooksigenase dihambat, sehingga pembentukan prostaglandin terhambat (Wilmana, 2007)

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%, sintesis turunan arilhidrazida dari asam mefenamat dengan penambahan substituen

4-hidroksifenil memberikan persen inhibisi sebesar 46,67% 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 bentuk hidrazida dari asam mefenamat dapat dilihat pada gambar 1.1 berikut ini.



Gambar 1.1. (a) Struktur asam mefenamat (b) Struktur turunan N-arilhidrazid dari asam mefenamat

Ar: 4-hidroksifenil
4-metoksifenil

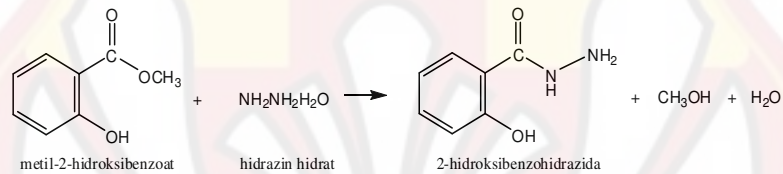
Berdasarkan penelitian tersebut, maka pada penelitian ini akan disintesis turunan hidrazida dari asam salisilat. Asam salisilat dan asam mefenamat memiliki kesamaan yaitu pada gugus $-COOH$ yang diharapkan setelah disintesis menjadi turunan hidrazida akan menambah efektivitas analgesiknya dibandingkan asam salisilat. Namun penelitian ini dibatasi pada proses sintesisnya saja, jadi tidak dilakukan uji aktivitas farmakologi. Pada gambar 1.2 menunjukkan struktur dari asam salisilat dan turunan hidrazida dari asam salisilat.



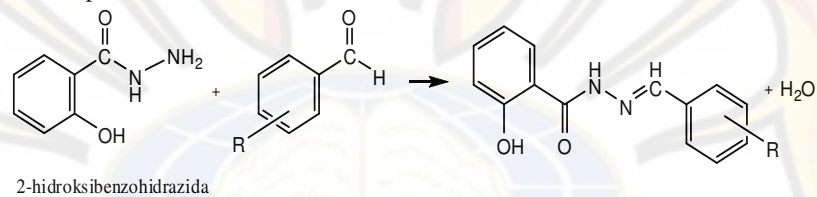
Gambar 1.2. (a) Struktur asam salisilat (b) Struktur turunan hidrazida dari asam salisilat

Untuk mendapatkan senyawa turunan hidrazida dari asam salisilat tidak dapat diperoleh melalui satu tahap reaksi, sehingga akan disintesis melalui dua tahap reaksi seperti pada gambar 1.3 di bawah ini.

1. Tahap pertama



2. Tahap kedua



Gambar 1.3. Tahapan sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat.

Keterangan : R: -H
 - 4-hidroksi dan 3-metoksi
 - 3,4-dimetoksi

Dewasa ini telah banyak penggunaan pemanasan dengan teknik gelombang mikro pada sintesis senyawa organik. Penggunaan menggunakan teknik tersebut banyak memberikan keuntungan di antaranya adalah peningkatan kecepatan reaksi sehingga waktu yang

dibutuhkan semakin sedikit dibandingkan dengan pemanasan secara konvensional, persentase hasil yang lebih banyak, serta pengerjaan yang lebih mudah setelah berlangsungnya reaksi. Bahkan menurut Jain dkk (2007), penggunaan teknik gelombang mikro mengarah pada sintesis yang ramah lingkungan, efisien dan hemat biaya.

Sintesis turunan hidrazida dari asam karboksilat dapat dilakukan dengan pemanasan secara konvensional dan menggunakan teknik gelombang mikro. Reaksi tahap pertama dari penelitian ini telah dilakukan oleh Jain dkk (2007) dengan menggunakan pemanasan secara konvensional dan teknik gelombang mikro. Dari hasil penelitian tersebut diperoleh bahwa sintesis dengan menggunakan teknik gelombang mikro lebih banyak (85-90%) dibandingkan dengan secara konvensional (30-65%).

Reaksi tahap kedua dari sintesis ini belum pernah dilakukan sebelumnya. Namun, mengacu pada sintesis yang telah dilakukan oleh Awasthi dkk (2007), yang mereaksikan bentuk hidrazida dari asam karboksilat rantai lurus dengan aldehida dan memberikan persentase hasil yang cukup tinggi. Pada hasil penelitian tersebut diperoleh bahwa sintesis menggunakan teknik gelombang mikro lebih banyak (85-90%) dibandingkan secara konvensional (35-55%). Oleh karena itu, 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 bentuk hidrazida dari asam salisilat juga dapat disintesis dan memberikan persentase hasil yang cukup tinggi. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Almasirad dkk (2005), Jain dkk (2007) dan Awasthi (2007), maka pada sintesis ini akan dilakukan dengan menggunakan teknik gelombang mikro.

Tujuan dari sintesis tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida dan 3,4-dimetoksibenzaldehida dibandingkan dengan penambahan benzaldehida. Pengaruh ini dapat dilihat pada persentase hasil tahap kedua, yaitu pada reaksi adisi nukleofilik antara 2-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida. Substituen hidroksi dan metoksi pada benzaldehid merupakan gugus pendonor elektron pada cincin. Adanya pendonor elektron ini, intermediate atom C yang positif akan semakin mudah terbentuk sehingga mempercepat terjadinya reaksi. Dengan demikian, persentase hasil akan semakin meningkat. Substituen hidroksi merupakan pendonor elektron yang lebih kuat dibandingkan dengan substituen metoksi.

Untuk mengetahui rendemen hasil dari sintesis di atas akan dibandingkan hasil reaksi yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama yaitu antara N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida sebagai senyawa kontrol, N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrasida, dan N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrasida. Senyawa-senyawa tersebut akan diuji kemurniaannya dengan uji kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik leleh, sedangkan untuk spektrumnya akan ditentukan dengan Spektrofotometri Ultraviolet (UV), Spektrofotometri Inframerah (IR) dan Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (RMI-¹H)

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

1. Apakah N'-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis dari bahan awal 2-hidroksibenzohidrazida, dan benzaldehida?

2. Apakah N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis dari bahan awal 2-hidroksibenzohidrazida, dan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida?
3. Bagaimanakah pengaruh substituent 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida dibandingkan benzaldehida terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama?
4. Apakah N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis dari bahan awal 2-hidroksibenzohidrazida, dan 3,4-dimetoksibenzaldehida?
5. Bagaimana pengaruh substituen 3,4-dimetoksibenzaldehida dibandingkan benzaldehida terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama?

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

1. Mensintesis N'benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dari bahan awal 2-hidroksibenzohidrazida, dengan penambahan benzaldehida.
2. Mensintesis N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dari bahan awal 2-hidroksibenzohidrazida, dengan penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida.
3. Membandingkan penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida dengan dibandingkan benzaldehida terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama?

4. Mensintesis N'-(3,4-dimetoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dari bahan awal 2-hidroksibenzohidrazida, dengan penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehida.
5. Membandingkan penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehida dengan dibandingkan benzaldehida terhadap persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama?

Berikut ini merupakan hipotesis dari penelitian yang dilakukan:

1. Senyawa N'benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari penambahan senyawa benzaldehida pada reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida.
2. Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari penambahan senyawa 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida pada reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida.
3. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat pada penambahan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida dibandingkan benzaldehida.
4. Senyawa N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan dari penambahan senyawa 3,4-dimetoksibenzaldehida pada reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida.
5. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan hidrazida dari asam salisilat pada penambahan 3,4-dimetoksibenzaldehida dibandingkan benzaldehida.

Manfaat dari penelitian ini diharapkan agar dapat memberikan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis untuk menghasilkan senyawa turunan hidrazida dari asam salisilat khususnya dengan menggunakan teknologi gelombang mikro. Selain itu, di harapkan turunan hidrazid dari asam salisilat dapat bermanfaat bagi pengembangan obat-obat baru dalam dunia kefarmasian, terutama sebagai analgesik.

