

## **BAB 1**

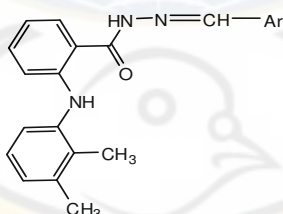
### **PENDAHULUAN**

Seiring berkembangnya penelitian yang mengarah pada penemuan senyawa obat baru melalui jalur sintesis dan kemudian di gunakan untuk mengobati berbagai penyakit yang timbul di masyarakat, maka dilakukan penelitian modifikasi senyawa kimia. Modifikasi struktur molekul senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya merupakan salah satu strategi dalam pengembangan obat. Modifikasi tersebut bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas lebih tinggi, masa kerja lebih panjang, tingkat kenyamanan yang lebih tinggi, toksisitas atau efek samping yang lebih rendah, lebih selektif dan lebih stabil. Selain itu modifikasi struktur molekul juga digunakan untuk mendapatkan senyawa baru yang bersifat antagonis atau antimetabolit (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Nyeri merupakan rasa tidak nyaman terkait dengan kerusakan yang paling sering di alami pada tubuh. Nyeri dapat di artikan sebagai perasaan sensoris dan emosional yang umumnya berkaitan dengan kerusakan pada jaringan tubuh. Namun, nyeri juga dapat terjadi tanpa adanya kerusakan jaringan. Nyeri timbul karena adanya rangsangan mekanik, termal, kimia, atau listrik yang melampaui suatu nilai ambang tertentu (nilai ambang nyeri), dan karena itu dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dengan membebaskan zat nyeri (mediator nyeri). Yang termasuk mediator nyeri yaitu bradikinin dan prostaglandin (PG), sebagai mediator nyeri yang utama, sedangkan mediator-mediator lainnya seperti histamin, leukotrin, dan serotonin juga menimbulkan nyeri namun lemah (Furst and Ulrich, 2007). Prostaglandin menyebabkan sensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi, prostaglandin hanya berperan pada nyeri yang berkaitan dengan kerusakan jaringan atau inflamasi. Jadi prostaglandin

menimbulkan keadaan hiperalgesia, kemudian mediator kimiawi seperti histamin dan bradikinin merangsangnya dan menghasilkan nyeri yang nyata (Ganiswarna, 1995). Untuk menghambat sintesis pelepasan prostaglandin dalam tubuh yang dapat menghasilkan rasa nyeri sering digunakan obat-obat anti-inflamasi non steroid sebagai pilihan utama. Hampir semua *NSAIDs* (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*) merupakan agen terapeutik untuk mengobati peradangan. Obat-obat ini terutama bekerja dengan jalan memblok metabolisme asam arakidonat (AA) melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX), sehingga dapat menghambat produksi  $PGE_2$ , sebagai mediator peradangan sekaligus nyeri (Mycek *et al.*, 2001).

Pada penelitian terdahulu (Almasirad *et al.*, 2006) menunjukkan bahwa adanya gugus hidrazon pada turunan fenilhidrazon dapat menghambat enzim COX. Selanjutnya mengarah pada bukti 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 terhadap kontrol dan menunjukkan aktivitas analgesik 3,6 kali lebih besar dari asam mefenamat (Almasirad *et al.*, 2006). Salah satu obat yang paling banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi adalah derivat salisilat. Namun karena sifatnya yang sangat iritatif, yaitu dapat mengiritasi lambung dan pendarahan, sehingga jarang digunakan sebagai obat oral, oleh karena itulah pengembangan obat-obat anti-inflamasi sangat diperlukan.

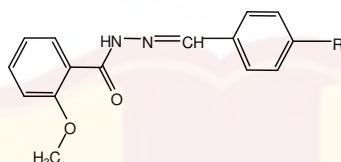


**Gambar 1.1.** Struktur turunan *N*-arilhidrazon (senyawa A)

Pada penelitian ini akan dilakukan modifikasi senyawa baru dengan struktur yang mirip dengan senyawa A. Senyawa yang dimaksud mempunyai struktur sebagai berikut

Keterangan :

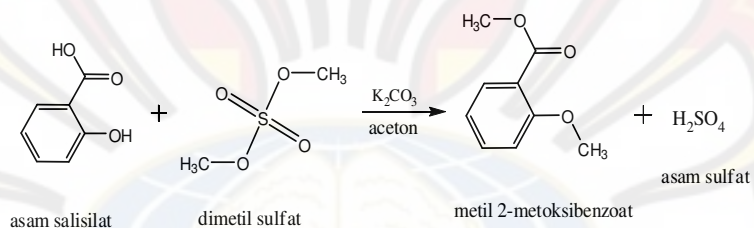
R : H/ OCH<sub>3</sub>



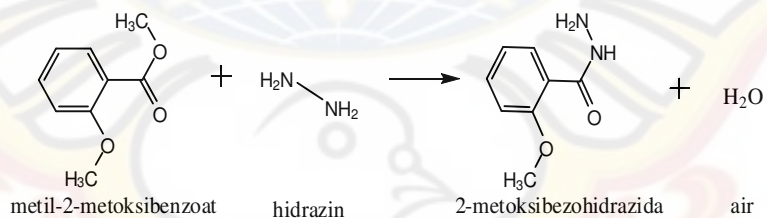
**Gambar 1.2.** Struktur turunan *N'*-fenil-2-metoksibenzohidrazida(senyawa B)

Senyawa B ini disintesis melalui tiga tahapan reaksi seperti yang tercantum di bawah ini:

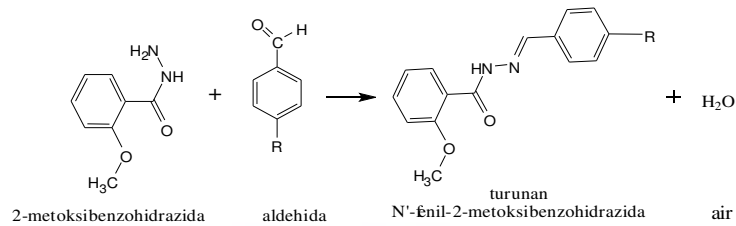
1. Tahap pertama



2. Tahap kedua



## 3. Tahap ketiga



Keterangan : R : H/OCH<sub>3</sub>

**Gambar 1.3.** Tahapan sintesis turunan *N'*-fenil-2-metoksibenzohidrazida dari asam salisilat.

Pada penelitian ini, tahap terakhir menggunakan dua macam senyawa aldehida yaitu benzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida. Pada reaksi menggunakan benzaldehida menghasilkan senyawa *N'*-benziliden-2-metoksi benzohidrazida, sedangkan reaksi menggunakan 4-metoksibenzaldehida menghasilkan senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-2-metoksibenzohidrazida. Tujuan dari penggunaan kedua macam aldehida tersebut adalah untuk mengetahui penambahan gugus metoksi pada aldehida dimana menunjukkan perbedaan rendemen senyawa hasil sintesis.

Adanya interaksi antara substituen –OCH<sub>3</sub> (p) dengan gugus karbonil pada 4-metoksibenzaldehida akan meningkatkan kerapatan elektron pada gugus karbonil tersebut, karena substituen yang terikat merupakan substituen pendonor elektron. Meningkatnya kerapatan elektron akan menyebabkan adisi nukleofilik pada gugus karbonil lebih mudah terjadi. Dari sifat ini, diharapkan hasil sintesis dengan penambahan 4-metoksibenzaldehida memiliki persentase hasil yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan penambahan benzaldehida tanpa substituen.

Hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik leleh, sedangkan untuk

identifikasi struktur ditentukan dengan spektrofotometer uv, spektrofotometer inframerah dan spektroskopi resonansi magnetik inti.

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka masalah penelitian ini dapat di simpulkan sebagai berikut

- a. Apakah senyawa *N*'-benziliden-2-metoksibenzohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan benzaldehid dan berapa persentase hasil yang di dapat.
- b. Apakah senyawa *N*'-(4-metoksibenziliden)-2-metoksibenzo hidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara senyawa 2-metoksi benzohidrazida dengan 4-metoksibenzaldehid dan berapa persentase hasil yang di dapat.
- c. Dalam kondisi dan metode yang sama, apakah hasil randemen pada sintesis senyawa *N*'-(4-metoksibenziliden)-2-metoksibenzo hidrazida lebih besar dari sintesis senyawa *N*'-benziliden-2-metoksibenzohidrazida.

Dari rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini dapat di rumuskan sebagai berikut

- a. Melakukan sintesis senyawa *N*'-benziliden-2-metoksibenzo hidrazida melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dengan benzaldehid.
- b. Melakukan sintesis senyawa *N*'-(4-metoksibenziliden)-2-metoksi benzohidrazida melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzo hidrazida dengan 4-metoksibenzaldehida.
- c. Membandingkan hasil sintesis senyawa *N*'-benziliden-2-metoksi benzohidrazida dan *N*'-(4-metoksibenziliden)-2-metoksibenzohidrazida.

Adapun hipotesis penelitian sintesis senyawa di atas sebagai berikut



- a. Senyawa *N'*-benziliden-2-metoksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dan benzaldehida.
- b. Senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-2-metoksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 2-metoksibenzohidrazida dan 4-metoksibenzaldehida.
- c. Pada kondisi dan metode yang sama terdapat peningkatan persentase hasil sintesis turunan hidrazid dari asam salisilat pada penambahan substituen  $-OCH_3(p)$  pada benzaldehida dibandingkan benzaldehida tanpa substituen.

Dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis turunan *N'*-fenil-2-metoksibenzohidrazida yang lain dan dapat digunakan sebagai alternatif obat analgesik baru sehingga dapat digunakan dalam pengembangan ilmu farmasi.

