

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

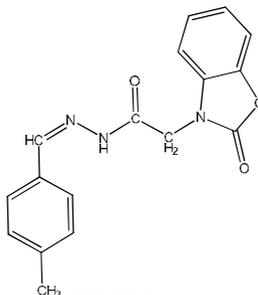
Nyeri merupakan suatu keluhan yang umum dialami oleh sebagian besar masyarakat. Hampir semua golongan masyarakat, pria dan wanita pernah merasakan nyeri. Berdasarkan suatu penelitian yang dilakukan oleh Nakamura (2011) mengenai prevalensi nyeri di Jepang, diketahui bahwa 86% responden penelitian pernah mengalami nyeri, dengan kemungkinan terjadi pada wanita lebih tinggi daripada pria. Nyeri tersebut paling banyak terjadi pada punggung bagian bawah, leher, bahu dan sekitar lutut (Nakamura, 2011). Nyeri bisa disebabkan banyak faktor seperti akibat terjatuh, kelelahan bekerja, ataupun karena manifestasi klinis dari penyakit tertentu. Di Indonesia sendiri nyeri masih menjadi suatu gejala yang sangat sering dialami oleh sebagian besar masyarakat. Nyeri yang bisa menyerang dengan tiba-tiba dan tidak terduga ini, tentunya sangat mengganggu aktivitas keseharian dan menurunkan kualitas hidup (Boonstra *et al.*, 2013).

International Assosiation for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai sensasi tidak menyenangkan dan pengalaman emosional yang menyertai kerusakan jaringan, atau jaringan yang berpotensi mengalami kerusakan. Mekanisme timbulnya nyeri melibatkan suatu kesatuan saraf di otak yang sangat kompleks yang diaktifkan oleh suatu rangsangan untuk

memproduksi sensasi yang kita kenali sebagai nyeri (Dipiro *et al.*, 2008).

Untuk mengatasi nyeri dapat digunakan analgesik opioid maupun Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Kedua golongan analgesik ini memiliki efek samping yang cukup berat, analgesik opioid umumnya dapat menimbulkan mual, muntah, palpitasi serta reaksi alergi. Sedangkan OAINS dapat menyebabkan iritasi pada kulit dan mukosa, merusak sel epitel, menyebabkan kerusakan hati, serta menurunkan fungsi ginjal (Gilman *et al.*, 2001).

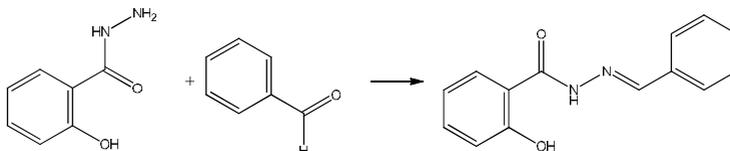
Nyeri masih menjadi gejala yang sering dialami masyarakat, namun analgesik yang tersedia masih memiliki efek samping yang berat. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan obat baru untuk menghasilkan analgesik dengan efek samping minimal, kerja lebih selektif, masa kerja lebih lama, serta meningkatkan kenyamanan pemakaian obat (Siswandono, 2000). Senyawa yang potensial untuk dikembangkan adalah 2-hidroksibenzohidrazida (salisil hidrazida), suatu senyawa turunan amida dari hidrazon, karena berdasarkan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Gökhan-Kelekçi *et al.*(2007), diketahui bahwa turunan hidrazone, yaitu senyawa 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)asetil]-4-metilbenziliden hidrazin mempunyai efek analgesik yang lebih tinggi dibandingkan morfin dan aspirin (Rollas & Küçükgülzel, 2007), sehingga diperkirakan senyawa turunan 2-hidroksibenzohidrazid juga memiliki aktivitas analgesik yang tinggi.



Gambar 1.1 Struktur -[2-(5-metil-2-benzoksazolin-3-il)asetil]-4-metilbenziliden hidrazin

Pengembangan senyawa hidrazon yang banyak dilakukan adalah dengan pembentukan senyawa turunan hidrazon yang terdiri dari azometine proton yang diperoleh dengan memanaskan senyawa hidrazin atau hidrazida tersubstitusi dengan aldehida atau keton dalam solven seperti etanol, metanol, tetrahidrofuran, butanol, dan asam asetat glasial (Rollas & Küçükgül, 2007). Senyawa yang dihasilkan dari reaksi antara turunan hidrazida dan aldehida dilaporkan memiliki aktivitas yang beragam, seperti analgesik, antiplatelet, anti inflamasi, antimikroba, antituberkulosis, antikanker, dan anti HIV (Wardakan *et al.*, 2013).

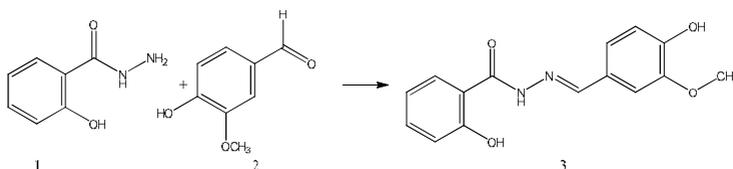
Senyawa aldehida yang dapat digunakan pada pengembangan senyawa hidrazon dapat berupa aldehida alifatik atau aldehida aromatis. Salah satu aldehida aromatis adalah benzaldehida. Budiati (2012), telah berhasil mensintesis turunan hidrazon dari senyawa benzaldehida dengan 2-hidroksibenzohidrazida, sehingga menghasilkan senyawa *N'*-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dengan persentase hasil sintesis sebesar 77%.



Gambar 1.2 Reaksi pembentukan senyawa *N'*-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida

Aldehid aromatis lain yang juga dapat dikembangkan sebagai turunan senyawa hidrazon adalah vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida), yang merupakan suatu turunan dari benzaldehid. Vanilin merupakan komponen utama vanilla yang diisolasi pertama kali dari tumbuhan *Vanilla planifolia* pada tahun 1816, namun strukturnya baru diketahui pada tahun 1874. Vanilin umumnya digunakan sebagai pewangi (*fragrance*) dan perasa (*flavour*). Selain itu, vanilin juga dilaporkan memiliki efek bakterisidal terhadap bakteri *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* dan *Listeria innocua* (Fitzgerald *et al.*, 2004) sehingga dapat digunakan sebagai *antibacterial agent*. Senyawa ini mudah diperoleh di pasaran namun tidak banyak digunakan sebagai bahan awal sintesis senyawa obat.

Reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida(1) dan vanilin(2) akan menghasilkan senyawa 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida(3). Gugus hidroksi dan metoksi yang tersubstitusi pada benzaldehida akan dapat meningkatkan lipofilisitas molekul benzaldehida, sehingga senyawa turunannya(3) yang akan disintesis di harapkan memiliki efektivitas yang tinggi.



Gambar 1.3 Reaksi pembentukan senyawa 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida

Berdasarkan struktur kimia senyawanya, dapat di amati bahwa vanilin merupakan suatu benzaldehid yang memiliki gugus hidroksi pada posisi para dan gugus metoksi pada posisi meta. Keberadaan kedua gugus tersebut dapat mempengaruhi kereaktifan atom C karbonil dari gugus benzaldehida pada senyawa vanilin dalam reaksinya dengan 2-hidroksibenzohidrazida. Pengaruh kedua gugus ini terhadap kereaktifan vanilin dapat diamati melalui persentase hasil sintesis.

Sintesis senyawa *N'*-benziliden-2-hidroksibenzohidrazida dan 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida dapat melalui metode konvensional menggunakan refluks atau penangas minyak maupun metode iradiasi gelombang mikro. Metode sintesis dengan memanfaatkan gelombang mikro lebih menguntungkan bila dibandingkan metode konvensional. Hal ini disebabkan karena pada metode iradiasi gelombang mikro reaksi dapat berlangsung lebih cepat, sehingga waktu sintesis lebih pendek. Selain itu, sintesis menggunakan metode iradiasi gelombang mikro tidak memerlukan solvent dalam jumlah banyak, sehingga dapat mengurangi jumlah limbah bahan kimia. Keuntungan lain dari penggunaan metode iradiasi gelombang mikro yaitu meminimalkan terjadinya

dekomposisi produk sintesis, sehingga dapat dihasilkan produk sintesis yang maksimal. Oleh karena itu, pada penelitian ini dipilih penggunaan metode iradiasi gelombang mikro untuk mensintesis kedua senyawa tersebut.



1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dengan vanilin (4-hidroksi-3-metoksi benzaldehida) menggunakan metode iradiasi gelombang mikro dapat menghasilkan 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida?
2. Apakah kereaktifan vanilin lebih tinggi bila dibandingkan dengan benzaldehida pada reaksi sintesis 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida ditinjau dari persentase hasil sintesis?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Melakukan reaksi antara 2-hidroksibenzohidrazida dengan vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida) menggunakan iradiasi gelombang mikro untuk menghasilkan 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida.
2. Mengetahui kereaktifan vanilin bila dibandingkan dengan benzaldehid pada reaksi sintesis senyawa 2-hidroksi-*N'*-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)benzohidrazida ditinjau dari persentase hasil sintesis.

1.4 Manfaat penelitian

1. Memperoleh senyawa baru sebagai bagian dari proses pengembangan obat analgesik.
2. Mengetahui kereaktifan senyawa 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (vanilin) bila dibandingkan kereaktifan senyawa benzaldehida.