

BAB I

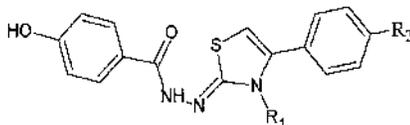
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.

Semakin berkembangnya kasus resistensi terhadap antibakteri, toksisitas, dan efek samping yang ditimbulkan serta kurangnya sediaan bakterisida yang efektif melawan bakteri dan virus HIV merupakan faktor pemicu untuk mengembangkan dan menemukan generasi obat-obat baru anti bakteri (Bhole *et al.*, 2012).

Bhole *et al* pada tahun 2012 mensintesis N' -[(3,4-disubstitusi)-1,3-(thiazol-2iliden)]-4-hidroksibenzohidrazida dengan mereaksikan 4-hidroksibenzohidrazida dengan turunan thiazolin. Menurut tinjauan berbagai literatur, senyawa 4-hidroksi benzohidrazida berperan penting dalam aktivitas antibakteri. Sintesis senyawa tersebut bertujuan untuk menemukan antimikroba baru yang memiliki spektrum luas dengan efek samping lebih ringan.

Penelitian tentang hubungan kuantitatif struktur aktivitas terhadap turunan 4-hidroksibenzohidrazida (gambar 1.1) menunjukkan bahwa aktivitas antimikroba dapat meningkat dengan penambahan gugus penarik elektron seperti fluorofenil, diklorofenil pada posisi 3 dan 4 cincin thiazolin. Untuk meningkatkan aktivitas pada senyawa turunan 4-hidroksibenzohidrazida, gugus metil dan hidroksi ditempatkan bersama substituen kloro. (Patil *et al*, 2014)



Gambar 1.1 *N'*-[4-(fenil tersubstitusi)-3-(4-fenil tersubstitusi)-1,3-thiazol-2(3*H*)-iliden]-4-hidroksibenzohidrazida

M. Somashekar *et al* pada tahun 2013 telah mensintesis senyawa 4-(morfolin-4-il)benzohidrazida yang memiliki aktivitas antimikroba, dimana terdapat kerangka hidrazin yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, dan antituberkulosis. Cincin morfolin pada atom C nomor 4 cincin benzena juga memiliki aktivitas sebagai antimikroba.

Menurut Koopaei *et al*, turunan hidrazida dan hidrazin memiliki aktivitas analgesik. Beberapa temuan menyatakan bahwa gugus hidrazon yang terdapat pada turunan fenilhidrazon adalah gugus farmakofor untuk menghambat *cyclooxygenase* (COX). Sistem pada cincin 2-fenoksifenil telah menarik perhatian dalam kimia medisinal karena kerangka ini telah menunjukkan efek biologis yang luas seperti antikonvulsan, antimikrobakterial, dan aktivitas analgesik anti inflamasi.

Dalam pengembangan turunan hidrazida, senyawa turunan hidrazida dapat direaksikan dengan berbagai senyawa seperti aldehida atau keton (Rollas & Küçükgüzel, 2007) dan turunan karboksilat (Patel *et al*, 2010). Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis turunan hidrazida yaitu *N'*-benzoil-4-hidroksibenzohidrazida dan *N'*-(2,4-diklorobenzoil)-4-hidroksibenzohidrazida dengan mereaksikan 4-hidroksibenzohidrazida dengan turunan karboksilat yaitu senyawa benzoil klorida.

Dikarenakan harga 4-hidroksibenzohidrazida yang sudah tersedia di pasaran sangat mahal, maka pada penelitian ini 4-hidroksibenzohidrazida disintesis dari bahan awal metil-4-hidroksibenzoat yang direaksikan dengan hidrazin hidrat. Oleh karena itu, penelitian ini terdiri dari dua tahap reaksi, yaitu reaksi tahap pertama sintesis 4-hidroksibenzohidrazida dan reaksi tahap kedua sintesis senyawa target *N'*-benzoil-4-hidroksibenzohidrazida dan *N'*-(2,4-diklorobenzoil)-4-hidroksibenzohidrazida. Senyawa 4-hidroksibenzohidrazida telah berhasil disintesis oleh Bhole *et al* pada tahun 2012 dari bahan awal metil-4-hidroksibenzoat dan hidrazin hidrat secara konvensional dengan refluks selama 12 jam dan menghasilkan produk sebesar 60,91%. Belum ditemukan adanya sintesis 4-hidroksibenzohidrazida menggunakan iradiasi gelombang mikro.

Sintesis organik dengan *microwave* telah menarik perhatian para ilmuwan karena dibutuhkan waktu reaksi yang relatif singkat serta ramah lingkungan. Teknik ini telah ditemukan dan sangat berguna terutama untuk reaksi senyawa-senyawa polar (Joshi, 2005). Tidak hanya mempersingkat waktu reaksi dari jam ke menit, tetapi pemanasan dengan *microwave* juga diketahui mengurangi efek samping reaksi, meningkatkan hasil, dan memperbaiki reproduibilitas. Untuk itu *microwave assisted organic chemistry synthesis* (MAOS) banyak digunakan sebagai langkah awal optimasi reaksi secara cepat, untuk sintesis secara efisien, dan untuk menemukan dan menyelidiki reaktifitas kimia baru (Kappe. 2004). Zhang *et al* pada tahun 2011 telah melakukan sintesis 2,6-piridin dikarboksihidrazida dari dimetilpiridin-2,6-dikarboksilat dan hidrazin hidrat. Sintesis dengan *microwave* bila

dibandingkan dengan metode konvensional dapat menghemat waktu reaksi dan hasil reaksi juga meningkat. Sintesis dengan cara konvensional memerlukan waktu refluks satu jam dengan hasil reaksi 90%, sedangkan dengan menggunakan *microwave* hanya memerlukan waktu reaksi 5 menit dengan power 225 W dan hasil reaksi 95%.

Berdasarkan teori dan hasil penelitian Zhang *et al* pada tahun 2011, maka sintesis senyawa turunan hidrazida pada penelitian ini akan menggunakan iradiasi gelombang mikro dengan harapan dapat menghemat waktu reaksi, mengurangi jumlah pelarut, dan memperbesar persentase hasil reaksi.

Perbedaan dari kedua senyawa yang akan disintesis adalah adanya dua gugus kloro (-Cl) pada posisi 2 dan 4 dari senyawa benzoil klorida yang terdapat pada senyawa *N'*-(2,4-diklorobenzoil)-4-hidroksibenzohidrazida. Adanya gugus 2,4-dikloro pada benzoil klorida akan menyebabkan senyawa menjadi kurang reaktif. Penambahan gugus pada cincin aromatik dapat mempengaruhi kereaktifan senyawa. Gugus halogen merupakan gugus deaktivator karena kekuatannya menarik elektron lebih besar daripada efek resonansinya. Gugus penarik elektron akan menarik elektron pada cincin benzena dan menyebabkan cincin benzena menjadi kekurangan elektron dan lebih bermuatan positif (Mc Murry, 2008). Hal ini menyebabkan reaksi 4-hidroksibenzohidrazida dengan 2,4-diklorobenzoil klorida akan lebih sulit dibandingkan dengan benzoil klorida. Untuk melihat kereaktifan senyawa benzoil klorida dapat dilihat dari persentase hasil reaksi masing-masing senyawa pada kondisi reaksi yang sama.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah reaksi antara 4-hidroksibenzohidrazida dan benzoil klorida menggunakan iradiasi gelombang mikro akan menghasilkan N' -benzoil-4-hidroksibenzohidrazida ?
2. Apakah reaksi antara 4-hidroksibenzohidrazida dan 2,4-dikloro benzoil klorida menggunakan iradiasi gelombang mikro akan menghasilkan N' -(2,4-diklorobenzoil)-4-hidroksibenzohidrazida ?
3. Apakah benzoil klorida lebih reaktif dibandingkan dengan 2,4-diklorobenzoil klorida pada reaksinya dengan 4-hidroksibenzohidrazida menggunakan iradiasi gelombang mikro ditinjau dari persentase hasil reaksi ?

1.3 Tujuan penelitian

1. Mensintesis senyawa N' -benzoil-4-hidroksibenzohidrazida dengan mereaksikan 4-hidroksibenzohidrazida dan benzoil klorida menggunakan iradiasi gelombang mikro.
2. Mensintesis senyawa N' -(2,4-diklorobenzoil)-4-hidroksibenzohidrazida dengan mereaksikan 4-hidroksibenzohidrazida dan 2,4-diklorobenzoil klorida menggunakan iradiasi gelombang mikro.
3. Mengetahui kereaktifan benzoil klorida dan 2,4-diklorobenzoil klorida pada reaksinya dengan 4-hidroksibenzohidrazida menggunakan iradiasi gelombang mikro ditinjau dari persentase hasil reaksi.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi tentang sintesis N' -benzoil-4-hidroksibenzohidrazida dan N' -(2,4-diklorobenzoil)-4-hidroksibenzohidrazida menggunakan iradiasi gelombang mikro.

