

# BAB I

## PENDAHULUAN

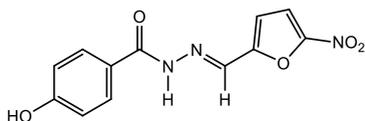
### 1.1 Latar Belakang

Infeksi merupakan proses penyerangan oleh mikroorganisme dan berploriferasi didalam tubuh yang menyebabkan sakit (Potter *and* Perry, 2005). Infeksi juga merupakan multiplikasi dari mikroorganisme yang menyerang tubuh dan menimbulkan cidera seluler setempat akibat metabolisme kompetitif, toksin, replikasi intra seluler atau reaksi dari antigen-antibodi. Infeksi dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok besar yaitu infeksi menular dan infeksi tidak menular. Infeksi menular merupakan infeksi yang dapat ditularkan atau dipindahkan dari satu organisme ke organisme lain, sebagai contoh : TBC, influenza, hepatitis B, thypoid dan lain lain, yang disebabkan oleh aktifitas bakteri, virus, jamur atau protozoa. Infeksi yang tidak menular merupakan infeksi yang tidak ditularkan melainkan diturunkan melalui genetik (Potter *and* Perry, 2005).

Senyawa antimikroba didefinisikan sebagai senyawa biologis atau kimia yang dapat menghambat pertumbuhan dan aktivitas mikroba. Antimikroba juga dapat digolongkan sebagai jenis bahan tambahan makanan yang digunakan dengan tujuan untuk mencegah kebusukan atau keracunan oleh mikroorganisme pada bahan makanan. Beberapa jenis senyawa yang mempunyai aktivitas antimikroba adalah sodium benzoat, senyawa fenol, asam-asam organik, asam lemak rantai medium dan esternya, sorbat, sulfur dioksida dan sulfit, nitrit, senyawa kolagen dan surfaktan, dimetil karbonat, metil askorbat, dan turunan ester benzoat misalnya nipagin dan nipasol (Cahyadi, 2008).

Kemoterapeutika berasal dari kata kemo yang berarti kimia dan terapeutika yang berarti pengobatan, merupakan pengobatan dengan materi

kimia sebagai obat. Kemoterapeutika salah satunya digunakan untuk memberantas penyakit infeksi akibat mikroorganisme : bakteri, fungi, virus, dan protozoa, juga terhadap infeksi cacing. Obat-obatan tersebut berkhasiat memusnahkan parasit tanpa merusak jaringan tuan rumah (*host*). Kemoterapeutika yaitu termasuk antibiotika dan sitostatika (Tjay dan Rahardja, 2002). Berdasarkan mekanisme kerjanya zat antimikroba / antibiotika dapat digolongkan menjadi bakterisid (membunuh bakteri), bakteriostatik atau menghambat pertumbuhan bakteri, dan germisida yaitu menghambat germinasi spora bakteri (Tjay dan Rahardja, 2002). Nifuroxazida merupakan contoh senyawa kemoterapeutika yang paling efektif pada saluran cerna (Rollas *and* Küçükgülzel, 2007), gambar struktur nifuroxazida dapat dilihat pada **Gambar 1.1**.



**Gambar 1.1** Struktur molekul nifuroxazida (Rollas *and* Küçükgülzel, 2007).

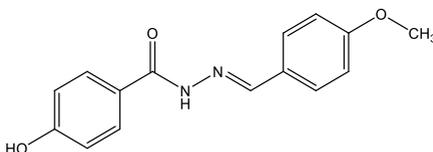
Nipagin merupakan senyawa fenolik turunan asam *para*-hidroksibenzoat yang disebut *paraben*, yang berfungsi sebagai antimikroba. Nipagin merupakan nama dagang dari beberapa ester dari asam 4-hidroksibenzoat yang memiliki beberapa *grade* dilihat dari rantai alkil esternya, Nipagin M<sup>®</sup> merupakan metil-4-hidroksibenzoat, Nipagin A<sup>®</sup> merupakan etil-4-hidroksibenzoat, dan Nipagin P<sup>®</sup> merupakan propil-4-hidroksibenzoat. Struktur Nipagin M dapat dilihat pada **Gambar 1.3**. Mekanisme kerja senyawa fenolik adalah dengan menghilangkan permeabilitas membran sehingga isi sitoplasma keluar dan menghambat sistem transport elektrolit. Nipagin lebih efektif terhadap kapang dan khamir dibandingkan terhadap bakteri, serta lebih efektif menghambat bakteri Gram positif dibandingkan dengan bakteri Gram Negatif (Branen dan

Davidson, 1990). *Paraben* terabsorpsi dalam saluran cerna di mana rantai esternya dihidrolisis dalam hati dan ginjal menghasilkan asam 4-hidroksibenzoat dan diekskresi melalui urin sebagai asam 4-hidroksihipurat, ester asam glukuronat atau sulfat. Pada beberapa orang menyebabkan efek alergi, terutama pada kulit dan mulut (Branen dan Davidson, 1990; Septarini, 2007).

Nipagin hanya efektif terhadap kapang, khamir dan beberapa bakteri gram positif. Efektivitasnya dapat ditingkatkan dengan meningkatkan lipofilitasnya dan telah dilakukan beberapa sintesis senyawa turunan nipagin untuk meningkatkan aktivitas antimikrobanya, dengan tujuan untuk memberikan efek terapi lebih baik yang dapat digunakan sebagai obat dalam terapi pengobatan penyakit infeksi. Sintesis senyawa turunan nipagin menjadi suatu hidrazida yang dilakukan oleh Bhole *et al.* (2012) dan sintesis turunannya melalui pembentukan gugus hidrazon yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2011), sehingga diperoleh senyawa baru yang salah satunya adalah *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida (NM-4HBH). Senyawa NM-4HBH dan turunan lainnya tersebut telah diuji lebih lanjut aktivitas biologisnya dan diperoleh bahwa senyawa NM-4HBH memberikan peningkatan aktivitas dibandingkan dengan nipagin dan diharapkan dapat digunakan dalam pengobatan penyakit infeksi bukan hanya sebagai bahan pengawet makanan dan sediaan farmasi (Bhole *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2011).

Senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida merupakan derivat dari senyawa asam 4-hidroksibenzoat, memiliki kemiripan struktur dengan nifuroxazida dan juga memiliki aktivitas sebagai suatu antimikroba. Sintesis senyawa turunan asam 4-hidroksibenzoat yaitu NM-4HBH yang sebelumnya sudah pernah dilakukan menggunakan 1 ekuivalen 4-hidroksibenzohidrazide (4-HBH) dan dikopling dengan 1,5

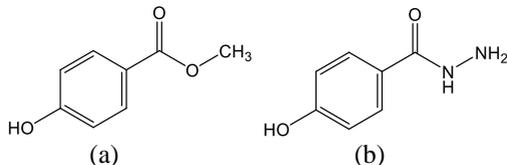
ekuivalen 4-metoksibenzaldehida (*para* anisaldehida) dalam etanol dengan metode refluks diatas penangas minyak selama 2.5 jam yang disertai dengan pengadukan, diperoleh hasil dengan rendemen sebanyak 76% dan diketahui turunannya memiliki aktifitas sebagai antioksidan dan antimikroba terutama terhadap bakteri Gram negatif antara lain *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Wang *et al*, 2011). Namun pada proses dan metode sintesis dari senyawa 4-HNMB ini belum menganut prinsip *green chemistry*. Struktur senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat dilihat pada **Gambar 1.2**.



**Gambar 1.2** Struktur molekul *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida.

*Green chemistry* adalah model dari sintesis kimia dengan prinsip mengurangi dan atau mengeliminasi penggunaan bahan pembantu (pelarut, katalis, dan lain lain) termasuk produk hasil samping yang berbahaya atau berlebih yang diaplikasikan dalam semua aspek pada sintesis kimia. (Himaja, Poppy, and Asif, 2011; Sharma, Chaudhary, and Singh, 2008). Saat ini polusi terbesar yang terjadi pada lingkungan disebabkan oleh hasil samping dari proses industri, yang salah satunya adalah industri bahan kimia termasuk obat-obatan. Pengolahan hasil samping dari buangan limbah ini membutuhkan usaha yang sangat sulit serta biaya sangat besar. Selain hasil sampingnya, penggunaan senyawa organik yang mudah menguap (eter, kloroform, n-heksana dan lain lain) pada proses sintesis terutama sebagai pelarut sangat berperan dalam meningkatkan jumlah cemaran di udara (Himaja, Poppy, and Asif, 2011).

Dengan penerapan prinsip *green chemistry* pada proses sintesis senyawa kimia, khususnya senyawa organik maka akan diperoleh beberapa keuntungan diantaranya : lebih ramah lingkungan, prosesnya lebih mudah, lebih ekonomis, aman, tidak beracun, dan mengurangi limbah (Himaja, Poppy, and Asif, 2011). Pada penelitian ini akan dilakukan proses sintesis yang menganut prinsip *green chemistry*, dimana pada proses sintesisnya akan menggunakan radiasi gelombang mikro sebagai pengganti sumber energi panasnya, serta tanpa atau meminimalkan penggunaan pelarut organik yang mudah menguap bahkan tidak sama sekali. Seperti yang telah diperoleh oleh Wang *et al*, (2011) namun senyawa 4-hidroksibenzohidrazida akan dibuat menggunakan bahan awal nipagin M<sup>®</sup> sehingga pada proses sintesisnya, NM-4HBH ini akan melalui 2 tahapan reaksi dengan dimediasi menggunakan iradiasi gelombang mikro. Struktur 4-hidroksibenzohidrazid dapat dilihat pada **Gambar 1.3**.



**Gambar 1.3** Gambar struktur dari senyawa awal (a) dan senyawa sintesis tahap 1 (b).

Keterangan :

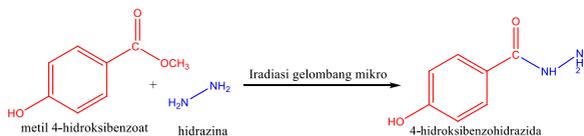
(a) Struktur senyawa Nipagin M<sup>®</sup> (metil-4-hidroksibenzoat)

(b) Struktur senyawa 4-hidroksibenzohidrazida

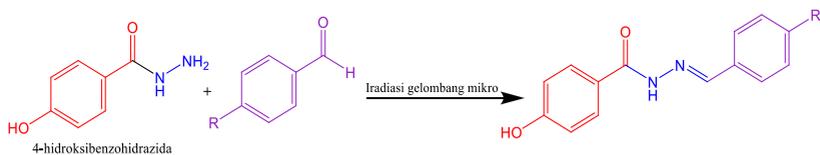
Penelitian yang akan dilakukan hanya dibatasi pada proses sintesisnya saja, sehingga pengujian terhadap aktivitas antimikrobanya tidak dilakukan. Senyawa yang akan disintesis diperoleh melalui dua tahapan reaksi. Pada reaksi tahap satu dilakukan pembentukan 4-HBH dengan mereaksikan Nipagin M<sup>®</sup> dengan hidrazin hidrat sehingga diperoleh senyawa 4-HBH, kemudian dilanjutkan dengan reaksi tahap dua yaitu penggabungan dengan

benzaldehida. Sintesis yang lain menggunakan benzaldehida tersubstitusi yaitu 4-metoksibenzaldehida. Tahapan reaksi yang akan dilakukan pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.4.

Reaksi tahap I.



Reaksi tahap II.



**Gambar 1.4** Tahapan sintesis turunan hidrazida dari nipagin.

Keterangan :

R : -H (*N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida)

-OCH<sub>3</sub> (*N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida)

Tujuan mensintesis senyawa tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh keberadaan substituen metoksi posisi *para* pada benzaldehid yang ditunjukkan melalui perbedaan persen rendemen pada sintesis tahap kedua, yaitu pada reaksi antara 4-HBH dengan 4-metoksibenzaldehid. Reaksi yang berlangsung pada sintesis senyawa NM-4HBH adalah pembentukan imina yaitu adisi amina primer dan dilanjutkan dengan eliminasi. Adanya substituen metoksi pada posisi *para* yang terikat pada benzaldehid akan meningkatkan kerapatan elektron pada gugus karbonil melalui delokalisasi elektron pada cincin benzena. Gugus metoksi posisi *para* memiliki halangan sterik yang relatif kecil. Adanya interaksi antara substituen metoksi pada posisi *para* berperan sebagai pendonor elektron yang akan meningkatkan reaktivitas C-karbonil dari 4-metoksibenzaldehid karena

berfungsi sebagai gugus penarik elektron yang secara teoritis akan mempermudah reaksi (Suzana dkk., 2013), sehingga diharapkan persentase hasilnya lebih besar.

Untuk mengetahuinya, hasil sintesis reaksi tahap dua yaitu kopling 4-HBH dengan 4-metoksibenzaldehida akan dibandingkan dengan hasil sintesis reaksi tahap dua yaitu kopling 4-HBH dengan benzaldehida adalah *N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida (NB-4HBH) yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama. Senyawa hasil sintesis akan diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) serta melakukan pengujian fisika kimia meliputi kelarutan, titik leleh, sedangkan identifikasi strukturnya akan ditentukan dengan metode spektrofotometri ultraviolet (UV), spektroskopi resonansi magnetik inti ( $^1\text{H}$ -NMR) dan infra merah (IR).

## 1.2 Rumusan Masalah

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

1. Apakah senyawa senyawa *N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida dapat dibuat melalui reaksi antara 4-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehid dengan metode iradiasi gelombang mikro dan berapa persen rendemen yang diperoleh?
2. Apakah senyawa senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat dibuat melalui reaksi antara 4-hidroksibenzohidrazida dan 4-metoksi-benzaldehid dengan metode iradiasi gelombang mikro dan berapa persen rendemen yang diperoleh?

3. Bagaimana pengaruh substituen metoksi pada posisi *para* pada 4-metoksi-benzaldehid dibandingkan benzaldehid tanpa substituen terhadap persen rendemen yang diperoleh pada kondisi dan metode yang sama?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan diatas maka tujuan dari penelitian ini dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Mensintesis senyawa *N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehid dengan metode iradiasi gelombang mikro.
2. Mensintesis senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan 4-metoksibenzaldehid dengan metode iradiasi gelombang mikro.
3. Menentukan pengaruh dari keberadaan substituen metoksi pada posisi *para* pada 4-metoksibenzaldehida melalui persen rendemen yang dibandingkan terhadap benzaldehid tanpa substituen pada kondisi dan metode yang sama.

### 1.4 Hipotesa Penelitian

Dari pustaka yang diperoleh dapat disusun hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Senyawa *N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
2. Senyawa *N'*-(4-metoksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat dihasilkan melalui reaksi antara senyawa 4-

hidroksibenzohidrazida dan 4-metoksi-benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro.

3. Dengan kondisi dan metode yang sama keberadaan substituen metoksi posisi *para* dari 4-metoksibenzaldehid dapat meningkatkan presentase rendemen jika dibandingkan terhadap benzaldehid tanpa substituen.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam bidang sintesis senyawa organik melalui metode iradiasi gelombang mikro. Selain itu senyawa turunan hidrazida dari nipagin yang terbentuk dapat bermanfaat bagi pengembangan obat-obat baru dalam bidang kefarmasian, terutama sebagai antibiotika.