

BAB 1

PENDAHULUAN

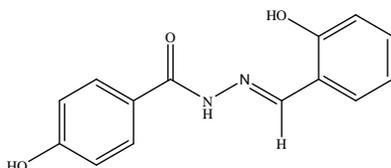
1.1. Latar Belakang

Infeksi adalah proses paparan oleh mikroorganisme yang berproliferasi dalam tubuh sehingga menyebabkan sakit (Potter dan Perry, 2005). Penyebab terjadinya infeksi adalah mikroorganisme seperti bakteri, virus, kapang, khamir, parasit seperti cacing, protozoa, antropoda (Smeltzer dan Bare, 2002). Mikroorganisme tersebut menginfeksi inang dengan tujuan untuk mempertahankan hidup dan berkembang biak. Proses paparan mikroorganisme pada tubuh manusia menimbulkan beberapa gejala yang merugikan bagi inang. Berikut ini merupakan proses terjadinya infeksi mikroba yang dibagi menjadi beberapa tahapan yakni periode inkubasi merupakan interval antara masuknya patogen kedalam tubuh dan munculnya gejala, tahap prodormal yaitu waktu antara munculnya gejala yang tidak spesifik seperti demam dan kelelahan menjadi gejala yang spesifik. Pada masa ini mikroorganisme berkembang dan bisa menularkan ke orang lain. Tahap sakit, pada tahap ini akan muncul gejala yang spesifik sesuai dengan jenis infeksi. Tahapan yang terakhir adalah tahapan pemulihan (Potter dan Perry, 2005). Untuk mengatasi hal tersebut, digunakan senyawa antimikroba.

Antimikroba dapat didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menghambat dan membunuh mikroorganisme penginfeksi. Beberapa contoh mikroorganisme penginfeksi adalah bakteri, virus, kapang, khamir, virus, protozoa dan parasit. Obat-obat golongan antimikroba secara umum memiliki lima mekanisme aksi yaitu sebagai antimetabolit yang memblokir tahapan metabolik spesifik mikroorganisme, menghambat sintesis dinding sel dengan mengaktivasi enzim yang merusak dinding sel bakteri,

menghambat fungsi membran sel yang bekerja secara langsung pada membran sel dengan mempengaruhi permeabilitas membran, menghambat sintesis protein dengan mempengaruhi fungsi ribosom bakteri yang menyebabkan sintesa protein dihambat, dan penghambatan sintesis asam nukleat (Bennett, 2006).

Senyawa turunan hidrazida dan beberapa produk kondensasinya seperti asilhidrazon banyak digunakan karena memiliki aktivitas biologis dan aplikasi klinis yang beragam diantaranya sebagai antikanker, antimikroba, antikonvulsan, antidepresan, analgesik, antiinflamasi, antiplatelet dan antitumor (Rollas dan Küçükgülzel, 2007). Salah satu senyawa asilhidrazon yang merupakan produk kondensasi dari hidrazida/hidrazin dengan aldehida adalah senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida. Struktur senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksi-benzohidrazida dapat dilihat pada gambar 1.1 berikut ini.



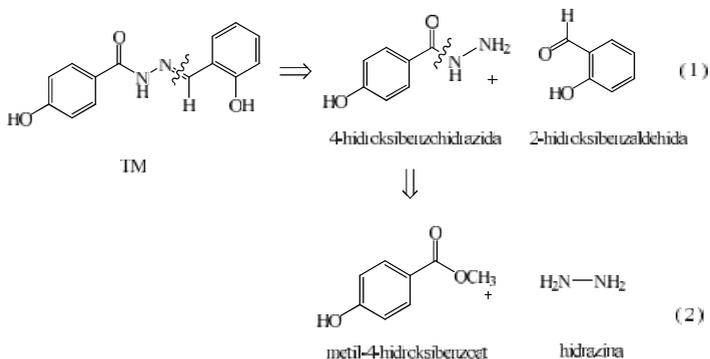
Gambar 1.1 Struktur N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida

Sintesis senyawa turunan asilhidrazon termasuk N'-(2-benziliden)-4-hidroksibenzohidrazida sebelumnya sudah pernah dilakukan Wang *et al* (2011). Sintesis dilakukan dengan mereaksikan senyawa turunan hidrazida dengan larutan aldehida aromatik dengan perbandingan mol 1:1.5. Sintesis senyawa dilakukan melalui 1 tahapan reaksi yaitu reaksi kondensasi antara senyawa benzohidrazida dan benzaldehida. Sintesis senyawa pada penelitian ini masih menggunakan metode refluks pada penangas minyak

selama 2.5 jam. Senyawa yang dihasilkan kemudian diuji lebih lanjut aktivitasnya sebagai antioksidan dan antibakterinya.

Akhir-akhir ini, metode pemanasan dengan iradiasi gelombang mikro mulai banyak diterapkan pada sintesis senyawa turunan hidrazida dan asilhidrazon. Metode sintesis ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan metode konvensional seperti refluks. Kelebihan metode ini adalah dapat mempersingkat waktu reaksi, mudah untuk dikerjakan, dan menghasilkan produk hasil reaksi lebih bersih. Selain itu, metode sintesis ini menggunakan jumlah pelarut yang sangat kecil atau bahkan tanpa pelarut. Hal tersebut dapat meminimalkan penggunaan pelarut yang toksik sehingga ramah lingkungan sehingga sangat sesuai dengan prinsip *green chemistry* (Budiati *et al*, 2007). Oleh sebab itu, penelitian ini akan dilakukan metode pemanasan dengan iradiasi gelombang mikro.

Berdasarkan berbagai keunggulan tersebut maka pada penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro. Untuk mengetahui senyawa pendahulu yang digunakan untuk mendapatkan senyawa target yaitu N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida maka digunakan analisa retrosintesis. Analisa retrosintesis yang dilakukan adalah seperti gambar skema berikut ini :



Gambar 1.2. Analisis Retrosintesis Senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida

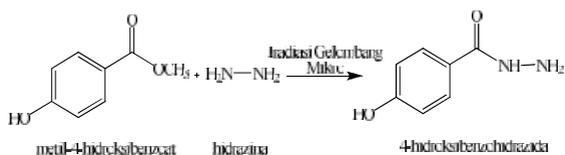
Dari skema analisis retrosintesis di atas senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida diperoleh dari bahan awal 4-hidroksibenzohidrazida yang direaksikan dengan 2-hidroksibenzoaldehida. Senyawa 4-hidroksibenzohidrazida di pasaran harganya relative cukup mahal oleh karena itu pada penelitian ini senyawa 4-hidroksibenzohidrazida disintesis dari senyawa metil-4-hidroksibenzoat yang direaksikan dengan pelarut hidrazin.

Senyawa metil-4-hidroksibenzoat atau metil paraben merupakan agen antimikroba turunan paraben yang banyak digunakan untuk industri sebagai sebagai pengawet makanan. Penggunaan metil paraben dalam dunia industri makanan cukup banyak diminati karena metil paraben stabil terhadap suhu dingin dan pemanasan termasuk sterilisasi uap. Ditinjau dari struktur dan aktivitasnya, gugus metil pada senyawa metil paraben merupakan gugus yang berperan dalam hal aktivitasnya antimikroba. Mekanisme kerja metil paraben sebagai antimikroba belum dapat diketahui secara pasti. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa senyawa paraben aktif pada membran sitoplasma bakteri yang menyebabkan kebocoran

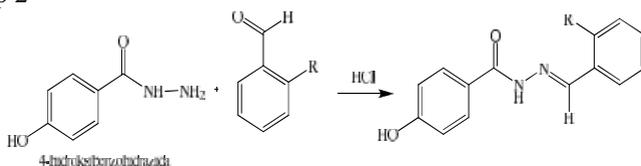
senyawa intrasel. Berdasarkan spektrum aktivitas antibakterinya golongan senyawa paraben termasuk metil paraben lebih aktif terhadap bakteri gram positif dan jamur (Brannen, Sofos dan Davidson, 2005). Diharapkan dengan mensintesis turunan senyawa metil paraben dapat dihasilkan senyawa dengan aktivitas antibakteria atau antifungi yang lebih baik.

Sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzo hidrazida terbentuk melalui 2 tahapan. Pada tahapan pertama terjadi pembentukan senyawa hidrazida yaitu 4-hidroksibenzo hidrazida dengan mereaksikan Nipagin M[®] dan hidrazin hidrat. Pada tahapan ini terjadi reaksi hidrazinolisis gugus ester dari metil-4-hidroksibenzoat (Nipagin M[®]) dengan hidrazina. Pada tahap kedua terjadi pembentukan imina dari senyawa benzo hidrazida dengan benzaldehida/ 2-hidroksibenzaldehida dengan mekanisme reaksi adisi nukleofilik. Penambahan HCl pada tahap ini berfungsi sebagai katalis. Tahapan reaksi sintesis dapat dilihat pada gambar 1.2 berikut ini:

Tahap 1



Tahap 2



Keterangan : R : - H
 - OH

Gambar 1.3 Tahapan Sintesis Senyawa N'-benziliden-4-hidroksibenzo hidrazida dan N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzo hidrazida

Tujuan penelitian ini lebih difokuskan pada proses sintesisnya sehingga uji aktivitas senyawa tidak dilakukan. Sintesis senyawa ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh gugus hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida. Untuk mengetahui pengaruhnya akan dibandingkan persen rendemen hasil sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenzilidene)-4-hidroksibenzohidrazida dengan senyawa N'-(benzilidene)-4-hidroksibenzohidrazida pada kondisi dan metode sintesis yang sama. Adanya substituen OH pada 2-hidroksibenzaldehida menyebabkan efek halangan ruang sehingga atom C karbonil pada 2-hidroksibenzaldehida lebih sulit diserang nukleofil daripada atom C karbonil pada benzaldehida dan adanya substituen OH pada 2-hidroksibenzaldehida juga menyebabkan efek induksi yaitu C alfa bersifat parsial positif sehingga mempersulit pembentukan muatan positif pada gugus karbonil. Hal tersebut dapat menyebabkan reaksi adisi nukleofilik menjadi lebih sulit sehingga didapatkan rendemen hasil sintesis yang lebih kecil (Nisa, 2009). Diharapkan dengan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro dapat meningkatkan prosentase hasil sintesis.

Senyawa hasil sintesis kemudian akan diuji kemurniannya dengan metode kromatografi lapis tipis dan penentuan titik leleh, sedangkan identifikasi strukturnya ditentukan dengan metode spektrofotometri ultraviolet (UV), spektrofotometri inframerah (IR), dan Spektrofotometri resonansi magnetik inti (RMI-¹H).

1.2. Rumusan Masalah

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

1. Apakah senyawa *N'*-(benziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis dengan mereaksi senyawa 4-hidroksibenzo hidrazida dan benzaldehida dengan teknik iradiasi gelombang mikro dan berapa presentase hasil yang diperoleh?
2. Apakah senyawa *N'*-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzo hidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan 2-hidroksibenzaldehida dengan teknik iradiasi gelombang mikro dan berapa presentase hasil yang diperoleh ?
3. Bagaimana pengaruh substituen –OH pada 2-hidroksi benzaldehida dibandingkan dengan benzaldehida tanpa substituen terhadap prosentase hasil sintesis yang dilakukan pada kondisi dan metode sintesis yang sama ?

1.3. Tujuan Penelitian

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

1. Mendapatkan senyawa *N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida dari reaksi antara 4-hidroksibenzohidrazida dengan benzaldehida dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dan mengetahui presentase rendemen hasil reaksi.
2. Mendapatkan senyawa *N'*-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksi benzohidrazida dari reaksi antara 4-hidroksibenzohidrazida dengan 2-hidroksibenzaldehida dengan bantuan iradiasi gelombang mikro dalam kondisi dan metode yang sama serta mengetahui presentase rendemen hasil reaksi.
3. Melihat presentase rendemen hasil reaksi sintesis senyawa *N'*-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dibandingkan dengan *N'*-benziliden-4-hidroksibenzohidrazida dalam kondisi dan metode

yang sama sehingga dapat diketahui pengaruh substituen hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida terhadap presentase rendemen hasil reaksi.

1.4. Hipotesa Penelitian

Berikut ini adalah hipotesis dari penelitian yang dilakukan :

1. Senyawa N'-(benziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis dengan mereaksi senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan benzaldehida dengan teknik iradiasi gelombang mikro.
2. Senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-4-hidroksibenzohidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan senyawa 4-hidroksibenzohidrazida dan 2-hidroksibenzaldehida dengan teknik iradiasi gelombang mikro.
3. Adanya substituen (-OH) pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida menyebabkan penurunan randemen hasil sintesis dibandingkan benzaldehida tanpa substituen.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam bidang sintesis dengan teknik gelombang mikro. Selain itu, senyawa turunan hidrazida yang terbentuk diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan obat dalam bidang kefarmasian, terutama sebagai senyawa antibakteri.