

# BAB I

## PENDAHULUAN

Sintesis merupakan uji nyata kemampuan dalam menggunakan dan mengendalikan reaksi kimia. Salah satu tujuan sintesis dilakukan dengan tujuan untuk menemukan senyawa atau zat baru yang belum diketahui sebelumnya tapi diramalkan akan mempunyai sifat berguna baik untuk menguji teori ataupun penciptaan produk kimia baru. Penemuan ini dilakukan melalui serangkaian tahap yang dikendalikan (Pine, 1988).

Saat ini telah banyak obat yang disintesis untuk mencegah penyakit, khususnya yang disebabkan oleh mikobakteri sehingga diharapkan obat yang dihasilkan mempunyai efek yang kuat untuk mengatasi mikobakteri tersebut namun memberikan efek samping yang tidak begitu besar bagi yang menggunakannya. Umumnya beberapa senyawa obat dari hasil sintesis memiliki efek antimikroba diantaranya dapat digunakan untuk pengobatan *typhus* yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, penyakit radang paru-paru yang disebabkan oleh *Staphylococcus pneumonia*, dan penyakit TBC (Tuberkulosis) yang diakibatkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*.

Tuberkulosis (TBC) adalah suatu penyakit menular yang paling sering (80%) terjadi di paru-paru, penyebabnya adalah suatu bakteri gram-positif tahan asam dengan pertumbuhan sangat lamban, yakni *Mycobacterium tuberculosis* (Hoan & Rahardja, 2002). Golongan tiourea aktif terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid (INH) adalah Streptomisin (Warner, 1995). Pada penelitian terhadap kerja antibakteri dari senyawa yang mengandung unsur S ditemukan bahwa beberapa turunan tiourea terutama tiosemikarbazon berkhasiat sebagai antituberkulosa, seperti : tiokarlida, tiambutazin,

tiomasetazon (Ebel, 1992). Turunan tiourea yang lain seperti : 3-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil)-2-(2-nitrofenilimino)-4-tiozolidin dilaporkan dapat menghambat 32% *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan 3-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil)-2-(4-nitrofenilimino)-4-tiozolidin mampu menghambat 34% *Mycobacterium tuberculosis* (Kacchadia *et al.*, 2004).

Penelitian lain yang telah dilakukan terhadap sintesis senyawa turunan tiourea menunjukkan bahwa selain memiliki aktivitas antituberkulosa, turunan tiourea juga memiliki berbagai aktivitas diantaranya antibakteri, antifungi, antitiroid dan insektisida (Arslan *et al.*, 2004; Kossakowski *et al.*, 2006).

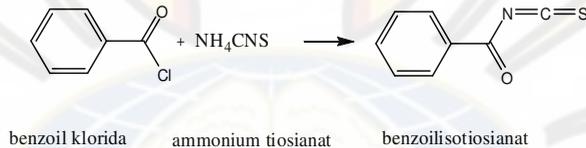
Pengembangan suatu senyawa aktif dapat dilakukan dengan memodifikasi struktur suatu senyawa aktif atau memodifikasi senyawa penuntun dengan dasar pemilihan gugus atau substituen secara rasional, untuk mendapatkan senyawa yang mempunyai aktivitas yang lebih tinggi dengan mengurangi faktor coba seminimal mungkin sehingga lebih ekonomis. Modifikasi struktur suatu senyawa aktif yang diperhatikan adalah sifat lipofilik dan elektronik dari substituen-substituen yang dimasukkan dalam struktur senyawa penuntun (Susilowati dan Siswandono, 2000). Modifikasi struktur senyawa turunan benzoiltiourea yang telah disintesis antara lain: *N*-(4-hydroxyphenyl)-*N'*-(2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoyl)thiourea memberikan hasil sintesis 78 %, *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-*N'*-benzoylthiourea memberikan hasil sintesis sebesar 92,2 %, dan *N*-(2-fluoro-4-chlorophenyl)-*N'*-benzoylthiourea memberikan hasil sintesis sebesar 91,9 % (Xu *et al.*, 2003).

Tahapan reaksi sintesis senyawa turunan benzoiltiourea dapat dijelaskan melalui beberapa tahapan reaksi. Tahap pertama terjadi reaksi substitusi nukleofilik antara ammonium tiosianat dengan suatu klorida asam yaitu benzoil klorida membentuk benzoilisotiosianat, kemudian tahap kedua

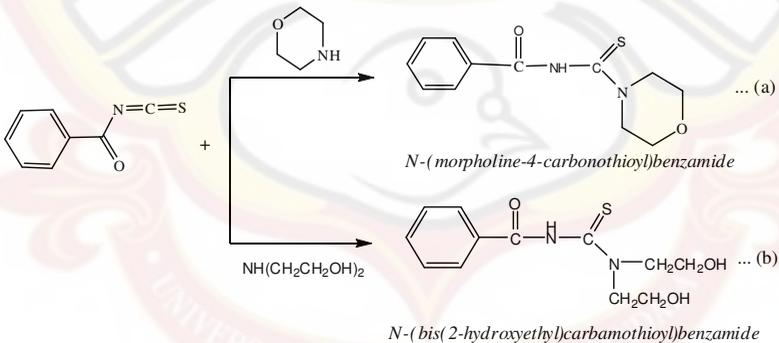
terjadi reaksi adisi nukleofilik antara benzoilisotiosianat dengan suatu amina membentuk senyawa turunan benzoiltiurea. Dalam penelitian ini amina yang digunakan adalah morfolin dan dietanolamina, sehingga produk yang diharapkan dari sintesis ini merupakan senyawa turunan benzoiltiurea yang masing-masing adalah *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide* dan *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide*.

Reaksi substitusi nukleofilik dan adisi nukleofilik untuk sintesis senyawa turunan benzoiltiurea diuraikan pada Gambar 1.1.

### 1. Substitusi nukleofilik



### 2. Adisi nukleofilik



Gambar 1.1. Reaksi sintesis senyawa turunan benzoiltiurea dengan senyawa amina : morfolin (a), dietanolamina (b)

Rendemen hasil sintesis kedua senyawa tersebut diperkirakan memberikan persentase hasil yang berbeda. Hal ini disebabkan oleh adanya substituen siklik senyawa morfolin sebagai suatu amina heterosiklis non aromatis, dan substituen non siklik senyawa dietanolamina sebagai alkilamina sekunder untuk mengetahui pengaruh penambahan kedua jenis amina tersebut maka akan dibandingkan rendemen hasilnya terhadap sintesis benzoiltiourea.

Sintesis senyawa turunan benzoiltiourea dapat dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya sintesis dengan pemanasan, pengadukan dan pemanasan, pengadukan tanpa pemanasan dan sintesis dengan iradiasi gelombang. Sintesis senyawa turunan benzoiltiourea dengan iradiasi gelombang dilakukan dengan menggunakan *microwave* dengan daya 110 watt (Khusnul, 2007). Dalam penelitian ini, sintesis senyawa turunan benzoiltiourea dilakukan dengan pemanasan menggunakan elektrik oven sintesis dengan pemanasan elektrik oven menggunakan panas yang dihasilkan dari energi listrik sedangkan sintesis dengan pemanasan irradiasi gelombang mikro dipengaruhi oleh molekul atau ionnya disinari gelombang mikro, molekul atau ionnya tersebut akan berputar menyejajarkan diri dengan medan listrik sehingga molekul atau ion akan mengabsorpsi energi gelombang mikro dan mengubahnya dalam bentuk panas.

Berdasarkan latar belakang di atas maka permasalahan penelitian ini yaitu:

1. Apakah senyawa *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide* dapat disintesis dari reaksi antara benzoilisotiosianat dengan senyawa morfolin dan berapa persentase hasil sintesis ?
2. Apakah senyawa *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide* dapat di sintesis dari reaksi antara benzoilisotiosianat dengan senyawa dietanolamina dan berapa persentase hasil sintesis ?

3. Bagaimanakah pengaruh substituen siklik senyawa morfolin terhadap presentasi hasil sintesis senyawa *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide* dibanding dengan N-benzoiltiurea yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama ?
4. Bagaimanakah pengaruh substituen non siklik senyawa dietanolamina terhadap presentasi hasil sintesis senyawa *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide* dibanding dengan N-benzoiltiurea yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama ?

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan senyawa *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide* dari reaksi antara benzoilisotiosianat dengan senyawa morfolin dan mengetahui persentase hasil sintesis, mendapatkan senyawa *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide* dari reaksi antara benzoilisotiosianat dengan senyawa dietanolamina dan mengetahui persentase hasil sintesis, selain itu mengetahui pengaruh substituen siklik dari senyawa morfolin pada persentase hasil sintesis senyawa *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide*, serta mengetahui substituen non siklik dari senyawa dietanolamina pada persentase hasil sintesis senyawa *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide*.

Adapun hipotesis penelitian ini adalah senyawa *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide* dapat dihasilkan dari reaksi antara benzoilisotiosianat dengan senyawa morfolin, senyawa *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide* dapat dihasilkan dari reaksi antara benzoilisotiosianat dengan senyawa dietanolamina, serta persentase hasil reaksi pada sintesis senyawa *N-(morpholine-4-carbonothioyl)benzamide* dari senyawa morfolin lebih banyak dibandingkan persentase hasil reaksi pada sintesis senyawa *N-(bis(2-hydroxyethyl)carbamoithioyl)benzamide* dari senyawa dietanolamina.

Penelitian ini diharapkan dapat memberi arah penelitian dan melalui penelitian lebih lanjut dapat memberikan informasi ilmiah mengenai senyawa turunan benzoiltiourea yang dapat berguna dalam pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

