

Effect of para (p) Position Methoxy Group on The Synthesis of Benzohydrazide Derivatives from Methylbenzoate Starting Material

Pengaruh Gugus Metoksi Posisi para (p) pada Sintesis Turunan Benzohidrazida dari Material Awal Metilbenzoat

Suzana Suzana^{1)*}, Erlina Ardhyanti¹⁾, Kholis Amalia Novianti¹⁾, Juni Ekowati¹⁾, Tutuk Budiati¹⁾

¹Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author

E-mail: suzanai@ff.unair.ac.id

Article History:

Received: August 1, 2022; Revised: September 22, 2022; Accepted: October 29, 2022; Online: December 1, 2022

ABSTRACT

The synthesis of N'-benzylidenebenzohydrazide and N'-(4-methoxybenzylidene)benzohydrazide was performed through a condensation reaction. The reaction was performed in two stages with methylbenzoate as the initial material. In the first phase, benzohydrazide was obtained by reacting methylbenzoate and hydrazine hydrate; in the second phase, the compounds N'-benzylidenebenzohydrazide and N'-(4-methoxybenzylidene)benzohydrazide were obtained by reacting benzohydrazide and benzaldehyde/4-methoxybenzaldehyde. The results obtained were 87% and 92%, respectively. A purity test was done by thin layer chromatography (TLC) and melting point determination. The melting point of benzohydrazide was 108-111°C, N'-benzylidenebenzohydrazide had a melting point of 104-108°C, and N'-(4-methoxybenzylidene)benzohydrazide had a melting point of 159-161°C. The synthesized compounds were identified by UV-VIS, FT-IR, and ¹H-NMR spectroscopy.

Keywords: Synthesis, N' -benzylidenebenzohydrazide, N'-(4-methoxybenzylidene)benzohydrazide, methylbenzoate

ABSTRAK

Telah dilakukan sintesis senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenziliden)benzohidrazida melalui reaksi kondensasi. Reaksi dilakukan dalam dua tahapan dengan material awal metilbenzoat. Tahap pertama diperoleh senyawa benzohidrazida dengan mereaksikan metilbenzoat dan hidrazin hidrat, tahap ke dua didapatkan senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenziliden)benzohidrazida dengan mereaksikan benzohidrazida dan benzaldehida/4-metoksibenzaldehida. Prosentase hasil yang didapat masing-masing sebesar 87% dan 92%. Uji kemurnian dilakukan dengan kromatografi lapis tipis (KLT) dan titik lebur. Hasil uji titik lebur senyawa benzohidrazida 108-111°C, sedangkan N'-benzilidenbenzohidrazida 104-108°C, dan senyawa N'-(4-metoksibenziliden) benzohidrazida 159-161°C. Identifikasi hasil sintesis dengan spektroskopi UV-VIS, FT-IR dan ¹H-NMR.

Kata kunci: Sintesis, N' -benzilidenbenzohidrazida, N'-(4-metoksibenziliden)benzohidrazida, metilbenzoat

PENDAHULUAN

Sintesis senyawa organik banyak dilakukan untuk mencari prekursor obat baru dan saat ini turunan hidrazida memperlihatkan perkembangan yang cepat dalam menghasilkan obat-obatan kimia modern (Jain et al, 2007). Senyawa organik dalam laboratorium penelitian maupun industri kimia lebih banyak diperoleh melalui sintesis dibandingkan melalui isolasi dari bahan alam. Senyawa yang diperoleh melalui proses sintesis hasilnya lebih banyak dan biayanya relatif murah (Hart et al, 2003). Senyawa turunan hidrazida banyak digunakan karena memiliki aktivitas biologis dan aplikasi klinis yang

beragam diantaranya sebagai antikanker, antimikroba dan anti tuberculosis. Senyawa hidrazida dibuat dari hidrazinolis ester dengan hidrazin hidrat, umumnya disintesis pada suhu ruang namun kadang pemanasan dengan tangas uap dibutuhkan selama 5 menit sampai beberapa hari (Jain et al, 2007)

Senyawa yang dapat disintesis menjadi turunan hidrazida diantaranya adalah salisilaldehida, benzoilklorida, 4-pirol-1- ilbenzoat, 2,6-dikloropiridin, dietil 1,1-siklo-propandikarboksilat, 2-fenil-3-benzoksazin-4-on, furandion (Sener, 2004), 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol (Salih, 2008). Pada penelitian ini digunakan material awal metilbenzoat untuk

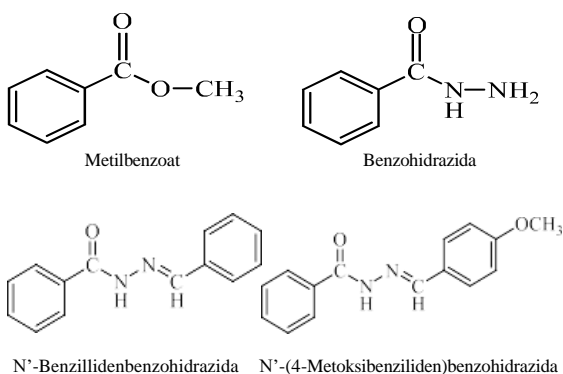
Cite this as Suzana, S., Ardhyanti, E., Novianti, K. A., Ekowati, J., and Budiati, T. (2022) 'Effect of para (p) Position Methoxy Group on The Synthesis of Benzohydrazide Derivatives from Methylbenzoate Starting Material', *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 9(2), pp. 36-38. DOI: 10.20473/bikfar.v9i2.42705



Copyright: ©2022 by the authors. Submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA) license

membuktikan bahwa sintesis senyawa hidrazida dapat dibuat dari metilbenzoat dalam dua tahapan reaksi.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka pada penelitian ini dirumuskan permasalahan : apakah senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenziliden) benzohidrazida dapat disintesis dengan material awal metilbenzoat? Penelitian ini bertujuan mensintesis senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksi-benzilidena) benzohidrazida dengan material awal metilbenzoat. Manfaat penelitian dapat menghasilkan pengetahuan baru mengenai metode reaksi kondensasi untuk mensintesis senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksi-benziliden) benzo hidrazida ([Gambar 1](#)).



Gambar 1. Senyawa metilbenzoat dan Benzohidrazida, N'benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenziliden) benzohidrazida

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Gambar 1 : senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4- metoksi-benziliden)benzohidrazida.

Alat

Alat gelas yang biasa digunakan dalam laboratorium kimia sintesis; alat penentu titik lebur Electrothermal melt-temp, rotavapor laborata 4000-4001 efficient, spektrofotometer UV-Vis HEWLETT PACKARD 8452A; spektrofotometer IR M 500 Buck Scientific; spektrometer FT-NMR R-1900, 90 Hz.

Sintesis Senyawa benzohidrazida

Campuran metil benzoat (20 mmol), hidrazin hidrat (21 mmol), dan 10 ml methanol masukkan dalam labu alas bulat, ditambahkan batu didih, dipasang pendingin balik dan dipanaskan selama 3 jam (kesempurnaan reaksi dimonitor dengan kromatografi lapis tipis). Pelarut campuran diuapkan dengan rotavapor, kemudian didinginkan sehingga terbentuk kristal, saring dengan corong Buchner. Kristal yang diperoleh direkristalisasi dengan etanol 70%. Uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang berbeda dan titik leleh. Identifikasi senyawa hasil dilakukan menggunakan spektroskopi UV-VIS, IR dan ¹H-NMR.

Sintesis Senyawa N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenzilidena)ben-zohidrazida

Campuran benzohidrazida (2,2 mmol) dan benzaldehida/4- metoksibenzaldehida (2,2 mmol),

masukkan dalam labu erlenmeyer (25 ml), ditambahkan 10 ml etanol dan 4 tetes HCl diaduk dengan magnetik stirer selama 1 jam (kesempurnaan reaksi dimonitor dengan kromatografi lapis tipis). Pelarut campuran diuapkan, kemudian ditambahkan larutan NaHCO₃ 10% sampai basa (cek dengan lakmus), saring dengan corong Buchner, cuci dengan etanol. Kristal yang diperoleh direkristalisasi dengan pelarut kloroform:etanol (2:1). Uji kemurnian dengan titik leleh dan kromatografi lapis tipis menggunakan tiga eluen yang berbeda. Identifikasi hasil sintesis menggunakan spektroskopi UV-VIS, IR dan ¹H-NMR.

Tabel 1. Identifikasi spektra UV-Vis, Inframerah dan ¹H-NMR senyawa Benzohidrazida

Spektrum UV-Vis	: 203 dan 221
λ maks (nm)	
Dalam pelarut etanol	
Spektrum Inframerah	: 1662 (-C=O amida), 1609 (-C=C- aromatik), 1564(-NH), 1342 (C-N),
ν (cm ⁻¹)	
Dalam pellet KBr	3006 (Csp ² -H), 3194 (-NH ₂) dan 3295 (-NH)
Spektrum ¹ H-NMR	: σ 10,00 singlet, integrasi 1(1 H dari -NH),
(ppm)	7,41-7,93 multiplet, integrasi 5 (5 H dari C ₆ H ₅ -),
Dalam pelarut DMSO-D ₆	

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksi benzilidena)benzo-hidrazida dengan material awal metilbenzoat dilakukan dalam dua tahapan reaksi. Tahapan pertama mereaksikan metilbenzoat dan hidrazin hidrat sehingga diperoleh senyawa benzohidrazida melalui reaksi substitusi nukleofilik. Tahap ke dua mensintesis N'-benzilidenbenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenzilidena) benzohidrazida dengan mereaksikan benzohidrazida dan benzaldehida/4-metoksibenzaldehida. Pada tahap ke dua ditambahkan HCl yang berfungsi sebagai katalis. Hasil sintesis tahap pertama didapatkan senyawa benzohidrazida berupa kristal bentuk jarum berwarna putih. Presentase hasil sintesis adalah 70 %. Hasil uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis menunjukkan satu noda, dengan

Tabel 2. Identifikasi spektra UV-Vis, Inframerah, dan ¹H-NMR N'-benzilidenbenzo- hidrazida

Spektrum UV-Vis	: 202, 217 dan 294
λ maks (nm)	
Dalam pelarut kloroform	
Spektrum Inframerah	: 1643 (-C=O amida), 1549 (-C=C- aromatik), 3183 (-NH), 1479 (C-N),
ν (cm ⁻¹)	
Dalam pellet KBr	3053 (Csp ² -H), 1603 (C=N), 2837 (Csp ³ -H),
Spektrum ¹ H-NMR	: σ 9,22 singlet, integrasi 1 (1 H dari NH),
(ppm)	8,25 singlet, integrasi 1 (1 H dari -N=CH),
Dalam pelarut DMSO-D ₆	7,15-7,85 multiplet, integrasi 10 (10 H dari dua cincin aromatik)

Tabel 3. Identifikasi spektra UV-Vis, Inframerah, dan ¹H-NMR N'-(4-metoksibenzilidena)- benzohidrazida

Spektrum UV-Vis	: λ maks 2084, 224 dan 311
(nm)	
Dalam pelarut ethanol	
Spektrum Inframerah	: 1606 (-C=O amida), 1508 (-C=C- aromatik), 3158 (-NH), 1306 (C-N), 3029
ν (cm ⁻¹)	
Dalam pellet KBr	(Csp ² -H), 1565 (C=N), 1253 (C-O eter), 2952 (Csp ³ -H)
Spektrum ¹ H-NMR	: σ 11,90 singlet, integrasi 1 (1 H dari OH), 8,29 singlet, integrasi 1 (1 H dari -NH),
(ppm)	7,90-6,50 multiplet, integrasi 8 (8 H dari dua cincin aromatik), 3,80 singlet integrasi 3 (-OCH ₃)
Dalam pelarut DMSO-D ₆	

titik leleh 109-111°C. Hasil Identifikasi senyawa benzohidrazida dengan spektroskopi UV-Vis, Inframerah, dan ¹H-NMR dapat dilihat pada [Tabel 1](#) (Pavia et al, 2004).

Hasil sintesis N'-benzilidenebenzohidrazida berupa kristal bentuk jarum berwarna kekuningan. Prosentasi hasil sintesis adalah 87%. Hasil uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis menunjukkan satu noda, dengan titik leleh 105-107°C. Identifikasi senyawa N'-benzilidenebenzohidrazida dengan spektroskopi UV-Vis, Inframerah dan ¹H-NMR dapat dilihat pada [Tabel 2](#) (Pavia et al, 2004, Silversstein et al, 2005).

Senyawa hasil sintesis N'-(4-metoksibenzilidena)benzohidrazida berupa kristal bentuk jarum berwarna kekuningan. Prosentasi hasil sintesis adalah 92%. Hasil uji kemurnian dengan kromatografi lapis tipis menunjukkan satu noda, dengan titik leleh 160-161°C. Hasil Identifikasi senyawa N'-(4-metoksibenzilidena)benzohidrazid dengan spektroskopi UV-Vis, Inframerah, dan ¹H-NMR dapat dilihat pada [Tabel 3](#).

Mekanisme pembentukan senyawa N'-benzilidenebenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenzilidene)benzohidrazida (pada tahapan reaksi ke dua) mengikuti reaksi adisi nukleofilik dan eliminasi dengan imina. Substituen pada cincin aromatis benzena mempengaruhi kecepatan reaksi adisi nukleofilik. Kereaktifan karbon karbonil pada benzaldehid ditentukan oleh efek induksi dan efek resonansi(mesomeri) yang diberikan oleh substituen tersebut. Gugus metoksi memiliki efek induksi negatif. Kemudahan terjadinya adisi nukleofilik ditentukan oleh kecepatan pembentukan ion karbonium dari atom C karbonil. Pembentukan ion karbonium lebih cepat terjadi pada substituen yang bersifat sebagai pendorong elektron. Pada asam aromatis juga terdapat efek mesomeri yang mempengaruhi kestabilan pembentukan ion karbonium pada atom C karbonil yang mengikat gugus aromatis. Gugus metoksi mempunyai efek mesomeri positif. Substituen metoksi memiliki satu pasang elektron bebas yang disumbangkan pada cincin benzena, melalui efek mesomeri positif menyebabkan atom C karbonil bersifat lebih positif sehingga reaksi adisi nukleofilik lebih mudah terjadi dan dapat meningkatkan prosentase hasil sintesis (Mc Murry, 2008).

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka diambil kesimpulan bahwa senyawa N'-benzilidenebenzohidrazida dan N'-(4-metoksibenzilidene)benzohidrazida dapat disintesis dari material awal metilbenzoat dengan prosentase hasil reaksi masing-masing sebesar 87% dan 92%. Adanya gugus metoksi posisi para (p) pada benzaldehid dapat meningkatkan prosentase hasil reaksi N'-(4-metoksibenzilidene)benzohidrazida. Dilakukan uji aktivitas farmakologi terhadap hasil sintesis, sehingga dapat diketahui potensi yang dimiliki oleh senyawa-senyawa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajani, O.O., Obafemi, C.A., Ikpo, C.O., Ogunniran, K.O. and James, O.O. (2009) 'Comparative study of microwave assisted and conventional synthesis of novel 2-quinoxa', *Journal of Physical Sciences*, 4(4), pp.156-164.
- Awathi, S., Rishishwan, P., Rao, A.N., Ganesha, K. and Malhotra, R.C. (2007) 'Synthesis, characterization and spectral studies of various novel long chain aliphatic acid (2-hydroxy benzylidene and 1H-indol-3-ylmethylene)hydrazides as mosquito para-pheromones', *Journal of The Korean Chemical Society*, 51(6), pp.506-512.
- Jain, A.K., Gupta, P.K., Ganesan, K., Pande, A. and Malhotra, R.C. (2007) 'Rapid solvent-free synthesis of aromatic hydrazides under microwave irradiation', *Defence Science Journal*, 57(2), pp.267-270.
- McMurry, J. (2008) *Organic Chemistry*. 7th ed. Thomson Learning Inc., USA, pp.877-884.
- Pavia, D.L., Gary, M.L., George, S.K., James, R. and Vyvyan (2009) *Introduction to Spectroscopy*. 4th ed. Brooks/Cole, USA, pp.381-403.
- Rollas, S., Gulerman, N. and Edermis, H. (2002) 'Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines', *Farmaco*, 57, pp.171-174.
- Salih, N.A. (2008) 'Synthesis and characterization of novelazole heterocycles based on 2,5-disubstituted thiadiazole', *Turkish Journal of Chemistry*, 32, pp.229-235.
- Sener, A. (2004) 'One-step synthesis and some reactions of 7-hydrazino-3,4-diphenyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyridazine', *Turkish Journal of Chemistry*, 28, pp.39-45.
- Silverstein, R.M., Webster, F.X. and Kiemle, D.J. (2005) *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th ed. John Wiley and Sons Inc., New York, pp.95-135, 181-213.