

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

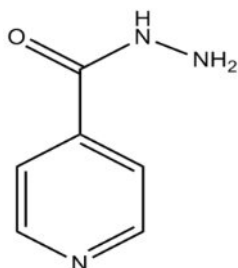
Perkembangan obat saat ini tengah mengalami kemajuan yang cukup pesat dengan semakin banyaknya peneliti yang melakukan penelitian dan menciptakan berbagai macam obat baru. Hal ini tentu saja bukan tanpa alasan melainkan karena semakin berkembangnya penyakit dan banyaknya kasus resistensi pada obat-obatan tertentu seperti golongan antibiotika. Proses untuk mendapatkan suatu obat baru bukan merupakan hal yang mudah, salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mendapatkan obat baru adalah dengan sintesis senyawa organik, yaitu membuat suatu senyawa dengan struktur induk yang baru dengan hasil yang baik berhubungan maupun tidak berhubungan dengan zat aktif tersebut (Siswandono dan Soekardjo, 2008). Struktur induk dari senyawa obat baru merupakan hasil modifikasi yang dilakukan dengan menambahkan gugus-gugus fungsi tertentu yang dapat memberikan efek farmakologi yang setara atau lebih tinggi dibandingkan dengan struktur senyawa obat sebelum dimodifikasi namun dapat juga memberikan efek farmakologi yang berbeda dari zat asalnya. Golongan antimikobakteri yang termasuk dalam golongan obat antiinfeksi merupakan salah satu contoh golongan obat yang saat ini banyak dilakukan pengembangan dan penelitian. Penelitian yang dilakukan seiring dengan berkembangnya infeksi atau penyakit yang disebabkan oleh mikroba dan adanya resistensi akibat terjadi mutasi pada gen bakteri dan penggunaan obat yang tidak tepat oleh pasien. Antimikobakteri adalah suatu senyawa yang digunakan untuk pengobatan penyakit parasit yang disebabkan oleh

mikobakteri. Obat antimikobakteri dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu obat antituberkulosis dan antilepra (Siswando dan Soekardjo, 2008).

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 dan Rahardja, 2002). Isoniazid (INH) atau asam hidrazid isonikotinic merupakan salah satu contoh obat golongan antituberkulosis turunan hidrazida yang banyak dimanfaatkan sebagai obat antituberkulosis. Isoniazid bekerja dengan cara menghambat enzim esensial yang penting untuk sintesis asam mikolat dan dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Isoniazid dapat bekerja baik intra maupun ekstraseluler (Katzung, 2004). Isoniazid merupakan salah satu obat lini pertama untuk penanganan tuberkulosis, selain rifampisin, pirazinamida, etambutol dan streptomisin. Efek samping yang mungkin terjadi dari penggunaan isoniazid adalah gangguan hati (mual, muntah dan lelah), kekurangan vitamin B6, gangguan darah (anemia, agranulositosis, trombositopenia dan eosinofilia), hipersensitivitas (eritema) dan efek samping lainnya (konstipasi dan retensi urin) (Sweetman, 1999).

Dalam upaya untuk memperoleh aktivitas antituberkulosis yang lebih baik, dilakukan modifikasi struktur kimia pada senyawa isoniazid. Atom nitrogen ujung dari gugus hidrazid yang bersifat basa sangat penting untuk aktivitas antimikobakteri. Dengan memodifikasi struktur molekul senyawa yang telah diketahui aktivitas biologisnya, maka dapat diperoleh senyawa baru dengan aktivitas yang lebih tinggi, masa kerja yang lebih panjang, lebih selektif, dan lebih stabil dengan toksisitas atau efek samping yang lebih rendah. 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).



Gambar 1.1 Struktur Isoniazid

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan sintesis senyawa turunan isoniazid dengan menggunakan benzaldehida dan asam asetat glasial sebagai katalisator. Metode yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah metode refluks dimana waktu yang diperlukan untuk merefluks adalah 1-3 jam. Hal ini merupakan salah satu kekurangan dari metode refluks (metode konvensional) (Nalini, Devi dan Arivukkarasi, 2011). Penelitian lain yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa penambahan senyawa aldehida pada sintesis isoniazid dapat menghasilkan senyawa turunan yang poten untuk aktivitas antituberkulosis (Coelho *et al.*, 2012).

Saat ini telah dikembangkan metode sintesis senyawa kimia dengan sangat cepat dimana sejak ditemukannya metode *Microwave Assisted Organic Synthesis* (MAOS), sintesis senyawa kimia menjadi lebih efektif, efisien dan ramah lingkungan. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa reaksi dengan metode MAOS memerlukan waktu reaksi dalam orde menit, kebutuhan pelarut kecil dan rendemen lebih tinggi bila dibandingkan dengan reaksi yang menggunakan metode konvensional.

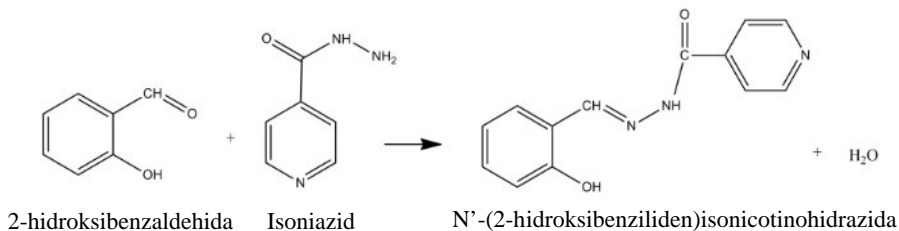
Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS) merupakan teknologi radiasi gelombang yang sering digunakan sebagai sintesis reaksi organik. Prinsip dasar kerjanya yaitu adanya suatu metode pemberian energi tambahan untuk berlangsungnya suatu reaksi berupa energi radiasi gelombang mikro. Efek pemanasan pada gelombang mikro menyebabkan perubahan secara organik terutama pada polarisasi dielektrik. Bila molekul diiradiasi dengan gelombang mikro, molekul tersebut mengalami perubahan medan listrik ($2,45 \times 10^9$ Hz) menyebabkan molekul secara konsekuen mengalami perubahan dan menyerap energi. Kemampuan material mengubah energi elektromagnetik menjadi energi thermal tergantung dari konstanta dielektriknya (Ravichandran dan Karthikeyan, 2011).

Penggunaan metode gelombang mikro membuat penelitian ini menjadi penelitian berbasis “*green chemistry*.” *Green chemistry* adalah penemuan, desain dan aplikasi produk kimia dan proses untuk mereduksi dan mengeliminasi substansi berbahaya. Menurut Anastas and Warner (1998), ada 12 prinsip dari *green chemistry*. Beberapa di antaranya adalah dengan memanfaatkan penggunaan katalis untuk mengurangi limbah reaksi, penggunaan energi secara efisien, serta menghindari penggunaan pelarut dan bahan pembantu lainnya. Penggunaan energi secara efisien ini dapat diterapkan salah satunya dengan menggunakan iradiasi gelombang mikro sebagai sumber energi (Kappe, 2004). Kelebihan dari penggunaan iradiasi gelombang mikro dibandingkan dengan sumber energi konvensional (contohnya penangas minyak) adalah kontrol suhu reaksi yang lebih mudah dilakukan, mekanisme pemanasan yang lebih aman sehingga dapat menghindari terjadinya ledakan saat reaksi berlangsung akibat penggunaan substansi-substansi tertentu, waktu yang dibutuhkan untuk reaksi menjadi

lebih cepat, memiliki tingkat reproduibilitas yang tinggi, dan hasil reaksi yang lebih aman (England, 2003).

Berdasarkan fenomena di atas, peneliti tertarik untuk melakukan sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida yang merupakan salah satu turunan senyawa isoniazid melalui metode sintesis bebas pelarut dengan menggunakan isoniazid, asam asetat glasial sebagai katalis, serta senyawa 2-hidroksibenzaldehida. Selain itu digunakan pula senyawa aldehida lainnya yaitu benzaldehida. Tujuan digunakan 2 macam senyawa aldehida adalah untuk mengetahui pengaruh substituen senyawa tersebut terhadap rendemen senyawa hasil sintesis. Menurut McMurry (2008), gugus hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida akan memberikan efek induksi negatif dan efek mesomeri atau resonansi positif pada inti benzena. Berdasarkan efek resonansi positif, atom O gugus hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida akan mendonorkan elektron ke dalam cincin aromatis melalui resonansi sehingga cincin aromatis menjadi bermuatan negatif. Namun, efek induksi yang disebabkan oleh gugus hidroksi pada posisi orto lebih besar pengaruhnya daripada efek resonansinya. Berdasarkan efek induksinya, gugus hidroksi pada 2-hidroksibenzaldehida akan menarik kerapatan elektron menjauhi atom karbon sehingga kerapatan elektron pada cincin aromatis berkurang dan bersifat elektropositif. Hal ini akan mempersulit reaksi sintesis N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida bila dibandingkan dengan senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida yang akan ditinjau melalui perbedaan rendemen pada hasil sintesis. Reaksi yang terjadi dalam sintesis senyawa turunan isoniazid ini adalah reaksi substitusi nukleofilik. Berdasarkan teori, sintesis senyawa dengan menggunakan 2-hidroksibenzaldehida lebih sulit dibandingkan dengan menggunakan benzaldehida, maka kondisi reaksi sintesis dengan menggunakan 2-

hidroksibenzaldehida akan dijadikan sebagai acuan pada reaksi sintesis yang menggunakan benzaldehida yang merupakan pembanding pada sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida.



Gambar 1.2 Sintesis N'-(2hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida dapat disintesis dari isoniazid dengan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.2 Bagaimana kondisi optimum untuk mensintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida dari isoniazid, benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.3. Apakah senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida dapat disintesis dari isoniazid dengan 2-hidroksibenzaldehida pada kondisi yang sama dengan sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida dengan metode iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.4. Bagaimana pengaruh gugus hidroksi pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida ditinjau dari rendemen hasil reaksinya?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Melakukan reaksi sintesis N'-benzilidenisonicotinohidrazida dari senyawa isoniazid dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.2 Menentukan kondisi optimum untuk mensintesis senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida dari isoniazid dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.3 Melakukan reaksi sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)-isonicotinohidrazida pada kondisi yang sama dengan sintesis senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida dengan menggunakan isoniazid dan 2-hidroksibenzaldehida.
- 1.3.4 Mengetahui pengaruh gugus hidroksi pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida terhadap sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida dengan membandingkan rendemen hasil reaksi dari dua reaksi yang menggunakan benzaldehida dan 2-hidroksibenzaldehida.

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1.4.1 Reaksi antara isoniazid dengan benzaldehida akan menghasilkan senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida pada kondisi optimum.
- 1.4.2 Reaksi antara isoniazid dengan 2-hidroksibenzaldehida akan menghasilkan senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida pada kondisi yang sama dengan sintesis senyawa N'-benzilidenisonicotinohidrazida melalui metode iradiasi gelombang mikro.

1.4.3 Gugus hidroksi posisi orto pada senyawa 2-hidroksibenzaldehida akan mempersulit proses sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida yang ditunjukkan dengan hasil rendemen yang lebih sedikit.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai sintesis senyawa N'-(2-hidroksibenziliden)isonicotinohidrazida yang merupakan salah satu turunan isoniazid dengan menggunakan pereaksi dan metode yang efisien serta ramah lingkungan.