

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

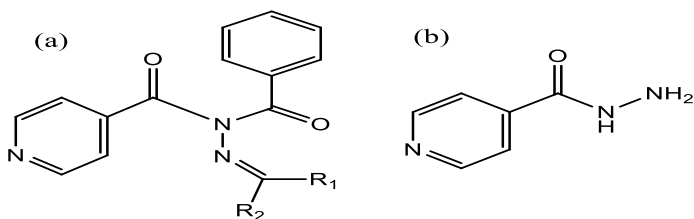
Tuberculosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mutschler, 1991). *Tuberculosis* (TB) menyebar antar individu terutama melalui butiran-butiran (droplet) yang tersuspensi di udara. Pada umumnya 85% organ yang terinfeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah organ paru dan dapat menyerang organ luar paru seperti pada kelenjar getah bening, saluran pencernaan, selaput otak, kulit dan sebagainya. *Tuberculosis* (TB) merupakan penyakit utama penyebab kematian di seluruh dunia selain penyakit HIV. Pada tahun 2014 terdapat sekitar 9,6 juta orang menderita penyakit TB di seluruh dunia di mana terdapat 5,4 juta penderita adalah laki-laki, 3,2 juta perempuan dan 1,0 juta pada anak-anak. Indonesia menempati peringkat keempat yang menderita penyakit tuberculosis di dunia (WHO, 2015).

Agen antimikroba yang digunakan untuk penyakit TB diklasifikasikan ke dalam pengobatan lini pertama dan lini kedua. Obat yang termasuk dalam lini pertama pengobatan TB antara lain isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol dan streptomisin. Sedangkan obat yang biasa digunakan untuk lini kedua adalah proteonamida, asam p-amiosalisilat sikloserin, kanamisin dan kapreomisin (Mutschler, 1991). Saat ini banyak kasus resisten pada pengobatan TB yang disebut dengan MDR-TB (*multi drug resistance tuberculosis*). Secara keseluruhan, diperkirakan terdapat 3,3% kasus baru dan 20% kasus yang telah ditangani sebelumnya memiliki MDR-TB. Diperkirakan juga terdapat 190.000 orang meninggal karena MDR-TB (WHO, 2015).

Isoniazid merupakan pengobatan TB lini pertama yang sangat penting saat ini karena isoniazid memiliki aktivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan antituberkulosis lainnya. Isoniazid bekerja dengan cara menghambat proses metabolisme dari bakteri. Sebagai molekul yang tidak terionisasi, isoniazid dapat masuk melewati membran sitoplasma mikobakteri tanpa halangan dan kemudian di dalam sel akan berubah menjadi asam isonikotinat yang menggantikan asam nikotinat untuk masuk ke dalam proses pembentukan DNA (*deoxyribonucleic acid*) sehingga metabolisme bakteri TB akan diblok. Isoniazid lebih mudah masuk ke dalam cairan serebrospinal jika dibandingkan dengan streptomisin dan amino salisilat. Oleh sebab itu, isoniazid sangat bermanfaat untuk profilaksis serta terapi meningitis TB (Mutschler, 1991). Isoniazid merupakan turunan senyawa hidrazida yang akan membentuk senyawa hidrazon jika direaksikan dengan gugus aldehid atau keton. Senyawa hasil reaksi tersebut merupakan *prodrug* yang di dalam tubuh akan terhidrolisis melepaskan senyawa induk isoniazid (Siswandono dan Bambang, 2000).

Dengan adanya banyak kasus MDR-TB, maka perlu adanya pengembangan obat anti-TB. Salah satu usaha yang dapat dilakukan untuk mengembangkan obat yang telah ada yaitu dengan cara merancang obat yang struktur dan aktivitas biologisnya telah diketahui. Rancangan obat dapat dilakukan dengan manipulasi molekul dengan tujuan untuk memperoleh senyawa obat yang lebih selektif dengan efek samping minimal dan nyaman dalam pemakaian serta mencegah terjadinya resistensi dengan menghasilkan turunan senyawa obat (Siswandono dan Bambang, 2000). Sebagai obat anti-TB lini pertama dengan banyak kasus resisten maka telah banyak dilakukan penelitian tentang sintesis turunan senyawa isoniazid dan telah diuji aktivitas antibakterinya.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nalini *et al.* (2011) telah ditemukan bahwa senyawa turunan N-benzoil-N'-isonicotinohidrazida memberikan aktivitas antimikroba. Uji aktivitas antimikroba yang dilakukan terhadap hasil sintesis turunan senyawa isoniazid (Gambar 1.1) dalam penelitian tersebut menunjukkan bahwa aktivitas antimikroba senyawa hasil sintesis lebih poten dibandingkan dengan antibiotik standar yang digunakan yaitu ciprofloxacin dan ketoconazole.



Gambar 1.1 Struktur N-benzoil-N'-isonicotinohidrazida dan isoniazid

Keterangan:

(a) = Struktur senyawa turunan N-benzoil-N'-isonicotinohidrazida

(b) = Struktur isoniazid

R₁ = -CH₃; -H

R₂ = -H; -*p*-bromobenzoil; -*p*-hidroksibenzoil; -*p*-klorobenzoil;

-fluorobenzoil; - benzil; -*p*-nitrobenzoil

Prosedur sintesis pada penelitian Nalini *et al.*, (2011) dilakukan dengan cara mencampurkan senyawa aldehid dengan isoniazid ke dalam gelas piala kemudian ditambahkan 10 ml etanol dan beberapa tetes asam asetat glasial. Selanjutnya direfluks selama 1 sampai 3 jam. Hasil campuran reaksi selanjutnya dialirkan dengan air dingin. Tahap selanjutnya adalah disaring dan dilakukan rekristalisasi menggunakan etanol. Dalam penelitian tersebut dilakukan sintesis dengan dua tahapan reaksi yaitu isoniazid direaksikan dengan aldehid dan selanjutnya hasil reaksi tersebut direaksikan

dengan benzoilklorida sehingga dihasilkan senyawa N-benzoil-N'-isonicotinohidrazida seperti pada Gambar 1.1. Dalam prosedur tersebut membutuhkan waktu yang lebih lama untuk memperoleh hasil sintesis yaitu antara 1 sampai 3 jam.

Senyawa N'-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida juga pernah disintesis oleh Coelho *et al.*, (2012) dan diuji aktivitasnya pada strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid. Pada penelitian tersebut dilakukan uji aktivitas secara *in vitro* dan diperoleh hasil bahwa senyawa N'-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida memiliki aktivitas yang signifikan dalam melawan bakteri *M. tuberculosis* RG500 (MIC = 1,96 μ M) dan terhadap *M. tuberculosis* RGH103 (MIC = 7,83 μ M).

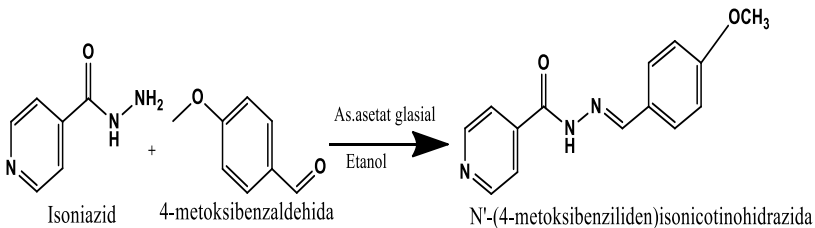
Oleh sebab itu, dalam penelitian ini akan dilakukan sintesis turunan senyawa N'-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida menggunakan metode iradiasi gelombang mikro karena dengan metode ini waktu yang diperlukan untuk sintesis lebih cepat dan dapat diperoleh rendemen hasil yang lebih besar. Hal ini dapat dilihat pada sintesis senyawa 1,2,3,4-tetrahidropirimidin yang dilakukan oleh Elumalai *et al.*, (2013) dimana waktu yang diperlukan untuk sintesis menggunakan iradiasi gelombang mikro adalah 8 menit dengan rendemen hasil sebanyak 70 sampai 82 persen sedangkan sintesis menggunakan metode refluks memerlukan waktu 6 jam dengan hasil sintesis sebanyak 68 persen.

Gelombang mikro merupakan bentuk dari radiasi elektromagnetik yang sangat similar dengan sinar matahari dan gelombang radio. Berbeda dengan prinsip proses pemanasan secara konvensional yaitu gelombang panas akan masuk ke dalam bahan atau zat yang direaksikan dengan cara melewati dinding bejana terlebih dahulu untuk dapat mencapai pelarut dan pereaksi sehingga perpindahan energi dalam reaksi berjalan lambat. Metode pemanasan dengan iradiasi gelombang mikro akan secara langsung dengan

molekul dalam seluruh campuran reaksi sehingga proses berlangsung lebih cepat. Metode iradiasi gelombang mikro yang memanfaatkan energi panas ini telah banyak digunakan dalam sintesis senyawa di laboratorium karena memiliki beberapa keuntungan seperti waktu yang dibutuhkan untuk mereaksikan zat jauh lebih sedikit serta menghasilkan rendemen hasil sintesis yang lebih banyak. Dalam sintesis kimia, beberapa reaksi yang berhasil didapatkan menggunakan metode iradiasi gelombang mikro ini antara lain reaksi alkilasi, kondensasi, oksidasi, reduksi, esterifikasi dan substitusi aromatik (Pradhan *et al.*, 2012).

Dalam penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa yang strukturnya mirip dengan senyawa turunan N-benzoil-N'-isonicotino hidrazida yang dilakukan oleh Nalini *et al.*, (2011). Akan tetapi dalam penelitian ini hanya menggunakan satu tahapan reaksi antara isoniazid dan aldehid (*p*-metoksibenzaldehid) sehingga hasil sintesis yang diperoleh adalah berupa senyawa N'-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida. Penelitian ini dibatasi hanya sampai pada proses sintesis tanpa dilakukan uji aktivitas antimikroba. Prosedur sintesis dalam penelitian ini dilakukan sesuai dengan prosedur pada penelitian yang dilakukan oleh Nalini *et al.*, (2011) tetapi dalam proses sintesis di dalam penelitian ini, senyawa tidak direaksikan menggunakan metode refluks tetapi akan digunakan metode iradiasi gelombang mikro. Selain mereaksikan isoniazid dengan *p*-metoksibenzaldehid, dilakukan juga sintesis senyawa N'-benziliden-isonicotinohidrazida dengan cara mereaksikan isoniazid dengan benzaldehid. Senyawa N'-benziliden-isonicotinohidrazida akan digunakan sebagai senyawa pembanding.

Pada sintesis senyawa N'-(4-metoksibenziliden)isonicotino hidrazida akan terjadi reaksi pembentukan imina (adisi-eliminasi) dengan tahapan reaksi yang ditunjukkan pada gambar 1.2.



Gambar 1.2 Reaksi adisi-eliminasi pada sintesis senyawa N'-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida

Adapun tujuan dari penggunaan *p*-metoksibenzaldehid adalah untuk mengetahui pengaruh gugus metoksi pada *p*-metoksibenzaldehid terhadap rendemen hasil sintesis senyawa turunan N'-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dibandingkan dengan hasil reaksi senyawa standar yaitu isoniazid dengan benzaldehid (tanpa substituen). Gugus metoksi (-OCH₃) pada posisi ortho dan para merupakan gugus pengaktivasi pada cincin benzena yang lebih reaktif dibandingkan dengan gugus alkil. Gugus metoksi merupakan suatu bentuk alkoksil (-OR) yang melalui efek resonansi dapat menyumbangkan elektron pada cincin aromatis. Hal tersebut menyebabkan cincin menjadi lebih kaya akan elektron (McMurry, 2008). Gugus metoksi (-OCH₃) pada posisi para yang terdapat pada *p*-metoksibenzaldehid akan menimbulkan efek resonansi yang bersifat sebagai gugus aktivator. Hal tersebut memudahkan terbentuknya atom karbon bermuatan positif. Terbentuknya pusat atom C yang bermuatan positif menyebabkan atom karbon tersebut mudah diserang oleh suatu nukleofilik. Gugus metoksi yang terdapat pada posisi para tidak dapat memberikan halangan ruang akibat jarak yang jauh antara -OCH₃ dan atom C bermuatan positif sebagai pusat reaksi (Ardhayanti, 2011). Dengan demikian maka sintesis menggunakan *p*-metoksibenzaldehid dalam penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan rendemen hasil sintesis yang diperoleh. Senyawa hasil sintesis kemudian diuji kemurniannya dengan menggunakan kromatografi lapis tipis dan

penentuan titik lebur. Untuk mengidentifikasi struktur senyawa digunakan Spektrofotometri Infra Merah, Spektrofotometri UV dan Spektroskopi Resonansi Magnet Inti Hidrogen.

1.2 Rumusan Masalah

Yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain :

1. Apakah senyawa N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dapat dihasilkan dari proses reaksi antara isoniazid dan benzaldehid dengan metode iradiasi gelombang mikro ?
2. Bagaimana kondisi optimum untuk mensintesis senyawa N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dengan metode iradiasi gelombang mikro ?
3. Apakah senyawa N⁷-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dapat dihasilkan dari proses reaksi antara isoniazid dan *p*-metoksi benzaldehida pada kondisi sintesis yang sama dengan sintesis N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dengan metode iradiasi gelombang mikro ?
4. Bagaimanakah pengaruh adanya gugus metoksi pada *p*-metoksi benzaldehida terhadap sintesis senyawa N⁷-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida ditinjau dari rendemen hasil reaksinya ?

1.3 Tujuan

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk :

1. Melakukan sintesis senyawa N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
2. Menentukan kondisi optimum sintesis senyawa N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
3. Melakukan sintesis senyawa N⁷-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida pada kondisi yang sama dengan sintesis N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dengan metode iradiasi gelombang mikro.

4. Mengetahui pengaruh adanya gugus metoksi pada *p*-metoksi benzaldehida terhadap sintesis senyawa N⁷-(4-metoksibenziliden) isonicotinohidrazida ditinjau dari rendemen hasil reaksinya.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Senyawa N⁷-benziliden-isonicotinohidrazida dapat dihasilkan dari proses reaksi antara isoniazid dengan benzaldehid menggunakan metode iradiasi gelombang mikro.
2. Senyawa N⁷-(4-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dapat dihasilkan dari proses reaksi antara isoniazid dengan *p*-metoksi benzaldehida menggunakan metode iradiasi gelombang mikro.
3. Adanya gugus metoksi pada *p*-metoksibenzaldehida meningkatkan rendemen hasil sintesis senyawa N⁷-(4-metoksibenziliden) isonicotinohidrazida menggunakan metode iradiasi gelombang mikro.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sintesis menggunakan metode iradiasi gelombang mikro pada bidang ilmu sintesis senyawa organik sebagai suatu metode sintesis yang membutuhkan waktu lebih cepat dan memberikan rendemen hasil yang lebih banyak dibandingkan dengan metode refluks. Selain itu, penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sintesis turunan isoniazid yang berguna untuk pengembangan obat-obatan baru sebagai antituberkulosis.

