

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru. TB diperkirakan sudah ada di dunia sejak 5000 tahun sebelum masehi, namun kemajuan dalam penemuan dan pengendalian TB baru terjadi dalam 2 abad terakhir (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Berdasarkan survei prevalensi TB oleh Badan Litbangkes Kemenkes RI Tahun 2013-2014 angka kasus baru tuberkulosis (TB) Paru di Indonesia sebesar 403/100.000 penduduk, sedangkan angka kasus baru dan lama 660/100.000 penduduk. Berdasarkan perkiraan jumlah penduduk Indonesia yang lebih dari 250 juta, setiap tahun ditemukan 1 juta lebih kasus TB Paru baru dengan angka kematian sebesar 100.000 orang/tahun atau 273 orang per hari. Dengan hasil survei tersebut, menempatkan Indonesia pada peringkat kedua dengan kasus TB terbanyak di dunia setelah India (Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia, 2016).

Diperkirakan kasus TB akan mengalami peningkatan setiap tahun terlebih dengan adanya TB Resisten Obat yaitu suatu keadaan dimana kuman *Mycobacterium tuberculosis* sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan salah satu atau lebih obat anti TB (OAT). Pada tahun 2013 WHO memperkirakan di Indonesia terdapat 6.800 kasus baru dan 12% dari kasus TB pengobatan ulang merupakan kasus TB MDR. Diperkirakan pula lebih dari 55% pasien *Multi Drug Resistent Tuberculosis* (MDR TB) belum terdiagnosa atau belum mendapat pengobatan dengan baik dan benar (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah penderita TB adalah berkurangnya daya bakterisid obat yang ada (Departemen Kesehatan RI, 2005). Oleh karena itu perlu dilakukan pengembangan obat baru yang mempunyai efektivitas lebih baik dari obat-obat yang telah ada. Menurut Siswandono dan Soekardjo (2008) rancangan obat adalah usaha untuk mengembangkan obat yang telah ada, yang sudah diketahui struktur molekul dan aktivitas biologisnya, atas dasar penalaran yang sistemik dan rasional dengan mengurangi faktor coba-coba seminimal mungkin.

Isoniazid merupakan salah satu obat anti TB lini pertama. Isoniazid diperkenalkan pada tahun 1952, mekanisme kerjanya dengan menghambat sintesis dari *myolic acid*, yang merupakan komponen penting dari dinding sel mikobakteri. Isoniazid adalah suatu *prodrug* yang diaktifkan oleh KatG, *catalase-peroxide* mikobakteri (Katzung, 2004). Isoniazid merupakan Obat Anti TB (OAT) yang telah banyak mengalami resistensi. Resistensi terhadap isoniazid telah diasosiasikan dengan mutasi yang menghasilkan over-ekspresi dari *inhA* yang mengkode suatu pembawa *acyl protein reductase* yang tergantung NADH mutasi dari *kat G* (Katzung, 2004). Angka resistensi isoniazid pada penelitian Ida Parwati *et al.* tahun 2006 di Jawa Barat, sekitar 7,8 % (n=644), tetapi lebih rendah dibandingkan angka resisten terhadap isoniazid pada kasus TB sekunder. Penelitian epidemiologi yang dilakukan dr. Budy Alamsjah MSc di Jakarta, Makassar dan Padang mendapatkan prevalensi kuman TB yang resisten terhadap isoniazid berkisar 11,9 – 15,5% (Pratama, 2009).

Dengan banyaknya permasalahan resistensi terhadap isoniazid ini maka perlu dilakukan penelitian untuk meningkatkan aktivitas. Peningkatan aktivitas dapat dilakukan dengan modifikasi struktur sehingga dapat memberikan efek terapi yang lebih baik. Sintesis senyawa turunan isoniazid

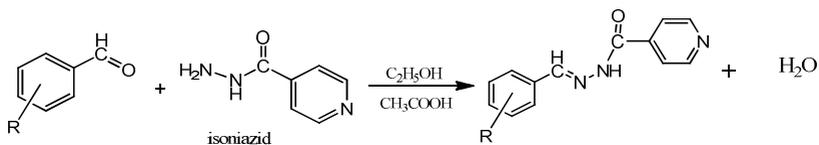
menjadi suatu hidrazon yang dilakukan oleh Malhotra *et al.* (2012), telah diperoleh senyawa baru yang salah satunya adalah (E)-N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida, senyawa tersebut dan turunan lain diuji aktivitas biologisnya dan menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antimikroba yang poten (Malhotra *et al.*, 2012).

Sintesis senyawa turunan isoniazid yaitu (E)-N'-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida yang sebelumnya sudah pernah dilakukan dengan mereaksikan sejumlah ekuimolar 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyda dan isoniazid dalam etanol dan katalis asam asetat glasial dengan metode refluks selama 5-9 jam, diperoleh rendemen hasil sebanyak 72% dan diketahui memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antimikroba terutama terhadap bakteri Gram positif *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus* (Malhotra *et al.*, 2012). Namun pada proses dan metode sintesis pada penelitian tersebut belum menganut prinsip *green chemistry*.

Dewasa ini telah banyak penggunaan teknik iradiasi gelombang mikro pada sintesis senyawa organik. Penggunaan gelombang mikro bertujuan untuk mempercepat reaksi sehingga dapat meningkatkan minat dan menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan teknik pemanasan konvensional. Sintesis dari molekul yang biasanya membutuhkan waktu yang lama dapat dicapai dengan mudah dan cepat dengan iradiasi gelombang mikro, disamping itu teknik iradiasi gelombang mikro memiliki keuntungan lain yaitu cara kerja mudah. Teknik ini dilakukan dalam kondisi bebas pelarut, sehingga penggunaan energi gelombang mikro untuk sintesis senyawa organik merupakan bagian dari *green chemistry* (Budiati *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini akan dilakukan proses sintesis menganut prinsip *green chemistry*, dimana pada proses sintesisnya akan menggunakan radiasi

gelombang mikro sebagai pengganti sumber energi panas. Penelitian yang akan dilakukan hanya dibatasi pada proses sintesisnya saja, sehingga pengujian terhadap aktivitas antimikrobanya tidak dilakukan. Isoniazid akan direaksikan dengan dua macam aldehyd, yaitu benzaldehida dan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida, sehingga terbentuk dua macam turunan isoniazid yaitu N'-benzilidenisonicotinohidrazida dan N'-(4-hidroksi-3-metoksibenzenilid)isonicotinohidrazida. Reaksi yang terjadi diawali dengan adisi nukleofilik dari amina primer pada gugus karbonil dengan katalis asam, selanjutnya terjadi transfer proton dari nitrogen ke oksigen, menghasilkan amino alkohol netral atau karbinolamin. Protonasi dari karbinolamin oksigen dengan katalis asam mengkonversi gugus -OH menjadi gugus pergi yang lebih baik (-OH₂⁺) dan terjadi eliminasi (E1) air. Kehilangan proton dari nitrogen menghasilkan imina netral. (R₂C=NR). Bila amina primer yang digunakan merupakan hidrazin maka akan terbentuk suatu hidrazon (Mc. Murry, 2008).



Gambar 1.1 Tahap sintesis turunan isoniazid

Keterangan :

R = -H (benzaldehida)

4-OH, 3-OCH₃ (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida)

Tujuan mensintesis senyawa tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh keberadaan substituen hidroksi dan metoksi pada senyawa 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida yang ditunjukkan melalui perbedaan persen rendemen hasil. Gugus hidroksi dan metoksi merupakan gugus pendonor elektron pada cincin. Adanya pendonor elektron ini, intermediet atom C

yang positif akan semakin mudah terbentuk sehingga mempercepat terjadinya reaksi, dengan demikian, persentase hasil akan meningkat. Substituen hidroksi merupakan pendonor elektron yang lebih kuat dibandingkan dengan substituen metoksi (Dewi,2010).

Untuk mengetahui pengaruh substituen hidroksi dan metoksi, hasil reaksi isoniazid dengan benzaldehida akan dibandingkan dengan hasil reaksi isoniazid dengan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida yang dilakukan pada kondisi dan metode yang sama. Senyawa hasil sintesis akan diuji kemurniannya dengan uji kromatografi lapis tipis dan penentuan titik leleh, sedangkan untuk identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektrofotometer ultraviolet (UV), spektrofotometer inframerah (IR) dan spektrometer resonansi magnetik inti (RMI).

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

- 1.2.1. Apakah senyawa N²-benzilidenisonicotinohidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan isoniazid dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.2. Bagaimana kondisi optimum sintesis N²-benzilidenisonicotinohidrazida dari isoniazid dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro?
- 1.2.3. Apakah dengan kondisi yang sama senyawa N²-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan isoniazid dan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida?
- 1.2.4. Dengan membandingkan persen rendemen hasil antara N²-benzilidenisonicotinohidrazida dan N²-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida, bagaimanakah pengaruh substituen hidroksi dan metoksi pada 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Mensintesis senyawa N²-benzilidenisonicotinohidrazida dengan mereaksikan isoniazid dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.2 Mengetahui kondisi optimum sintesis N²-benzilidenisonicotinohidrazida dari isoniazid dan benzaldehida dengan metode iradiasi gelombang mikro.
- 1.3.3 Mensintesis senyawa N²-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dengan mereaksikan isoniazid dan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida pada kondisi yang sama.
- 1.3.4 Dengan membandingkan persen rendemen hasil antara N²-benzilidenisonicotinohidrazida dan N²-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida, dapat mengetahui pengaruh substituen hidroksi dan metoksi pada 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida.

1.4. Hipotesis Penelitian

- 1.4.1. Senyawa N²-benzilidenisonicotinohidrazida dapat disintesis melalui reaksi antara isoniazid dan benzaldehida.
- 1.4.2. Senyawa N²-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dapat disintesis dengan mereaksikan isoniazid dan 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida.
- 1.4.3. Pada kondisi yang sama adanya gugus hidroksi dan metoksi dapat mempermudah sintesis N²-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dibandingkan N²-benzilidenisonicotinohidrazida bila ditinjau dari rendemen hasilnya.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis untuk menghasilkan senyawa turunan isoniazid khususnya menggunakan teknologi gelombang mikro. Selain itu, diharapkan N¹-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)isonicotinohidrazida dapat bermanfaat bagi pengembangan obat-obat baru dalam dunia kefarmasian, terutama sebagai antimikobakteri.