

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Resistensi antibiotik menjadi isu penting di Indonesia. Penggunaan antibiotik secara tidak bijak menjadi salah satu penyebab utama resistensi antibiotik. Penyalahgunaan dan penggunaan antibiotik secara berlebihan menjadi pendorong utama perkembangan penyakit yang resisten terhadap obat, meningkatnya resiko penyebaran penyakit, kecacatan, dan kematian. Peningkatan resistensi antibiotik berdampak pada kemanjuran antibiotik terhadap infeksi bakteri. Peningkatan infeksi jamur yang resisten terhadap obat semakin meningkat sehingga dapat mempersulit proses pengobatan. Resistensi *Candida auris* terhadap fluconazole, amfoterisin B, dan vorikonazol serta kotrimoksazol menyebabkan pengobatan infeksi jamur menjadi lebih sulit (Vanderwall and Strine, 2022). *Candida albicans* menjadi salah satu mikroba yang termasuk dalam kelompok kritis yang resisten terhadap antibiotik, sehingga diperlukan intervensi kepada masyarakat tentang pentingnya infeksi jamur (WHO, 2022). Terdapat banyak tindakan yang dapat dilakukan salah satunya dengan melakukan pengembangan antibiotik dari tanaman obat.

Tanaman obat asli Indonesia dikenal memiliki beberapa jenis khasiat bagi kesehatan. Rimpang kunyit (*Curcuma longa*) merupakan salah satu rimpang yang mengandung senyawa kurkuminoid. Kurkuminoid merupakan pigmen polifenol warna kuning pada kunyit yang terdiri dari kurkumin (77%), demetoksikurkumin (17-18%), dan bisdemetoksikurkumin (3-5%) (Nocito *et al.*, 2021). Kurkumin merupakan komponen utama yang berperan sebagai antioksidan, selain itu kurkumin memiliki efek yang luas sebagai antibakteri terhadap beberapa macam bakteri bahkan yang resisten

terhadap antibiotik. Kurkumin juga diketahui memiliki aktivitas antijamur terhadap berbagai macam jamur yang dapat menyebabkan infeksi seperti dermatofitosis, kandidemia dan kandidiasis yang disebabkan oleh *Candida albicans* (Hussain *et al.*, 2022). Selain itu kurkumin dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif seperti *B. cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermis* dan bakteri gram negatif seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica* dan *Shigella dysenteriae* (Mun *et al.*, 2013)

Kurkumin memiliki aktivitas biologis yang cukup luas tetapi kurkumin memiliki keterbatasan karena bioavailabilitasnya rendah didalam tubuh dikarenakan penyerapannya yang kecil didalam usus kecil. Ditinjau dari struktur kurkumin hal tersebut dikarenakan adanya gugus  $\beta$ -diketon yang memiliki kestabilan yang rendah sehingga berpengaruh dalam kecepatan metabolisme. Metabolisme kurkumin terjadi dalam fase I dan fase II, dimana metabolisme fase I terjadi karena ikatan rangkap direduksi aksi reduktase, dan metabolisme fase II terjadi karena kurkumin terhidrogenasi dan terkonjugasi melalui mekanisme glukoronida dan kurkumin sulfat (Agrawal and Jaiswal, 2022). Oleh karena itu dilakukan modifikasi pada struktur senyawa kurkumin dengan mengganti gugus  $\beta$ -diketon menjadi analog monoketon yang diharapkan memiliki aktivitas yang lebih baik (Revalde *et al.*, 2015).

Berdasarkan keterbatasan dari kurkumin, maka dari itu dilakukan modifikasi struktur dari kurkumin dengan cara melakukan sintesis. Berdasarkan penelitian Martha dan Wahyuningsih, 2020 telah melakukan penelitian dengan melakukan modifikasi pada gugus  $\beta$ -diketon dan didapatkan analog kurkumin yang lebih stabil dengan bahan dasar vanillin dengan menggunakan katalis HCl. Kemudian Liang *et al.*, 2009 melakukan

penelitian bahwa analog kurkumin monoketon menunjukkan aktivitas antibakteri dan antiinflamasi yang lebih baik, dimana kecepatan metabolisme menurun secara signifikan sehingga profil farmakokinetikanya jauh lebih baik dibandingkan dengan kurkumin. Modifikasi lain yang dilakukan oleh (Suzana *et al.*, 2019) menghasilkan senyawa dibenzalaseton, dianizalaseton, diklorodibenzalaseton, dan dihidroksidibenzalaseton yang disintesis melalui reaksi kondensasi Claisen Schmidt dengan bantuan radiasi gelombang mikro menunjukkan adanya aktivitas antioksidan. Kemudian (Dohutia *et al.*, 2017) melakukan sintesis turunan dibenzalaseton yang menunjukkan adanya aktivitas antimalaria yang lebih baik dibandingkan dengan kurkumin.

Modifikasi dilakukan dengan tahap awal yaitu dengan melakukan sintesis senyawa baru. Sintesis analog kurkumin dilakukan menggunakan turunan Benzaldehida (Mardianis *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan (Theresih dan Budimarwanti, 2016) dilakukan sintesis 3,4-dimetoksibenzaldehida dimana gugus metoksi pada posisi para senyawa benzaldehida meningkatkan presentase hasil rendemen. Gugus metoksi mempengaruhi reaktivitas cincin aromatis pada 2-metoksibenzaldehida dan 4-metoksibenzaldehida yang akan mempengaruhi hasil sintesis. Gugus metoksi bersifat sebagai pendorong electron melalui resonansi dengan menyumbangkan elektron pada cincin aromatis, dimana adanya resonansi pada cincin aromatis akan mendorong elektron dari metoksi sehingga rapatan pada cincin aromatis (benzene) akan meningkat dan menyebabkan cincin benzena menjadi lebih elektronegatif dan atom C karbonil menjadi lebih elektropositif. Oleh karena itu atom C karbonil akan lebih mudah diserang oleh nukleofil sehingga reaksi akan berlangsung lebih mudah, sehingga presentase rendemen hasil sintesis dengan penambahan

gugus metoksi lebih banyak dibandingkan dengan tanpa penambahan substituen (Suzana *et al.*, 2013)

Hal diatas menjadi dasar penelitian ini munggunakan substituen metoksi. Siklopentanon merupakan senyawa karbonil yang mempunyai hidrogen  $\alpha$ , sehingga dalam sintesis reaksi dapat terjadi dengan adanya katalis basa maupun asam. pada penelitian ini akan dilakukan sintesis senyawa analog kurkumin dengan bahan dasar benzaldehida, 4-metoksibenzaldehida, 2-metoksibenzaldehida, 3,4-dimetoksibenzaldehida, dan siklopentanon. Penggunaan 4-metoksibenzaldehida, 2-metoksibenzaldehida, dan 3,4-dimetoksibenzaldehida yaitu untuk mengetahui apakah gugus metoksi pada senyawa tersebut akan mempengaruhi rendemen hasil sintesis senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP dibandingkan dengan hasil sintesis dari benzaldehida dan siklopentanon tanpa substituen.

Sintesis dilakukan melalui reaksi kondensasi Claisen Schmidt dengan katalis basa NaOH. Reaksi Claisen Schmidt terjadi dalam 3 tahap yaitu pembentukan ion enolat, adisi nukleofilik, dan eliminasi. Pembentukan ion enolat terjadi karena hidrogen  $\alpha$  dapat membentuk ion enolat, adisi karena adanya gugus karbonil dari benzaldahid yang jauh lebih reaktif dibandingkan dengan keton sehingga dapat bereaksi dengan ion enolat secara cepat, dan yang terakhir eliminasi, dimana eliminasi terjadi karena gugus hidroksida yang terjadi karena adanya alkena yang distabilkan oleh karbonil dan benzena sehingga membentuk dibenzilidensiklopentanon dan turunanya (McMurry, 2016).

Pengaruh dari adanya gugus metoksi pada 4-metoksibenzaldehida, 2-metoksibenzaldehida, dan 3,4-dimetoksibenzaldehida terjadi pada fase dua yang menyebabkan polarisasi gugus karbonil pada benzaldehid sehingga penyerangan ion enolat lebih mudah terjadi sehingga reaksi terjadi

lebih cepat. Gugus metoksi akan meningkatkan rapatan elektron pada cincin benzene sehingga menjadi lebih elektropositif sedangkan atom C karbonil menjadi lebih elektropositif, maka atom C karbonil dari 4-metoksibenzaldehida, 2-metoksibenzaldehida, dan 3,4-dimetoksibenzaldehida menjadi lebih mudah diserang oleh nukleofil dan reaksi akan berlangsung lebih mudah. Hasil sintesis akan dilakukan analisis kemurnian dengan melakukan pengujian titik leleh, dan kromatografi lapis tipis serta dilakukan identifikasi struktur menggunakan spektroskopi inframerah.

Senyawa analog kurkumin pada penelitian yang dilakukan oleh (Zhao *et al.*, 2017) yang telah dimodifikasi strukturnya memiliki aktivitas sebagai antijamur terhadap *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, dan *Candida krusei* yang resisten terhadap flukonazol, selain itu (Rahmawati dan Purwaningsih, 2018) telah melakukan penelitian dimana monokarbonil analog kurkumin menunjukkan aktivitas antiproliferatif dan antiinflamasi. Beberapa analog juga menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella thypii* dan *Stapylococcus aureus*.

Meningkatnya resistensi antibiotik dapat menjadi ancaman pada kasus infeksi jamur. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan pengujian aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*, dimana *Candida albicans* telah diketahui dapat menyebabkan beberapa penyakit seperti infeksi, dermatofitosis, kandidemia dan kandidiasis (Hussain *et al.*, 2022). Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi cakram dengan dosis 250 $\mu$ g/mL (Lee *et al.*, 2022) dengan parameter daerah hambatan pertumbuhan (DHP). Kemudian hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kontrol positif yang digunakan yaitu antijamur ketoconazole.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini antara lain yaitu :

1. Apakah senyawa BCP, (4-metoksi)-BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP dapat disintesis melalui reaksi Claisen Schmidt dengan mereaksikan benzaldehid dengan siklopentanon ?
2. Bagaimana pengaruh penambahan gugus metoksi pada sintesis senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP?
3. Apakah senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP mempunyai aktivitas antimikroba ?
4. Bagaimana pengaruh penambahan gugus metoksi pada sintesis senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP terhadap aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*?
5. Bagaimana pengaruh jumlah dan posisi gugus metoksi pada sintesis senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP terhadap aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*?
6. Bagaimana aktivitas antimikroba senyawa BCP, (4-metoksi)-BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP terhadap *Candida albicans* dibandingkan ketoconazole pada uji aktivitas antimikroba?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan :

1. Melakukan sintesis senyawa BCP, (4-metoksi)-BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP dari benzaldehid dan siklopentanon melalui reaksi Claisen Schmidt.
2. Membandingkan rendemen hasil sintesis senyawa BCP dengan senyawa (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-di metoksi)BCP.
3. Melakukan uji aktivitas antimikroba pada senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-di metoksi)BCP dengan menggunakan metode difusi cakram.
4. Membandingkan daerah hambatan pertumbuhan (DHP) pada uji aktivitas antimikroba senyawa BCP dengan senyawa (4-metoksi)BCP, (2- metoksi)BCP, dan (3,4-di metoksi)BCP.
5. Membandingkan daerah hambatan pertumbuhan (DHP) pada uji aktivitas antimikroba senyawa (4- metoksi)BCP dengan dan (3,4-di metoksi)BCP dan senyawa (2-metoksi)BCP dengan (3,4-di metoksi)BCP.
6. Membandingkan aktivitas antimikroba senyawa BCP, (4-metoksi)-BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP dengan ketoconazole.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-di metoksi)BCP dapat disintesis melalui reaksi Claisen Schmidt dengan mereaksikan benzaldehid dan siklopentanon.

2. Penambahan gugus metoksi pada sintesis senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP meningkatkan presentase rendemen hasil sintesis.
3. Senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP memiliki aktivitas antimikroba.
4. Pengaruh gugus metoksi pada senyawa BCP, (4-metoksi)-BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP diketahui memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*.
5. Pengaruh jumlah dan posisi gugus metoksi pada senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP diketahui memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*.
6. Senyawa BCP, (4-metoksi)BCP, (2-metoksi)BCP, dan (3,4-dimetoksi)BCP diketahui memiliki aktivitas antimikroba yang lebih baik dibandingkan dengan ketokonazol terhadap *Candida albicans*.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Peneitian ini dilakukan untuk memberikan informasi yang bermanfaat untuk penelitian lebih lanjut pada perkembangan antibiotik terkait sintesis senyawa turunan BCP serta aktivitas senyawa BCP sebagai antibakteri terhadap *Candida albicans*.