

BAB I

PENDAHULUAN

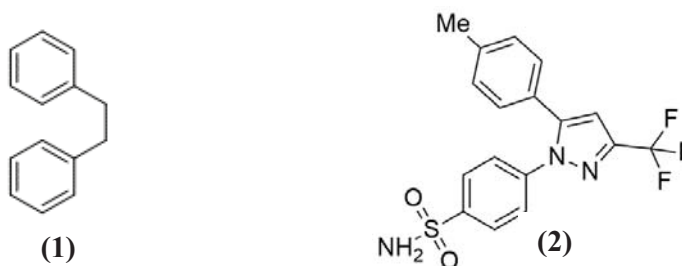
1.1 Latar Belakang Permasalahan

Hampir seluruh kasus penyakit diikuti dengan gejala inflamasi seperti radang, kemerahan, panas, bengkak, perasaan nyeri, hingga hilangnya fungsi organ dan jaringan tubuh. Hal ini disebabkan karena kerusakan mikrovaskular, migrasi leukosit menuju jaringan radang, dan meningkatnya permeabilitas kapiler (Soenarto, 2014). Menurut data dinas kesehatan di tahun 2013, kasus inflamasi di Indonesia tergolong cukup tinggi (kemenkes, 2013). Beberapa penyakit diantaranya meliputi infeksi pernafasan akut (25,5%), penyakit sendi (24,7%), dermatitis (6,8%), asma (4,5%), pneumonia (2,13%), diabetes 1rganic1 (2,1%), hepatitis (1,2%), dan pada tumor atau kanker (0,4%).

Inflamasi merupakan suatu respon positif akibat adanya kerusakan pada jaringan tubuh yang disebabkan oleh zat kimia yang merusak, zat mikrobiologis, dan trauma fisik. Respon tubuh ini menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti prostaglandin, histamine, serotonin, dan bradikinin yang mengakibatkan inflamasi. Lepasnya mediator tersebut diikuti oleh gejala pembengkakan atau edema, kemerahan, nyeri, dan perubahan fungsi jaringan pada tubuh (Ramadhani, 2017). Kasus inflamasi membutuhkan pengobatan dalam penanganannya agar tidak terjadi kerusakan lebih lanjut pada jaringan tubuh. Dikarenakan tingginya kasus inflamasi yang terjadi, maka kebutuhan obat antiinflamasi di pasaran juga sangat tinggi (Soleha *et al.*, 2018).

Mekanisme kerja anti inflamasi adalah menghambat kinerja reseptor enzim siklooksigenase atau *cyclooxygenase* (COX) yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin, mediator inflamasi, dan asam arakidonat. Enzim COX terdiri dari 2 isomer yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 bersifat konstitutif yang memelihara homeostasis dan fisiologi normal, sedangkan COX-2 merupakan enzim terinduksi pada sel yang mengalami inflamasi (Leahy *et al.*, 2000).

COX merupakan enzim homodimer yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin. COX-1 terdapat pada jaringan ginjal, jantung, dan saluran pencernaan. Sedangkan COX-2 hanya dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel tertentu yang terlibat (Raharja, 2021). Dalam menghambat pembentukan prostaglandin, senyawa dengan susunan 2 fenil yang memiliki konfigurasi Z (**1**) seperti selekoksib (**2**) pada **Gambar 1.1** lebih selektif terhadap penghambatan enzim COX-2 dibandingkan dengan COX-1. (Sudewa, 2017).



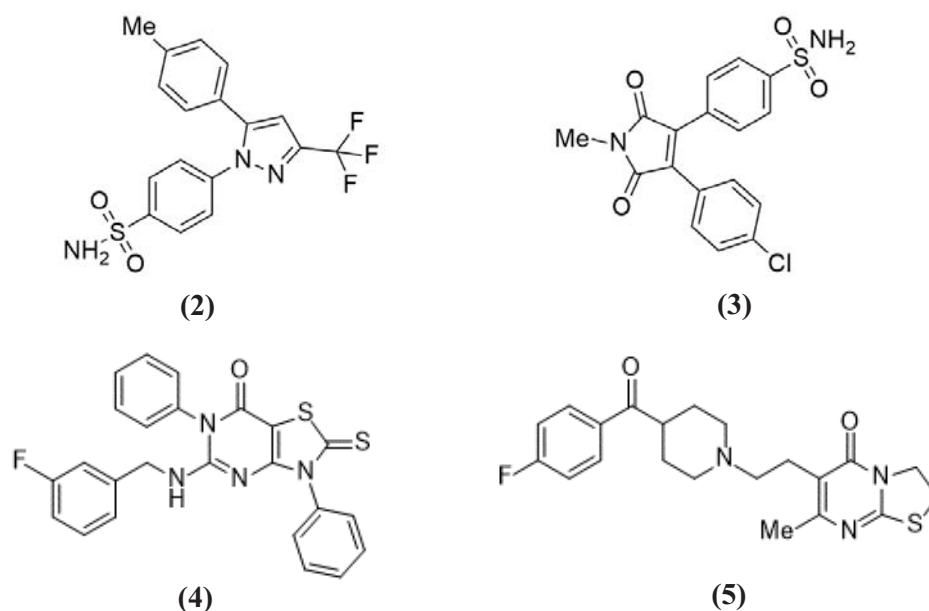
Gambar 1. 1 Senyawa difenil dengan konfigurasi Z

Untuk menghambat produksi prostaglandin, dibutuhkan obat antiinflamasi. Obat antiinflamasi dibedakan menjadi dua, yaitu obat antiinflamasi golongan steroid atau *steroidal anti-inflammatory drugs* (SAID) dan obat antiinflamasi golongan nonsteroid atau *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) (Katzung, 2010). NSAID lebih banyak digunakan karena memiliki efek samping yang lebih ringan dibandingkan SAID. Efek samping pada SAID yang sering muncul adalah diabetes, osteoporosis, dan dapat menghambat pertumbuhan pada anak-anak (Zufry, 2016).

NSAID dibagi menjadi selektif dan nonselektif berdasarkan mekanisme kerjanya. NSAID selektif lebih disukai karena memiliki risiko yang lebih kecil dibanding NSAID nonselektif yang memiliki beberapa efek samping seperti memicu asam lambung, masalah pencernaan, dan gangguan pada ginjal. NSAID nonselektif juga dapat menghambat agregasi trombosit sehingga rentan terhadap radikal bebas atau reactive oxygen species (ROS) (Armadany *et al.*, 2019). Penghambatan agregasi trombosit dapat menyebabkan kardiovaskular sehingga NSAID telah ditarik dari pasaran. Dalam mengatasi permasalahan radikal bebas diperlukan adanya antioksidan. Antioksidan berfungsi untuk memutus reaksi

berantai radikal bebas di dalam tubuh, sehingga dapat melindungi dampak oksidasi berlebihan (Berdanier *et al.*, 2008).

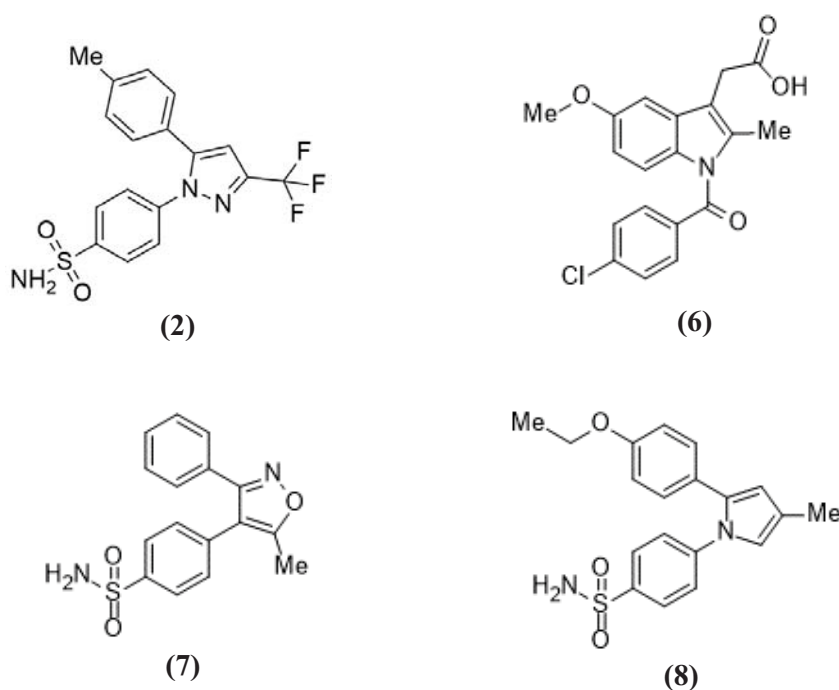
NSAID dengan turunan sulfanilamida seperti selekoksib (2) dan MPO-0029 (3) serta turunan tiazolopirimidin seperti senyawa 4 dan 5 pada **Gambar 1.2** berperan penting dalam menghambat COX-2 dan memiliki selektivitas tinggi pada COX-1 serta COX-2. Sulfanilamida merupakan kelompok zat antibakteri yang biasa digunakan untuk menghadapi berbagai infeksi (Agustin, 2018). Sedangkan, tiazolopirimidin merupakan heterosiklik dengan cincin gabungan antara tiazol dan pirimidin yang dapat meningkatkan aktivitas biologis dari senyawa pirimidin (Alam *et al.*, 2010).



Gambar 1.2 Contoh senyawa turunan sulfanilamida (2 dan 3) dan senyawa turunan tiazolopirimidin dengan aktivitas biologis.

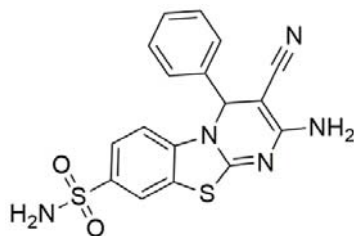
Selain kedua gugus yang sudah disebutkan sebelumnya, senyawa 1 juga memiliki peran yang penting dalam penanganan kasus inflamasi. Senyawa 1 merupakan penghambat selektif yang mampu menghambat rasa sakit dan peradangan yang dimediasi enzim COX-2. Obat dengan struktur difenil konfigurasi Z (1) seperti selekoksib (2), valdekoksib (6), indometasin (7), dan aprikoksib (8) pada **Gambar 1.3** menunjukkan aktivitas tinggi pada inflamasi

dengan efek samping lebih sedikit (Cardiol, 2007). Senyawa **1** diketahui lebih selektif terhadap COX-2 dibanding COX-1 sehingga dahulu sering dijadikan solusi utama dalam penanganan kasus inflamasi. Namun dikarenakan obat ini memiliki resiko pada penyakit jantung, obat dengan gugus difenil konfigurasi Z (**1**) mulai ditarik dari pasaran dan hanya digunakan pada hewan mamalia saja (Budsberg, 2015).



Gambar 1.3 Struktur senyawa dengan 1,2 difenil berkonfigurasi Z

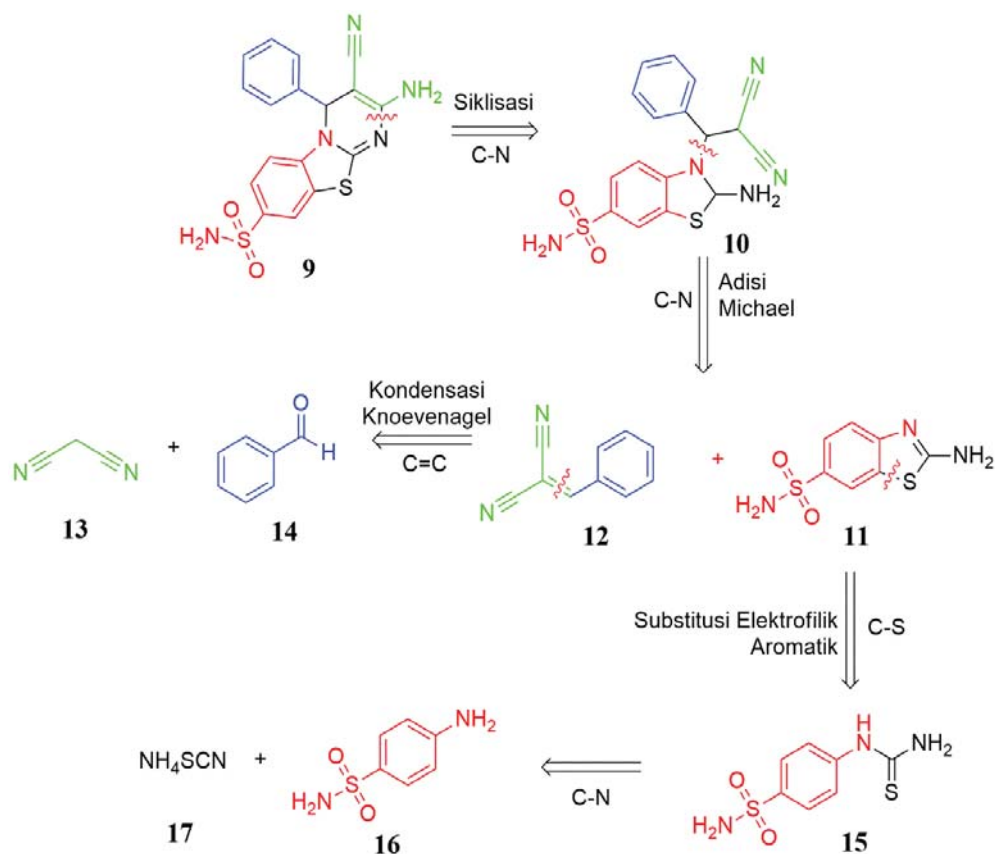
Turunan senyawa dihidrotiazolopirimidin dengan difenil konfigurasi Z (**1**) seperti yang sudah disebutkan sebelumnya berperan sebagai inhibitor nonkompetitif sehingga inflamasi yang terjadi juga berkurang. Oleh karena itu, senyawa turunan benzotiazol dengan gugus sulfanilamida (**9**) seperti pada **Gambar 1.4** secara *molecular docking* diprediksi memiliki aktivitas yang lebih optimal terhadap pengikatan ligan pada enzim siklooksigenase dan diharapkan dapat menjadi kandidat obat antiinflamasi kedepannya (Carranza, 2015).



9

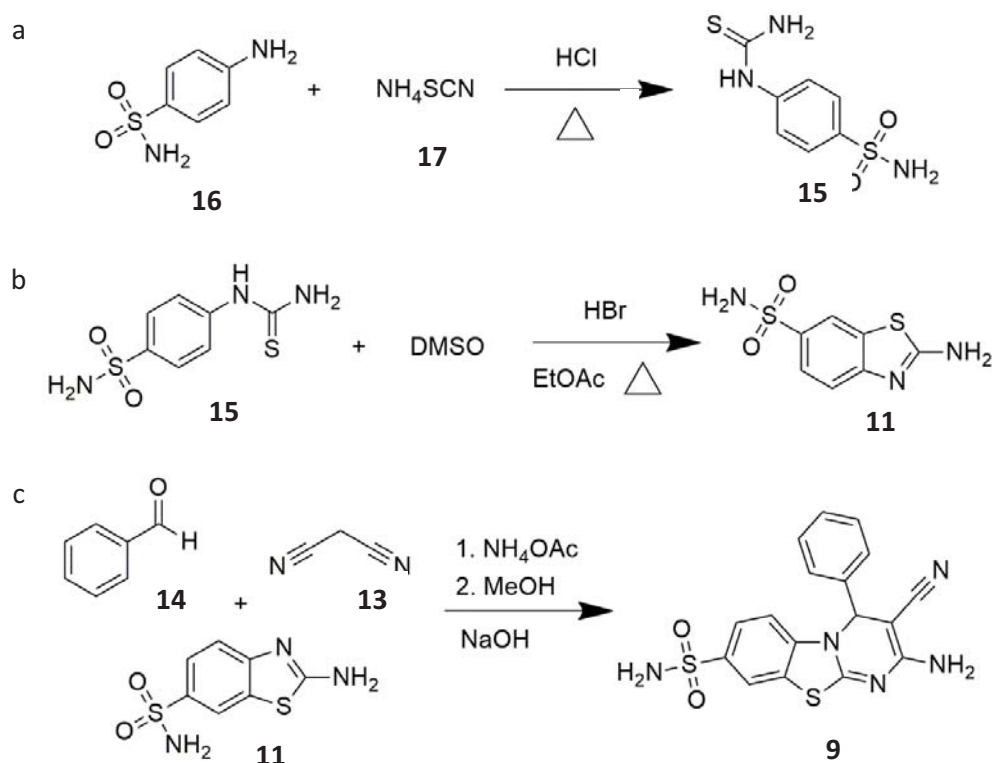
Gambar 1. 4 Senyawa turunan benzotiazol dengan gugus sulfanilamida sebagai molekul target.

Pada penelitian ini, dilakukan secara *in silico* dengan mempertimbangkan efisiensi waktu, biaya yang relatif murah, dan dapat mengoptimalkan pengembangan senyawa baru. Sintesis senyawa turunan benzotiazol pada penelitian ini dilakukan dengan metode Biginelli menggunakan katalis basa. Pada perencanaan awal dilakukan analisis retrosintesis terlebih dahulu dengan tujuan mengetahui reaktan apa saja yang diperlukan serta mengetahui berapa tahap reaksi yang dibutuhkan dalam menyintesis turunan benzotiazol sebagai molekul target. Analisis retrosintesis senyawa turunan benzotiazol ditunjukkan pada **gambar 1.5**.



Gambar 1.5 Analisis retrosintesis dari molekul target

Dari analisis retrosintesis, dapat diketahui bahwa untuk menyintesis molekul target (**9**) diperlukan 3 tahap reaksi. Pada tahap pertama dilakukan reaksi substitusi nukleofilik untuk pembentukan senyawa 4-sulfanilamidatiourea (**15**). Selanjutnya dilakukan reaksi siklisasi dengan pembentukan senyawa 2-amino-1,3-benzotiazol-6-sulfanilamida (**11**) pada tahap kedua. Kemudian dilakukan reaksi biginelli termodifikasi untuk pembentukan senyawa 6rgani (**9**) pada tahap ketiga sebagai molekul target melalui intermediet benzilidinmalononitril. Sintesis senyawa target dapat dilihat pada **Gambar 1.6**.



Gambar 1. 6 (a) Reaksi tahap 1; (b) Reaksi tahap 2; (c) Reaksi tahap 3

Dalam menyintesis senyawa (**15**) dilakukan dengan cara mereaksikan sulfanilamida (**16**) dan amonium tiosianat (**17**) dalam HCl pada suhu 80-90°C. Tahap selanjutnya menyintesis senyawa **11** dengan cara mereaksikan senyawa **15** yang sudah terbentuk dan ditambahkan HBr dengan DMSO dalam EtOAc pada suhu 50-60°C. Tahap terakhir, menyintesis molekul target (**9**) dengan cara mereaksikan senyawa **11** yang sudah terbentuk, menggunakan reaksi Biginelli yakni menambahkan malonitril (**13**) dan turunan benzaldehida (**14**) dalam katalis basa pada suhu 50°C. Masing-masing tahap dilakukan dengan metode refluks dan hasil reaksi dimurnikan. Setelah murni, uji karakterisasi dilakukan menggunakan FTIR dan NMR. Langkah terakhir yaitu menentukan struktur berdasarkan karakterisasi, kemudian melakukan uji antioksidan dengan uji dekolrisasi radikal bebas DPPH.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah senyawa turunan benzotiazol dapat disintesis dengan 3 tahap reaksi?
2. Apakah senyawa turunan benzotiazol memiliki potensi sebagai inhibitor enzim siklooksigenase berdasarkan pendekatan *in silico*?
3. Bagaimana aktivitas antioksidan senyawa turunan benzotiazol berdasarkan uji dekolorisasi radikal bebas DPPH?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menyintesis senyawa turunan benzotiazol melalui 3 tahap reaksi.
2. Mempelajari senyawa turunan benzotiazol memiliki potensi sebagai inhibitor enzim siklooksigenase berdasarkan pendekatan *in silico*.
3. Mempelajari aktivitas antioksidan senyawa turunan benzotiazol berdasarkan uji dekolorisasi radikal bebas DPPH.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi tinjauan ilmiah mengenai sintesis senyawa turunan benzotiazol melalui 3 tahap reaksi. Diharapkan juga dapat mengetahui potensi yang dimiliki senyawa turunan benzotiazol sebagai kandidat inhibitor enzim siklooksigenase. Serta diharapkan dapat mengetahui aktivitas antioksidan yang ada pada senyawa turunan benzotiazol.