

BAB. I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Uji nyata yang digunakan dalam menggunakan dan mengendalikan suatu reaksi kimia adalah sintesis. Hal ini dilakukan dengan tujuan menemukan zat atau senyawa baru yang belum diketahui sebelumnya tetapi diramalkan akan mempunyai sifat berguna baik untuk menguji teori ataupun penciptaan produk baru. Penemuan produk baru dilakukan dengan adanya serangkaian tahap yang dikendalikan. Contoh penemuan hasil sintesis yaitu vitamin, penisilin, dan insulin (Pine *et al.*, 1988).

Pengembangan senyawa baru dapat dilakukan dengan cara modifikasi struktur. Salah satu metode modifikasi struktur yang digunakan adalah metode modifikasi struktur dengan pendekatan Topliss. Metode ini menggunakan prinsip dasar pendekatan hubungan struktur dan aktifitas untuk modifikasi molekul suatu struktur senyawa penuntun yang sudah diketahui aktifitasnya dalam usaha mengoptimalkan aktifitas biologis dengan lebih efisien (Siswandono & Soekardjo, 2000).

Pada perkembangan selanjutnya, komponen tiourea telah banyak disintesis dan dihasilkan senyawa baru tiourea yang kebanyakan bertujuan dalam bidang pengobatan, antara lain sebagai antibiotik, antituberkulosis, antitiroid dan insektisida (Arslan *et al.*, 2004). Senyawa *N*-[(fenilamino)tioksometil]-3,5-diklorobenzo[b]tiofen-2-karboksamid dan 1-(2,4,6-tribromofenil)-3-[(3,5-diklorobenzo-2-il)-karbonil]-2-

tioksoimidazolidin-4-one merupakan salah satu senyawa tiourea yang memiliki aktifitas antifungi terhadap *Aspergillus niger*. Aktifitas antifungi dilakukan dengan metode difusi dan diperoleh Daerah Hambatan Pertumbuhan sebesar 25 mm dengan konsentrasi 40 µg/ml (Thakar *et al.*, 2005).

Penelitian lain yaitu senyawa *N*-fenil-*N'*-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil)tiourea yang memiliki aktifitas antimikroba terhadap beberapa bakteri yaitu *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, dan *Bacillus megaterium*. Penelitian ini menggunakan metode difusi pada konsentrasi 40 µl/ml (Kacchadia *et al.*, 2005). Senyawa *N*-(3-kloro-4-fluorofenil)-*N'*-benzoiltiourea dan *N*-(2-Fluoro-4-klorofenil)-*N'*-benzoiltiourea memiliki aktifitas insektisida pada larva *Leucania separata* Walker dengan tingkat kematian 100% dan 80% (Xu *et al.*, 2004). Sedangkan senyawa 1-(4-klorofenil)-3-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil)tiohidantoin dan 3-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil)-2-(4-nitrofenilimino)-4-tiazolidin sebagai antituberkulosis yang menunjukkan hambatan sebesar 55% dan 34% terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Kacchadia *et al.*, 2005). Senyawa lain, yaitu senyawa 1-benzoil-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)tiourea mempunyai aktifitas sebagai herbisida sebanyak 100% terhadap *Amaranthus retroflexus* L (Sijia *et al.*, 2003) dan senyawa propiltiourasil, metimazol, dan karbimazol memiliki aktifitas sebagai antitiroid (Katzung, 2002).

Sintesis senyawa turunan tiourea dapat dilakukan dengan cara pengadukan pada suhu kamar (Xu *et al.*, 2003). Cara pengadukan ini dilakukan dengan mereaksikan benzoil klorida dengan ammonium tiosianat, sehingga terbentuk benzoil isotiosianat, dan selanjutnya direaksikan dengan amina primer dan terbentuk turunan tiourea yaitu *N*-aril-*N'*-benzoiltiourea.

Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mensintesis turunan *N*-aril-*N'*-benzoiltiourea, antara lain senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea diperoleh persentase rata-rata hasil sintesis sebesar 78 % dan 85 % (Wijaya,2006), *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea diperoleh persentase rata-rata hasil sintesis sebesar 56 %, 88 % (Nobrina, 2006) dan senyawa *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea diperoleh persentase rata-rata hasil sintesis sebesar 84% (Setiawati, 2006). Kelima senyawa baru tersebut belum diuji aktivitasnya, baik aktivitas farmakologis maupun aktivitas antimikroba. Oleh karena itu ingin diketahui apakah ada kemampuan struktur terhadap senyawa yang mempunyai aktivitas antimikroba. Adapun alasan penelitian menguji senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea pada aktifitas antimikroba karena menurut Kacchadia (2005) senyawa *N*-fenil-*N'*-(3-kloro-2-benzo[b]tenoil tiourea) memiliki aktifitas sebagai antimikroba. Kelima senyawa uji memiliki struktur kimia yang mirip dengan senyawa tersebut. Oleh karena itu pada penelitian ini akan dilakukan pengujian aktivitas antifungi senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metil-benzoil)-*N'*-fenil-tiourea, *N*-(4-kloro-benzoil)-*N'*-fenil-tiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metil-fenil)tiourea,*N*-(4-kloro-benzoil)-*N'*-(4-metil-fenil)tiourea terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*. Senyawa hasil sintesis *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea,*N*-(4-metilbenzoil)-*N*-feniltiourea,*N*-(4-klorobenzoil)-*N'*feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea terlebih dahulu diuji kemurniannya dengan analisis Kromatografi Lapis Tipis dan penentuan titik leleh dengan menggunakan alat *Gallenkamp Melting*

Point Apparatus. Senyawa uji dinyatakan murni apabila dengan tiga macam fase gerak yaitu heksan : aseton (3:1), heksan : etil asetat (5:2), dan heksan : etil asetat : aseton (5:1:2) diperoleh satu noda yang diamati pada lempeng KLT dengan sinar UV 254 nm, sedangkan pada uji titik leleh senyawa dinyatakan murni apabila memiliki rentang titik leleh 1-2 °C (Lehman, 2004). Senyawa uji yang telah murni kemudian diuji aktifitas antifungi.

Aktivitas antifungi senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea dilakukan terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*. Adapun alasan dilakukannya penelitian terhadap *Aspergillus niger* karena kapang ini menyebabkan alergi seperti asma, menyerang lubang telinga, hidung dalam paru-paru dan biasanya dapat menyebar keseluruh saluran pencernaan, ginjal, hati, otak yang dapat menimbulkan abses dan lesi. Jika tidak dilakukan pengobatan dengan cepat dapat menyebabkan kematian (Jawetz, 2005). Penelitian ini juga dilakukan pada *Candida albicans* karena khamir ini dapat hidup pada mukosa mulut, genital wanita, kulit, kuku, paru-paru dan saluran pencernaan. Khamir ini dapat menyebabkan infeksi terutama pada pasien yang mengalami diabetes melitus, pasien yang mengalami penurunan sistem imun, kateter intra vena, penyalahgunaan narkotika secara intravena, pemberian antibiotik dalam waktu terlalu lama, pemberian kortikosteroid, pada orang yang banyak berkeringat dan kurang terjaga kesehatan (Holzschu, 1979; Ketchum, 1988; Jawetz, *et al.*, 2001).

Penentuan daya antifungi dilakukan dengan metode difusi cakram dan metode difusi padat terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*. Prinsip metode difusi

cakram adalah menghambat pertumbuhan fungi dalam biakan lempengan berdasarkan kemampuan suatu zat antifungi untuk berdifusi ke dalam biakan lempengan, sedangkan prinsip dari metode dilusi padat adalah penghambatan pertumbuhan dalam media padat oleh suatu zat antifungi yaitu senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea, dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea dalam pelarut DMSO (Dimetilsulfoksida). Dengan metode difusi cakram akan diperoleh Daerah Hambatan Pertumbuhan (DHP) fungi sedangkan metode dilusi padat akan diperoleh Kadar Hambat Minimum (KHM) Kedua metode tersebut dilakukan agar diperoleh kepekaan aktivitas antifungi dari kelima senyawa uji terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*.

Daerah Hambatan Pertumbuhan (DHP) dan Kadar Hambat Minimum (KHM) senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea yang diperoleh akan dibandingkan dengan DHP dan KHM ketokonazol, karena ketokonazol merupakan senyawa yang mempunyai spektrum antifungi luas dan efektif terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albican* (Reynold, 1993; Jawetz, 2005). Menurut Reynold (1982) Kadar Hambat Minimum ketokonazol sebesar 1 – 10 ppm. Berdasarkan perbedaan nilai Kadar Hambat Minimum senyawa uji tersebut diharapkan juga dapat ditentukan pengaruh substituen pada senyawa uji.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Pada penelitian ini dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea mempunyai daya antifungi terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*.
2. Apakah ada perbedaan daya antifungi antara senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea dengan pembanding ketokonazol terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*.
3. Apakah ada pengaruh substituen antara senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea terhadap aktifitas sebagai antifungi.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Membuktikan senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)-tiourea menunjukkan aktivitas sebagai antifungi terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*.

2. Membandingkan aktivitas antifungi antara senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea, dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea dengan pembanding ketokonazol terhadap *Aspergillus niger* dan *Candida albicans*.
3. Menentukan pengaruh substituen senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea, dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea sebagai antifungi.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah perolehan data ilmiah bahwa senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-benzoil-*N'*-(4-metilfenil)tiourea, dan *N*-(4-klorobenzoil)-*N'*-(4-metilfenil)tiourea memiliki khasiat sebagai antifungi.