

**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU KANDIDAT OBAT  
ANTITUBERKULOSIS DARI KOMPLEKS Mn(II) DAN Ni(II) SISTEIN-  
SERIN DITIOKARBAMAT**



**AGUNG INDRAWAN**

**H031191083**

**PROGRAM STUDI KIMIA**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU KANDIDAT OBAT  
ANTITUBERKULOSIS DARI KOMPLEKS Mn(II) DAN Ni(II) SISTEIN-  
SERIN DITIOKARBAMAT**

**AGUNG INDRAWAN**

**H031191083**



**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU KANDIDAT OBAT  
ANTITUBERKULOSIS DARI KOMPLEKS Mn(II) DAN Ni(II) SISTEIN-  
SERIN DITIOKARBAMAT**

AGUNG INDRAWAN

H031191083

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Kimia

pada

**PROGRAM STUDI KIMIA  
DEPARTEMEN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**SKRIPSI**

**DESAIN DAN SINTESIS BAHAN BAKU KANDIDAT OBAT  
ANTITUBERKULOSIS DARI KOMPLEKS Mn(II) DAN Ni(II) SISTEIN-  
SERIN DITIOKARBAMAT**

**AGUNG INDRAWAN**

**H031191083**

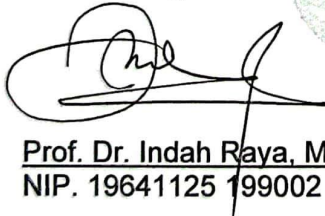
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana pada 27 Juni 2024 dan  
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
pada

Program Studi Kimia  
Departemen Kimia  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

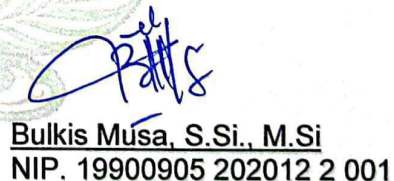
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Indah Raya, M.Si  
NIP. 19641125 199002 2 001

Pembimbing Pertama



Bulkis Musa, S.Si., M.Si  
NIP. 19900905 202012 2 001

Mengetahui:

Ketua Departemen Kimia



Dr. St. Fauziah, M.Si  
NIP. 19720202 199903 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Desain dan Sintesis Bahan Baku Kandidat Obat Antituberkulosis dari Kompleks Mn(II) dan Ni(II) Sistein-Serin Ditiokarbamat" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Prof. Dr. Indah Raya, M.Si sebagai Pembimbing Utama dan Bulkis Musa, S.Si., M.Si sebagai Pembimbing Pertama). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 27 Juni 2024



*Agung Indrawan*  
AGUNG INDRAWAN  
H031191083

## UCAPAN TERIMA KASIH

*Bismillahirrahmanirrahim*

Segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* karena atas izin dan taufik-Nya lah sehingga penyusunan skripsi yang berjudul “**Desain dan Sintesis Bahan Baku Kandidat Obat Antituberkulosis dari Kompleks Mn(II) dan Ni(II) Sistein-Serin Ditiokarbamat**” ini dapat diselesaikan guna memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan strata satu di Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam penulis haturkan kepada Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam* yang telah menjadi suri tauladan dan rahmat bagi seluruh alam.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari bahwa tanpa bantuan, dukungan, bimbingan dari berbagai pihak, skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua tercinta Bapak Ibrahim dan Ibu Mariama yang telah mengerahkan segenap kasih sayang kepada penulis sehingga penulis bisa berada di titik ini. Kepada kakak penulis Ayu Azhari, S.M., dan adik-adik penulis Kharismayanti, Chairul Kurniawan, dan Muh. Al Fatih Ramadhan yang telah mendukung dan mendoakan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ketua dan Sekretaris Departemen Kimia, Ibu Dr. St. Fauziah, M.Si dan Ibu Dr. Nur Umriani Permatasari, M.Si serta seluruh Dosen Kimia FMIPA Unhas yang telah memberikan ilmunya kepada penulis dan Staf Departemen Kimia yang telah banyak membantu penulis.
3. Ibu Prof. Dr. Indah Raya, M.Si. selaku pembimbing utama dan Ibu Bulkis Musa, S.Si., M.Si. selaku pembimbing pertama, yang telah meluangkan waktu dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan, serta memotivasi penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Prof. Paulina Taba, M.Phil., Ph.D. dan Bapak Dr. Abdul Karim, M.Si. selaku tim penguji yang telah memberikan masukan, saran dan kritikan yang membangun demi perbaikan skripsi ini.
5. Ibu Riska Mardiyanti, S.Si., M.Sc. selaku koordinator seminar proposal dan hasil yang telah memberikan masukan, saran dan kritikan yang membangun demi perbaikan skripsi ini.
6. Teman-teman PBU Perjuangan beserta Kimia Unhas 2019 yang telah kebersamai penulis sejak maba hingga saat ini.
7. Keluarga Besar Rumah Tahfidz Al Fityah yang telah mengajarkan kepada penulis bahwa kuliah di kampus umum dan menghafal al-Qur'an bisa berjalan beriringan.
8. Keluarga Besar UKM LDK MPM Unhas, Mahasiswa Penghafal Qur'an (MPQ), dan Mushalla Istiqamah FMIPA Unhas yang telah menjadi tempat bagi penulis untuk tetap menjaga diri dalam koridor kebaikan.

9. Keluarga Besar Penghuni Masjid Kampus Unhas yang telah melengkapi kisah penulis di masa akhir perkuliahan.
10. Peneliti S2 Kimia yaitu Kak Eka dan Kak Besse yang telah menemani, membantu, dan memberikan dukungan kepada penulis selama melakukan penelitian dan menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
11. Kak Jaddid yang sempat meminjamkan laptopnya tatkala laptop penulis rusak sehingga penulis dapat melanjutkan penulisan skripsi ini.
12. Kepada seluruh pihak yang tidak dapat penulis tuliskan satu per satu. Semoga Allah memberi balasan kebaikan dengan balasan yang berlipat ganda.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, namun penulis berharap dari skripsi yang kurang ini semoga dapat memberi sumbangan yang bermanfaat bagi dunia ilmu pengetahuan. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua dan keberkahan hidup di dunia dan akhirat kelak, *Aamiin Allahumma Aamiin*.

Makassar, 27 Juni 2024

Penulis

## ABSTRAK

AGUNG INDRAWAN. **Desain dan Sintesis Bahan Baku Kandidat Obat Antituberkulosis dari Kompleks Mn(II) dan Ni(II) Sistein-Serin Ditiokarbamat** (dibimbing oleh Indah Raya dan Bulkis Musa).

**Latar Belakang.** Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit TB dapat diatasi dengan penggunaan antibiotik, namun 4.578 penderita di Indonesia menunjukkan resistensi terhadap obat lini pertama. Dalam upaya menangani TB, diperlukan obat baru yang efektif dengan mempelajari sintesis senyawa kompleks yang dapat dikembangkan sebagai agen antituberkulosis. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan menyintesis dan mengkarakterisasi senyawa kompleks Mn(II) dan Ni(II) dengan Ligan CysSerDtc serta menentukan bioaktivitasnya sebagai antituberkulosis. **Metode.** Tahapan metode penelitian ini meliputi, sintesis senyawa kompleks dengan menggunakan metode *in situ*, yakni mereaksikan asam amino dengan karbon disulfida dan garam logam dalam suasana basa. Senyawa kompleks yang dihasilkan dikarakterisasi dengan menggunakan alat pengujian titik leleh, konduktometer, spektrofotometer UV-Vis, FT-IR, SEM-EDS, dan XRD. **Hasil.** Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa senyawa kompleks telah berhasil disintesis dengan bentuk padatan, bersifat non-elektrolit dan stabil. **Kesimpulan.** Uji daya hambat senyawa kompleks Mn(II)CysSerDtc dan Ni(II)CysSerDtc menunjukkan hasil yang efektif sebagai antibakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

**Kata kunci:** Senyawa kompleks, *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberkulosis, Ditiokarbamat, Antituberkulosis.



## ABSTRACT

AGUNG INDRAWAN. **Design and Synthesis of Antituberculosis Drug Candidate Raw Materials from Mn(II) and Ni(II) Cysteine-Serine Dithiocarbamate Complexes** (supervised by Indah Raya and Bulkis Musa).

**Background.** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacteria. TB disease is commonly treated by an antibiotic. Unfortunately, 4.578 patients in Indonesia showed resistant symptoms for this first-lined medicine. In attempts to treat TB more effectively, a brand-new medicine is studied by researching about complexes synthesis that could be used as anti-tuberculosis agents. **Aim.** This research aims to synthesise and characterize complex compounds of Mn(II) and Ni(II) with CysSerDtc ligand and determine their bioactivity as anti-tuberculosis. **Method.** The stages of this research method include the synthesis of complex compounds using the in situ method, namely reacting amino acids with carbon disulfide and metal salts in an alkaline atmosphere. **Results.** The resulting complex compound was characterized by using melting point, conductometer, UV-Vis spectrophotometer, FT-IR, SEM-EDS, and XRD. The characterization results show that the complex compounds have been successfully synthesized in the form of solids, are non-electrolyte and stable. **Conclusion.** Inhibition test of Mn(II)CysSerDtc and Ni(II)CysSerDtc complex compounds showed effective results as antibacterial *Mycobacterium tuberculosis*.

**Keywords:** Complexes, *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculosis, Dithiocarbamate Anti-tuberculosis.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK .....	vii
<i>ABSTRACT</i> .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1    Latar Belakang .....	1
1.2    Teori .....	2
1.2.1    Senyawa Kompleks .....	2
1.2.2    Ligan.....	3
1.2.3    Logam.....	4
1.2.4    Asam Amino .....	4
1.2.5    Ditiokarbamat .....	5
1.2.6    Tuberkulosis .....	5
1.3    Tujuan dan Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II METODE PENELITIAN.....</b>	<b>8</b>
2.1    Tempat dan Waktu .....	8
2.2    Bahan dan Alat.....	8
2.3    Prosedur Penelitian .....	8
2.3.1    Sintesis Senyawa Kompleks Mn(II) dengan Ligan Sistein-serin ditiokarbamat (CysSerDtc).....	8
2.3.2    Sintesis Senyawa Kompleks Ni(II) dengan Ligan Sistein-serin ditiokarbamat (CysSerDtc).....	9
2.3.3    Sintesis Ligan Sistein-serin ditiokarbamat (CysSerDtc).....	9
2.4    Analisis Instrumentasi.....	9

2.5	Pengujian Daya Hambat Antibakteri.....	10
2.5.1	Pembuatan Medium Pertumbuhan LJ (Lowenstein Jensen) .....	10
2.5.2	Penyiapan Bakteri Uji .....	10
2.5.3	Uji Antibakteri .....	10
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN .....		11
3.1	Hasil Sintesis Senyawa Kompleks.....	11
3.2	Analisis dan Karakterisasi Senyawa Kompleks .....	11
3.2.1	Pengukuran Titik Leleh.....	11
3.2.2	Pengukuran Konduktivitas.....	12
3.2.3	Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis .....	12
3.2.4	Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan Menggunakan FT-IR.....	14
3.2.5	Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan Menggunakan XRD .....	18
3.2.6	Identifikasi dan Karakterisasi Struktur Senyawa Kompleks dengan Menggunakan SEM-EDS.....	19
3.2.7	Perkiraan Struktur Senyawa Kompleks .....	20
3.2.8	Uji Potensi Antituberkulosis .....	22
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN .....		25
4.1	Kesimpulan.....	25
4.2	Saran .....	25
DAFTAR PUSTAKA.....		26
LAMPIRAN .....		30

**DAFTAR TABEL**

Nomor urut	Halaman
1. Klasifikasi asam basa berdasarkan konsep HSAB .....	3
2. Rendemen hasil sintesis senyawa kompleks sistein-serin ditiokarbamat.....	11
3. Hasil pengujian titik leleh senyawa kompleks hasil sintesis dan ligan sistein-serin ditiokarbamat.....	12
4. Hasil uji konduktivitas pelarut dan senyawa kompleks hasil sintesis.....	12
5. Data analisis spektrum UV-Vis senyawa kompleks hasil sintesis .....	13
6. Data analisis spektrum FT-IR senyawa kompleks hasil sintesis .....	15
7. Data analisis difraktometer sinar-X (XRD) .....	18
8. Hasil uji bioaktivitas senyawa kompleks hasil sintesis.....	23

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor urut	Halaman
1. Reaksi pembentukan dipeptida.....	5
2. Struktur asam mikolat.....	8
3. Spektrum UV-Vis senyawa kompleks hasil sintesis .....	14
4. Spektrum FT-IR senyawa kompleks Mn(II)CysSerDtc .....	16
5. Spektrum FT-IR senyawa kompleks Ni(II)CysSerDtc.....	16
6. Spektrum FT-IR senyawa CysSerDtc.....	17
7. Difraktogram senyawa kompleks hasil sintesis .....	18
8. SEM morfologi a. Mn(II)CysSerDtc, b. Ni(II)CysSerDtc, c. CysSerDtc.....	19
9. Spektrum EDS dan analisis unsur kimia .....	20
10. Reaksi pembentukan (a) larutan a dan b, (b) sintesis ligan.....	21
11. Reaksi sintesis senyawa kompleks Ni(II)CysSerDtc .....	22
12. Reaksi sintesis senyawa kompleks Mn(II)CysSerDtc.....	22
13. Hasil uji potensi antituberkulosis senyawa kompleks .....	23

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor urut	Halaman
1. Bagan Kerja .....	31
2. Perhitungan Pembuatan Larutan .....	35
3. Perhitungan Hasil Rendemen .....	37
4. Dokumentasi Hasil Penelitian.....	39
5. Karakterisasi XRD .....	41
6. Karakterisasi SEM EDS .....	44
7. Karakterisasi FT-IR .....	48
8. Karakterisasi UV-Vis .....	51

**DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN**

<b>Simbol/Singkatan</b>	<b>Arti</b>
TB	Tuberkulosis
µm	mikrometer
CysSerDtc	<i>Cysteine-Serine Dithiocarbamate</i>
S/m	Siemens/meter
DTC	<i>Dithiocarbamate</i>
MDR	<i>Multi drug resistant</i>
LJ	Lowenstein Jensen
XRD	<i>X-Ray Diffraction</i>
SEM-EDS	<i>Scanning Electron Microscope - Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared</i>
UV-Vis	<i>Ultraviolet-Visible</i>
M	<i>Metal</i>
HSAB	Hard and soft acids and bases

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Salah satu penyakit yang masih menjadi masalah utama kesehatan masyarakat terutama di negara berkembang adalah penyakit tuberkulosis. Tuberkulosis paru (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Sampai saat ini penyakit TB paru masih menjadi salah satu permasalahan atau prioritas utama dalam pemberantasan penyakit menular. Tuberkulosis menyerang paru-paru dan dapat menginfeksi orang lain melalui udara dengan batuk atau bersin (WHO, 2021).

Tuberkulosis menjadi masalah kesehatan global, TB merupakan penyebab kematian terbesar ke-13 di dunia dan penyakit menular penyebab kematian terbesar kedua setelah COVID-19 (di atas HIV/AIDS). Pada tahun 2021, diperkirakan terdapat 10,6 juta orang menderita TB di seluruh dunia yaitu sebanyak enam juta laki-laki, 3,4 juta perempuan, dan 1,2 juta anak-anak. Tuberkulosis ada di semua negara dan pada segala kelompok usia. Dari tahun ke tahun, kasus kematian akibat penyakit TB selalu mengalami peningkatan. Kematian akibat penyakit TB secara keseluruhan terbilang sangat tinggi, setidaknya 1,6 juta orang mati akibat penyakit ini, angka ini naik dari tahun sebelumnya yakni sekitar 1,3 juta orang. Angka kematian akibat TB di Indonesia mencapai 150.000 kasus (satu orang setiap empat menit), naik 60% dari tahun 2020 yang sebanyak 93.000 kasus kematian akibat TB dengan tingkat kematian sebesar 55 per 100.000 penduduk (WHO, 2022).

Indonesia berada pada posisi kedua dengan jumlah penderita penyakit TB terbanyak di dunia. Kasus TB di Indonesia diperkirakan sebanyak 969.000 kasus TB (satu orang setiap 33 detik). Angka ini naik 17% dari tahun 2020, yaitu sebanyak 824.000 kasus. Insidensi kasus TB di Indonesia adalah 354 per 100.000 penduduk, yang artinya setiap 100.000 orang di Indonesia terdapat 354 orang di antaranya yang menderita TB (WHO, 2022). Provinsi Sulawesi Selatan sendiri masih memiliki kasus TB yang tinggi yaitu sebesar 15.507 pada tahun 2018. Kota Makassar menjadi kota dengan kasus TB terbanyak di Provinsi Sulawesi Selatan dengan jumlah kasus baru pada tahun 2017 tercatat sebanyak 4.314 kasus (Aulia et al., 2020).

Jumlah penderita TB paru dari tahun ke tahun di Indonesia terus meningkat, terlebih dengan adanya resistensi multi obat (MDR) terhadap *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan situasi menjadi semakin mengkhawatirkan. Obat-obatan umumnya mempunyai daya toksisitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis* memiliki masa pengobatan yang cukup panjang sehingga terkadang menimbulkan masalah, jika penderita tidak dapat konsisten dan berkelanjutan dalam pengobatannya (Hanafi dan Prasenohadi, 2010). Di sisi lain, secara kimiawi tidak dapat dipungkiri bahwa penggunaan obat-obatan dalam jangka waktu yang panjang akan mempunyai efek samping tertentu. Oleh karena itu, diperlukan obat baru yang mempunyai daya hambat dan daya toksisitas tinggi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* yang efektif mengatasi masalah tersebut (Kartina, 2013).



Usaha penemuan antimikroba (antibakteri dan antijamur) telah banyak ditemukan oleh para ahli, di antaranya yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme. Selain itu, ada juga sumber antimikroba yang bukan berasal dari makhluk hidup, seperti menggunakan senyawa kompleks hasil sintesis. Beberapa senyawa kompleks yang telah disintesis sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas biologi dari senyawa kompleks tersebut dapat digunakan sebagai antimikroba, seperti senyawa kompleks ditiokarbamat. Ditiokarbamat merupakan salah satu senyawa kimia yang telah membuka sejarah awal dalam ilmu kimia organosulfur (Campbell et al., 1981).

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, lebih dari dua ratus senyawa ditiokarbamat baru yang telah berhasil disintesis dan hampir lima puluh senyawa hasil sintesis berhasil diketahui strukturnya. Di samping itu, uji aktivitas seperti antimikroba, antikanker, dan antioksidan juga dilakukan terhadap sebagian besar kompleks ditiokarbamat yang telah disintesis (Awang et al., 2006). Sintesis kompleks ditiokarbamat umumnya melibatkan reaksi antara asam ditiokarbamat dan logam dalam bentuk garam, di mana asam ditiokarbamat disediakan dengan mereaksikan amina dengan karbon disulfida dalam pelarut etanol (Kartina, 2013).

Pengkompleksan logam dengan ligan ditiokarbamat juga tidak lepas dari prinsip HSAB (*Hard Soft Acid Base*). Pearson (1963) mengatakan bahwa logam Ni(II) bersifat asam menengah dan Mn(II) bersifat asam keras, sehingga dapat membentuk ikatan dengan basa keras (*hard bases*), seperti pada gugus  $[\text{RCOO}]^-$ , ROH, dan  $\text{RNH}_2$  dari ligan Sistein-Serin Ditiokarbamat dalam membentuk ikatan senyawa kompleks yang berbeda dari sifat aslinya. Menurut Patel et al. (2012), semua kompleks M(II) seperti Ni(II) dan Mn(II) diuji dengan aktivitas antimikroba, antituberkulosis dan antioksidan menunjukkan hasil yang baik dengan peningkatan aktivitas pada kompleksasi dengan ion logam. Menurut Jufri et al. (2014), penambahan kompleks logam dengan ditiokarbamat bisa mengubah struktur kompleks asam mikolat pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* sehingga mengurangi daya tahan sel bakteri tersebut.

Berdasarkan informasi di atas, maka dilakukan penelitian berjudul "Desain dan Sintesis Bahan Baku Kandidat Obat Antituberkulosis dari Kompleks Mn(II) dan Ni(II) Sistein-Serin Ditiokarbamat" yang akan disintesis secara *in situ* dan hasilnya akan dikarakterisasi serta diuji bioaktivitasnya pada *Mycobacterium tuberculosis*.

## 1.2 Teori

### 1.2.1 Senyawa Kompleks

Senyawa kompleks adalah senyawa yang terdiri atas ion logam pusat yang dikelilingi oleh anion yang disebut dengan ligan. Ligan memberikan pasangan elektron bebasnya kepada ion logam (ion pusat). Pasangan elektron bebas ligan berikatan dengan ion logam menghasilkan ikatan kovalen koordinasi sehingga senyawa kompleks sering juga disebut senyawa koordinasi (Cotton et al., 1999). Banyaknya ikatan koordinasi dalam senyawa kompleks, antara ion pusat dengan ligan disebut bilangan koordinasi (Huheey dan Keithner, 1993).

Senyawa kompleks dapat disintesis dengan cara pencampuran larutan ion logam dan ligan dalam pelarut tertentu yang dapat melarutkan ion logam dan ligan, baik disertai pemanasan maupun tanpa pemanasan pada suhu tertentu (Fa'izzah dan Sugiyarto, 2016). Reaksi pembentukan senyawa kompleks sering melibatkan molekul organik maupun anorganik, karena memiliki atom donor elektron bebas, seperti unsur N, O, S, dan lain-lain (Handayani et al., 2021).

Senyawa kompleks telah dipelajari dan diselidiki secara luas melalui serangkaian reaksi (mekanisme reaksi) menggunakan ion logam dan ligan yang berbeda. Di antara kegunaan senyawa kompleks yaitu dapat digunakan sebagai alternatif dalam pembuatan obat dengan pengompleksan logam. Beberapa ligan dan logam yang ketika belum berbentuk senyawa kompleks belum berfungsi sebagai antimikroba, tetapi saat terbentuk senyawa kompleks diketahui tidak lagi bersifat toksik di dalam tubuh dan dapat berfungsi sebagai antimikroba (Ariani, 2020).

## 1.2.2 Ligan

Ligan dapat membentuk ikatan kovalen koordinasi dengan suatu atom pusat dalam senyawa kompleks. Ligan akan memberikan pasangan elektronnya kepada atom pusat yang menyediakan orbital kosong (Effendy, 2007). Berdasarkan banyaknya elektron yang didonorkan oleh ligan maka ligan dapat diklasifikasikan menjadi ligan monodentat, bidentat, dan polidentat (Suhartana, 2007).

Kemampuan ion logam untuk terikat pada ligan sangat bergantung pada sifat dari ion logam maupun ligan yang akan berinteraksi. Pearson (1963) mengklasifikasikan ion logam maupun ligan dalam kelas asam-basa keras-lunak (*Hard and Soft Acid Base*). Asam basa keras adalah spesies yang mempunyai ukuran yang relatif kecil, muatan tinggi, serta polarisabilitas rendah. Sebaliknya asam basa lunak adalah spesies yang mempunyai ukuran relatif besar, muatan yang kecil, serta polarisabilitas yang tinggi. Umumnya asam keras cenderung berpasangan dengan basa keras sedangkan asam lunak menyukai basa lunak.

**Tabel 1.** Klasifikasi asam basa berdasarkan konsep HSAB (Saito, 1996)

Kelas	Asam	Basa
Keras	$H^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Be^{2+}$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Sr^{2+}$ , $BF_3$ , $B(OH)_3$ , $AlH_3$ , $CO_2$ , $Si^{3+}$ , $Al^{3+}$ , $Sc^{3+}$ , $Ga^{3+}$ , $In^{3+}$ , $La^{3+}$ , $Cr^{3+}$ , $Fe^{3+}$ , $Co^{3+}$ , $Ti^{2+}$ , $AlMe_3$ , $RCO^+$	$CO_3^{2+}$ , $CH_2CO_2^-$ , $NH_3$ , $RNH_2$ , $N_2H_4$ , $H_2O$ , $OH^-$ , $ROH$ , $RO^-$ , $R_3O$ , $F^-$ , $Cl^-$ , $NO_3^+$ , $PO_4^{3-}$ , $SO_4^{2-}$ , $ClO_2^-$
Daerah batas ( <i>Borderline</i> )	$Fe^{2+}$ , $Ru^{2+}$ , $Os^{2+}$ , $Co^{2+}$ , $Rh^{3+}$ , $Ir^{3+}$ , $Ni^{2+}$ , $Cu^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $GaH_3$ , $R_3C$ , $C_6H^{3+}$ , $Sn^{2+}$ , $Pb^{2+}$ , $NO^+$ , $Sb^{3+}$ , $Bi^{3+}$ , $SO_2$	$N_2$ , $N_3$ , $NO_3^-$ , $C_5H_5N$ , $C_6H_3NH_3$ , $Br^-$
Lunak	$Cu^{2+}$ , $Ag^+$ , $Au^+$ , $Hg^+$ , $CH_3Hg^+$ , $Ti^+$ , $Pd^{2+}$ , $Pt^{2+}$ , $Cd^{2+}$ , $Hg^{2+}$ , $BH_3$ , $GaMe_3$ , $CaCl_3$ , $Gal_3$ , $InCl_3$ , $CH_3Br_2$ , $I_2$ , $Br^+$ , $I^+$ , atom-atom logam.	$CO$ , $CN^-$ , $RNC$ , $C_2H_4$ , $C_6H_6$ , $R_3P$ , $(RO)_3P$ , $R_3As$ , $R_2S$ , $RSH$ , $H^+$ , $I^-$ , $SCN^-$ , $S_2O^{3-}$

### 1.2.3 Logam

Logam yang dapat membentuk kompleks merupakan logam transisi, alkali, atau alkali tanah. Logam transisi dapat didefinisikan sebagai logam yang dapat membentuk satu atau lebih ion yang stabil dengan konfigurasi elektron di orbital d dan f yang belum terisi penuh. Keadaan elektron dalam kulit-kulit tersebut memungkinkan timbulnya perbedaan sifat kimia dan fisika antara senyawa-senyawa kompleks yang memiliki atom logam pusat yang sama (Kahn dan Martinez, 1998). Oleh karena ion pusat memiliki orbital-orbital d yang belum terisi penuh elektron, sehingga ion pusat tersebut bisa berfungsi sebagai akseptor pasangan elektron. Ciri tersebut menyebabkan beberapa sifat khas, meliputi warna yang unik, pembentukan senyawa paramagnetik, aktivitas katalitik, dan terutama memiliki kecenderungan besar untuk membentuk suatu senyawa kompleks (Hermawati et al., 2016).

**Logam Ni(II).** Nikel merupakan salah satu logam transisi deret pertama yang terletak pada periode empat dan golongan VIII B, memiliki nomor atom 28 dan massa atom 58,71 g/mol (Huheey dan Keithner, 1993). Nikel dalam keadaan nikel(II) lebih stabil daripada nikel(0), nikel(I), nikel(III) dan nikel(IV). Nikel(I) dan nikel(0) tidak stabil karena mudah teroksidasi, nikel(III) mudah tereduksi menjadi nikel(II) dan nikel(IV) jarang ditemukan (Cotton dan Wilkinson, 1988). Pembentukan senyawa kompleks dari logam nikel telah banyak ditemukan terutama terlibat dalam transmisi kode genetik dan juga terdapat dalam sistem enzim tertentu. Nikel banyak digunakan sebagai katalis dan pengompleks (Islam et al., 2015).

**Logam Mn(II).** Mangan adalah logam yang berwarna abu-abu keperakan, merupakan unsur pertama logam golongan VII B, dengan berat atom 54,94 g/mol, nomor atom 25, berat jenis 7,43 g/cm<sup>3</sup> (Hartini, 2012). Pada perairan dengan kondisi anaerob akibat dekomposisi bahan organik dengan konsentrasi yang tinggi, Mn<sup>4+</sup> pada senyawa mangan dioksida mengalami reduksi menjadi Mn<sup>2+</sup> yang bersifat larut. Mn<sup>2+</sup> berikatan dengan nitrat, sulfat, dan klorida dan larut dalam air (Muntu dan Mahawira, 2021). Mangan termasuk logam berat bersifat esensial yang berfungsi membangun struktur tulang yang sehat, metabolisme tulang dan membantu menciptakan enzim (Warsyidah et al., 2019).

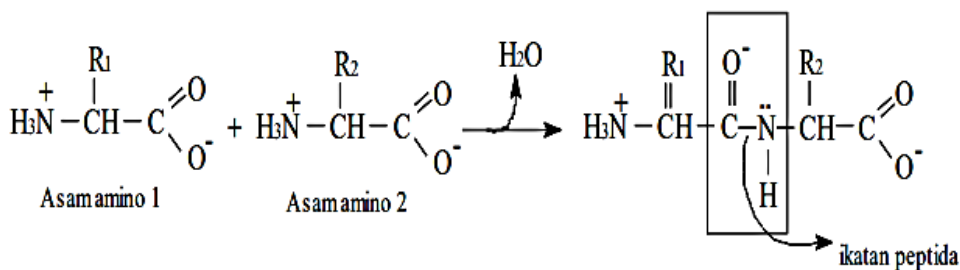
### 1.2.4 Asam Amino

**Sistein.** Sistein merupakan asam amino yang mengandung gugus sulfhidril atau tiol (-SH) yang cukup reaktif terutama pada proses dehidrogenasi (Poedjiadi dan Supriyanti, 2009). Sistein termasuk salah satu asam amino non esensial. Jenis asam amino ini dapat disintesis atau dihasilkan sendiri oleh tubuh kita. Di antara fungsi sistein adalah membantu menciptakan anti-oksidan dalam tubuh, sehingga dapat melawan radikal bebas dalam tubuh dan sistem kekebalan tubuh menjadi lebih kuat. (Wahyudiati, 2017).

**Serin.** Serin merupakan asam amino yang mempunyai gugus alkohol, diperoleh dari hasil hidrolisis gelatin yang terdapat pada sutera alam (Poedjiadi dan Supriyanti, 2009). Serin termasuk asam amino non esensial. Serin penting bagi metabolisme

karena terlibat dalam biosintesis senyawa-senyawa purin dan pirimidin, sistein, triptofan (pada bakteri), dan sejumlah besar metabolit lain. Sebagai penyusun enzim, serin sering berperan dalam fungsi katalisator enzim. Serin diketahui berada pada bagian aktif kimotripsin, tripsin, dan banyak enzim lainnya (Wahyudiati, 2017).

**Ikatan Peptida.** Asam amino yang satu dan asam amino lainnya dapat berikatan membentuk ikatan kovalen. Ikatan kovalen terbentuk antara gugus  $\alpha$ -karboksil dengan gugus  $\alpha$ -amino dari asam amino yang berbeda. Pada proses ini air dieliminasi dan residu asam amino yang terikat tetap setelah air tereliminasi. Ikatan yang terbentuk disebut ikatan peptida. Peptida adalah senyawa yang terbentuk dari sejumlah asam amino yaitu antara dua sampai ratusan asam amino (Azhar, 2016).



**Gambar 1.** Reaksi pembentukan dipeptida (Wahyudiati, 2017)

### 1.2.5 Ditiokarbamat

Ditiokarbamat ( $\text{NCS}_2^-$ ) merupakan suatu senyawa yang dihasilkan dari reaksi antara amonia dan karbon disulfida. Ditiokarbamat dapat berperan sebagai kelat monodentat dan bidentat (Hendrati et al., 2018). Ditiokarbamat merupakan senyawa yang terkenal dapat mengikat secara kuat dan selektif terhadap ion logam dengan membentuk senyawa kompleks organologam (Kane, 2016). Ditiokarbamat membentuk sejumlah besar kompleks dengan logam transisi dan memberikan kompleks netral. Ditiokarbamat merupakan ligan pengkelat yang berkoordinasi melalui kedua atom sulfurnya dan dalam bentuk kompleks, kebanyakan stabil pada suhu kamar maupun suhu yang agak tinggi (Singhal et al., 2002).

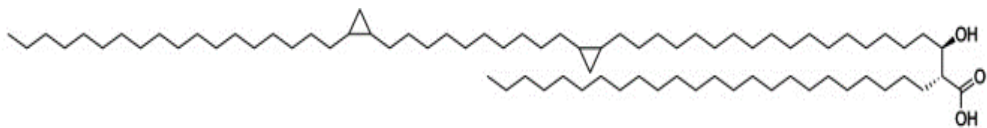
Aplikasi dari ligan ini sudah sangat luas, beberapa di antaranya yaitu penggunaannya di bidang industri karet, analisis kimia, kesehatan, pertanian dan industri kimia lainnya (Jamaluddin et al., 2014). Ligan ditiokarbamat serta homolognya banyak digunakan dalam bidang farmasi, medis serta biokimia (Duwila et al., 2023). Berbagai aplikasi lain yang menarik dari senyawa kompleks ditiokarbamat dan telah dilaporkan sifat detoksifikasi dan sifat farmakologisnya, seperti antibakteri dan antijamur (Kane, 2016).

### 1.2.6 Tuberkulosis

Penyakit TB merupakan penyakit kronis atau menahun yang telah lama dikenal oleh masyarakat luas. Penyakit TB biasa terdapat pada paru-paru, dan bisa juga pada

organ lain seperti kelenjar getah bening (*nodus lymphaticus*) (Aini et al., 2017). Penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* ini ditularkan melalui udara. Ketika penderita TB batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi, bakteri akan terbawa keluar dari paru-paru menuju udara. Bakteri ini akan berada di dalam gelembung cairan bernama *droplet nuclei*. Partikel kecil ini dapat bertahan di udara selama beberapa jam dan tidak dapat dilihat oleh mata karena memiliki diameter sebesar 1-5  $\mu\text{m}$  (CDC, 2016). Tuberkulosis dapat menyerang siapa saja, terutama usia produktif/masih aktif bekerja dan anak-anak. Sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia produktif (15-50 tahun) (Aini et al., 2017).

Penyebab keganasan dari bakteri ini ialah karena struktur dinding selnya memberikan barrier berupa kedekatan yang sangat kuat terhadap komponen berbahaya dan obat (Alderwick, 2007). Penyusun utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* adalah asam mikolat yang merupakan asam lemak berantai panjang yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan peptidoglikan oleh jembatan fosfodiester (PDPI, 2006). Asam mikolat adalah penentu utama permeabilitas dinding sel mikobakteria karena sifat hidrofobiknya yang kuat. Asam mikolat membentuk lapisan lipid di sekeliling organisme. Lapisan ini mempengaruhi sifat permeabilitas permukaan sel. Asam mikolat mampu melindungi bakteri dari serangan protein kationik, lisozim dan radikal oksigen di dalam granul fagositik (Alderwick et al., 2007).



**Gambar 2.** Struktur asam mikolat (Holzheimer et al., 2021)

Pengobatan TB yang sering dikonsumsi oleh masyarakat mengandung senyawa isoniazid (Purwanti et al., 2013). Seiring berjalannya waktu penggunaan isoniazid mengalami sifat yang resisten (Kartina, 2013). Tercatat pada tahun 2009 hingga 2014 terdapat 4.578 kasus penderita telah menunjukkan resistensi terhadap obat lini pertama ini (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015). Dalam rangka mengatasi penyakit tuberkulosis, telah banyak dilakukan sintesis senyawa yang bertujuan untuk memperoleh obat dengan aktivitas yang lebih tinggi dan toksisitas yang lebih rendah (Prabhananda, 2007). Menurut Jufri et al. (2014), senyawa kompleks ditiokarbamat efektif digunakan sebagai antituberkulosis. Kemampuan suatu senyawa untuk digunakan sebagai antituberkulosis bergantung pada kemampuan mengubah struktur penyusun asam mikolat pada dinding sel bakteri. Pada struktur asam mikolat, logam dapat membentuk cincin dengan atom O gugus hidroksil dan atom O gugus karbonil. Ligan ditiokarbamat digunakan sebagai mobilisator logam untuk membentuk ikatan dengan asam mikolat pada bakteri. Setelah mengubah struktur dari asam mikolat, maka daya tahan bakteri akan semakin menurun.

### 1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mensintesis senyawa kompleks ion logam Mn(II) dan Ni(II) dengan ligan sisteiniserinditiokarbamat. Kemudian senyawa kompleks hasil sintesis akan dikarakterisasi dan diuji potensinya sebagai antibakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Adapun manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi senyawa kompleks dari sintesis logam Mn(II) dan Ni(II) dengan ligan sisteiniserinditiokarbamat sebagai antituberkulosis dan dapat menjadi bahan rujukan atau bahan referensi untuk peneliti selanjutnya dalam bidang ini.