

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB), suatu penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* adalah salah satu dari penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2014, ada 9 juta kasus TB baru dan 1,5 juta orang meninggal dunia karena penyakit ini. Masih banyaknya kasus TB di dunia pada saat ini disebabkan oleh adanya strain *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resisten terhadap obat lini pertama dan lini kedua TB yaitu isoniazid (INH), dan rifampisin (RMP). Oleh karena itu, saat ini sangat dibutuhkan adanya obat baru dengan struktur unik dan berbeda, dan dengan mekanisme aksi yang kemungkinan berbeda dari obat-obat yang telah resisten, yang dapat secara efektif mengatasi tingginya angka resistensi TB. INH adalah antibiotik yang paling sering digunakan dalam treatment tuberkulosis (Hearn *et al.*, 2003). INH sendiri tidak bersifat toksik pada sel bakteri, tetapi dia berfungsi sebagai prodrug yang diaktivasi oleh enzim katalase-peroksidase bakteri yaitu *KatG*. Senyawa INH yang telah diaktivasi oleh *KatG* dapat menghambat sintesis lipid dari dinding sel bakteri dan asam nukleat (Timmins, 2004), dan juga mempengaruhi metabolisme sistem respirasi bakteri (Timmins, 2006). Adanya mutasi pada *KatG* dapat menyebabkan keresistenan pada INH (Zhang *et al.*, 1992).

Senyawa turunan INH telah terbukti memiliki aktivitas anti-bakteri yang baik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Parumasivam *et al.* pada tahun 2013, senyawa turunan INH, 1-isonikotinoil-2-heksadekanoil

hidrazin (INH-C16) berhasil disintesis dan menunjukkan aktivitas anti-TB yang lebih baik jika dibandingkan dengan INH. Secara garis besar, sintesis senyawa INH-C16 tersebut dilakukan dengan mereaksikan diklorometana dan 4-dimetilaminopiridin dengan heksadekanoilklorida dan INH, campuran kemudian diaduk selama 6-8 jam, selanjutnya produk hasil reaksi dimurnikan menggunakan kromatografi kolom. Metode lain juga digunakan dalam sintesis senyawa turunan INH, yaitu *N*-(piridin-3-karbonil)-hidrazida yang dilakukan oleh Babbar *et al.* pada tahun 2013. Secara garis besar sintesis dilakukan dengan cara mereaksikan INH yang disuspensikan didalam kloroform yang ditetesi dengan campuran nikotinoil klorida dengan kloroform. Campuran diaduk selama 25 jam dengan suhu 10-15⁰C. Produk hasil sintesis kemudian dimurnikan menggunakan kromatografi kolom. Kemurnian senyawa juga dibuktikan dengan adanya noda tunggal pada plat kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan sistem eluen kloroform : metanol dengan perbandingan 7:3.

Pada penelitian ini akan disintesis dua senyawa turunan INH yaitu *N*'-benzoilisonikotinohidrazida dan *N*'-(3,4-diklorobenzoil)isonikotinohidrazida yang akan disintesis dengan cara mereaksikan INH dengan benzoil klorida dan 3,4-diklorobenzoil klorida. Pada keduanya terjadi reaksi substitusi asil nukleofilik, yaitu terjadi pemutusan ikatan rangkap pada benzoil klorida dan 3,4-diklorobenzoil klorida karena adanya penyerangan oleh gugus nukleofil INH yang diikuti oleh eliminasi ion klorida dan terbentuklah produk tersubstitusi. Selain mensintesis kedua senyawa tersebut, pada penelitian ini, juga akan diamati adanya pengaruh gugus kloro (-Cl) pada posisi 3 dan 4 dari benzoil klorida terhadap sintesis kedua senyawa tersebut.

Gugus kloro memiliki sifat keelektronegatifan yang besar, sehingga ia akan menarik elektron dari cincin benzen secara induktif, tetapi selain itu gugus kloro juga memiliki pasangan elektron sunyi sehingga dia juga dapat mendonorkan elektron kepada cincin benzen secara resonansi. Efek induksi dari gugus kloro lebih kuat dibandingkan dengan efek resonansinya sehingga gugus kloro termasuk golongan deaktivator pada reaksi substitusi elektrofilik aromatik (McMurry, 2008). Efek penarikan elektron oleh gugus kloro secara induksi ini meningkat seiring dengan peningkatan jumlah gugus kloro pada suatu cincin benzen, sehingga menyebabkan cincin benzen menjadi bermuatan parsial positif. Pada benzoil klorida yang digunakan sebagai bahan dasar, sudah terdapat atom C karbonil yang bermuatan positif karena adanya penarikan elektron oleh atom O yang lebih elektronegatif. Hal ini dapat menyebabkan polarisasi gugus karbonil dan menyebabkan atom C pada gugus karbonil semakin bersifat parsial positif, sehingga akan lebih mudah diserang oleh nukleofil. Dari data hasil sintesis yang didapat, dapat diketahui pengaruh adanya gugus -Cl pada posisi 3 dan 4 pada sintesis kedua senyawa turunan INH tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Dapatkah *N*'-benzoilisonikotinohidrazida disintesis dengan cara mereaksikan INH dengan benzoil klorida?
2. Dapatkah *N*'-(3,4-diklorobenzoil)isonikotinohidrazida disintesis dengan cara mereaksikan INH dengan 3,4-diklorobenzoil klorida?

3. Bagaimana pengaruh adanya gugus kloro pada posisi 3 dan 4 pada cincin benzena dari benzoil klorida terhadap waktu sintesis senyawa N^7 -(3,4-diklorobenzoil)isonikotinohidrazida bila dibandingkan dengan sintesis senyawa N^7 -benzoilisonikotinohidrazida?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mendapatkan senyawa baru turunan INH yaitu N^7 -benzoilisonikotinohidrazida yang disintesis dengan cara mereaksikan INH dengan benzoil klorida
2. Untuk mendapatkan senyawa baru turunan INH yaitu N^7 -(3,4-diklorobenzoil)isonikotinohidrazida yang disintesis dengan cara mereaksikan INH dengan 3,4-diklorobenzoil klorida
3. Untuk mengetahui pengaruh adanya gugus kloro pada posisi 3 dan 4 pada cincin benzena dari benzoil klorida terhadap sintesis senyawa N^7 -(3,4-diklorobenzoil)isonikotinohidrazida bila dibandingkan dengan sintesis senyawa N^7 -benzoilisonikotinohidrazida.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat melakukan sintesis dua senyawa turunan INH yang dapat digunakan sebagai pengembangan obat anti-bakteri masa depan, dan dapat memberikan informasi yang bermakna mengenai adanya pengaruh gugus kloro pada posisi 3 dan 4 pada cincin benzena dari benzoil klorida terhadap sintesis kedua senyawa turunan INH tersebut.