

# PENGARUH pH PADA SINTESIS IMINA TURUNAN 7-ACA (7- AMINOSEFALOSPORONAT ASAM) DENGAN VANILLIN (4-HIDROKSI-3- METOKSIBENZALDEHID) MELALUI REAKSI ADISI ELIMINASI

M. Kuswandi<sup>1</sup>, Broto Santoso<sup>2\*</sup>, Rizki Apriyani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl A Yani Tromol Pos I,  
Pabelan Kartasura

\*Email: Broto.Santoso@ums.ac.id

## Abstrak

Modifikasi struktur merupakan teknik umum yang digunakan untuk memperoleh senyawa baru yang lebih poten. Banyak senyawa alam dan turunannya yang telah diteliti untuk mendapatkan aktivitas antibakteri yang lebih baik. Sintesis senyawa baru telah dilakukan melalui reaksi adisi-eliminasi antara 7-ACA dan vanilin. Pengaruh pH kondisi lingkungan pada reaksi dikerjakan pada pH 3, 5 dan 9. Larutan 7-ACA dan vanilin dalam DMSO dengan variasi pH dicampur dan diaduk pada suhu 50°C selama 24 jam. Hasil yang dievaluasi dan diuji menggunakan metode KLT, spektrometer IR, alat uji titik lebur dan metode sumuran aktivitas antibakteri. Produk dihasilkan optimal pada pH 5 dan menunjukkan zona hambat radikal terbesar untuk aktivitas antibakteri. Teknik lanjutan diperlukan untuk mendapatkan produk yang lebih murni.

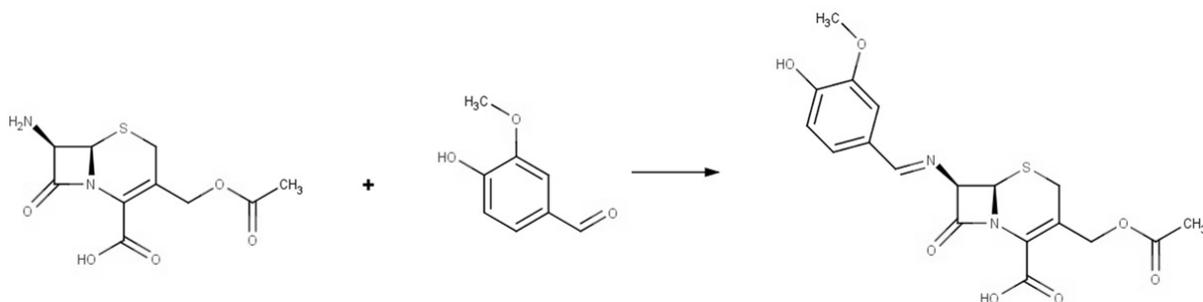
**Kata Kunci:** 7-ACA, vanilin, pH, reaksi adisi-eliminasi

## I. PENDAHULUAN

Kelompok antibiotik sefalosporin merupakan antibiotik yang banyak diresepkan untuk semua kasus infeksi dirumah sakit (Dancer, 2001). Mereka melaporkan bahwa munculnya resistensi bakteri melalui *penicillin-binding proteins* (PBPs) (Livermore, 1987). Senyawa 7-ACA merupakan molekul inti sefalosporin yang berperan penting dalam aktivitas antibakteri (Gaurav *et al.*, 2012). Salah satu tanaman yang menunjukkan potensi aktivitas antimikroba yaitu vanillin yang telah banyak digunakan sebagai pengawet makanan alami (Sun *et al.*, 2013).

Sintesis obat merupakan modifikasi senyawa atau penggabungan beberapa molekul menjadi suatu molekul. Modifikasi senyawa ini dimaksudkan untuk meningkatkan efek farmakologi serta menurunkan reaksi alergi (Siddhart *et al.*, 2005). Reaksi yang  
*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development  
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

digunakan dalam sintesis ini adalah reaksi adisi eliminasi yang dilakukan pada 2 tahap. Amina (7-ACA) bertindak sebagai nukleofil dalam reaksi adisi eliminasi dengan karbonil (vanilline) (Fessenden and Fessenden, 1982). Mekanisme reaksi antara 7-ACA dan vanillin dapat dilihat pada Gambar 1. Diharapkan, sintesis antara 7-ACA dengan suatu aldehid dalam hal ini vanillin dapat diketahui pH optimalnya sehingga didapatkan senyawa dengan zona hambat yang luas.



**Gambar 1.** Ajuan reaksi utama antara 7-ACA dan vanillin.

## II. METODE PENELITIAN

### A. Bahan

Beberapa bahan dan alat yang digunakan adalah test tube (Pyrex), Iwaki Ecan HPS-2002 magnetic stirrer, lampu UV 254 nm (sebagai detector KLT), Electrothermal IA9100 (melting point tester), spektrometer IR PRESTIGE-21 Shimadzu, 7-ACA (Sigma Aldrich), vanillin (Merck), DMSO (Merck), HCl 2N (Merck), NaOH 1N (Merck), asetonitril (Merck), n-heksan (Merck) dan *S. aureus* ATCC 259213 (Universitas Sebelas Maret).

### B. Metodologi

Penelitian dilakukan berdasarkan metode Bosignore *et al.* (1998), dengan cara 7-ACA dan vanillin dilarutkan dengan DMSO. Sejumlah HCl 2N ditambahkan untuk mendapatkan pH 3 dan NaOH 1N untuk pH 9. Campuran diaduk pada suhu 50°C selama 24 jam. Diukur persentase rendemen, uji titik lebur, uji KLT dengan fase gerak asetonitril-heksana (7:3), deteksi struktur dengan spektra IR (KBr *pellet*) dan uji aktivitas anti bakteri dilakukan dengan metode sumuran menggunakan bakteri *S. aureus*.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

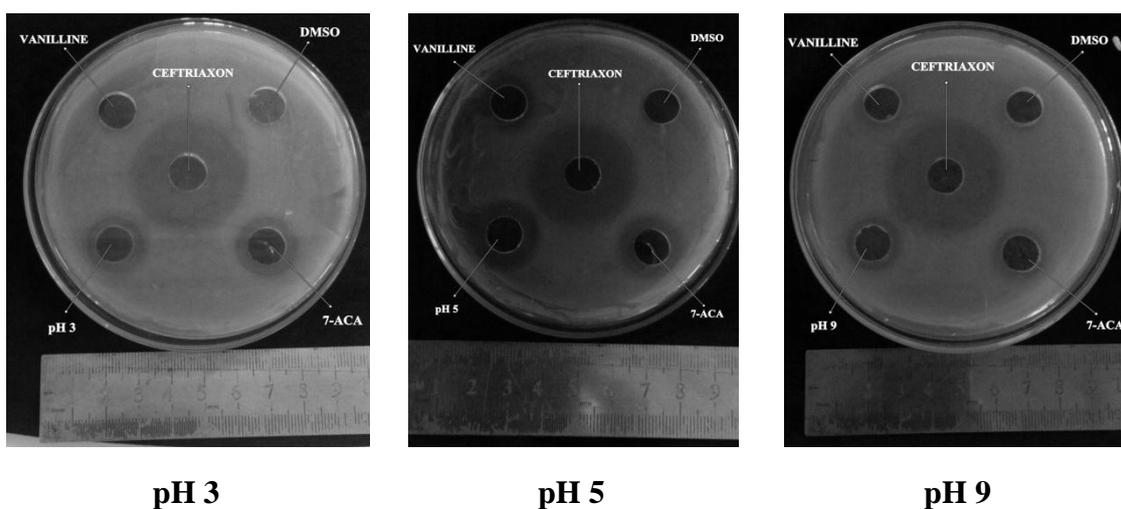
Hasil sintesis dan rendemen terlihat pada Gambar 2 dan Tabel 1. Perbedaan kondisi pH memberikan perbedaan warna rendemen. Warna dari produk hasil sintesis yaitu putih (pH 3), coklat (pH 5), dan kuning (pH 9). Persen rendemen dengan berbagai kondisi diasumsi kan reaksi berhasil dan berat molekul dari hasil sintesis yaitu 406,41 g/mol. Hasil sintesis pada pH 3 dan pH 9 menunjukkan rendemen lebih dari 100%, hal ini mungkin dikarenakan hasil sintesis belum dimurnikan. Pada percobaan ini tidak dilakukan pemurnian lanjutan hingga diperoleh senyawa murni.

Kromatogram dari produk berbagai perbedaan kondisi menunjukkan perbedaan *Rf* dibandingkan dengan *starting material*. Elusi produk hasil sintesis pada pH 3 dan pH 5 menunjukkan adanya komponen baru dengan spot tunggal, tetapi pada pH 9 memberikan *Rf* yang sama dengan 7-ACA. Namun, kromatogram pada Kromatografi Lapis Tipis (KLT) tidak memberikan elusi yang baik karena spot melebar. Pada percobaan belum menemukan fase gerak yang optimal.

**Tabel 1.** Produk sintesis pada 3 kondisi pH dilihat secara kimia dan aktivitas antibakteri

kondisi	warna	Rendemen (%)	melting point (°C)	<i>Rf</i>	zona hambat (mm)
pH 3	White	100,000*	178,6-210,0	0,825	7
pH 5	Brown	42,948	179,4-208,0	0,800	13
pH 9	Yellow	100,000*	181,9-214,3	0,750	5,5

\*crude



**Gambar 2.** Hasil uji antibakteri dengan *Staphylococcus aureus* pada variasi pH.

Nilai uji titik lebur suatu produk pada suhu yang berbeda memiliki nilai spesifik dari *starting material* (Tabel 1), menurut teori, titik lebur vanillin dan 7-ACA adalah 81-83°C dan 300°C. Dari ketiga kondisi, dengan suhu awal yang sama didapatkan rentang terkecil yaitu pH 5. Pada kondisi tersebut produk hasil sintesis juga memberikan zona hambat terbesar. Zona hambat produk ini lebih kecil dari ceftriaxon, namun masih lebih besar dari *starting material* yang digunakan.

Data spektrum IR pada berbagai pH menunjukkan bahwa tidak terlihat puncak amina primer. Dengan demikian, dimungkinkan reaksi telah berhasil dan senyawa target telah terbentuk. Spektra IR produk memberikan bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ ) puncak sebagai berikut: 3600-3400 (-OH), 3116.97 (-N-H), 2924.09 (-C-H), 2800.64 (R-CO-OH), 2684.91 (-S-H), 2623,19 (-C-H), 2522.89 (-C-H), 2476.60 (-C-H), 2368.59 (R-CO-O-R), 1805.37 (C=O), 1735.93 (R-CO-O-R), 1627.92 (R-CO-N), 1512.19 (-C=N-), 1381.03 (-C-N-), 1334.74 (-C-N-C-), 1234.44 (-C-O-C); 1126.43 (H-C-O-) and 1026.13 (H-C-O-).

#### IV. KESIMPULAN

Hasil penelitian memberikan suatu senyawa baru yaitu, 3-[(asetiloksi)metil]-7-[(E)-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metilidene]amino]-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilat. Kondisi optimal dari reaksi yang memberikan aktivitas antibakteri tertinggi yaitu produk pada pH 5.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Basoglu, S., Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. and Demirbas, N., 2013, Design, Synthesis and Biological Activities of Some 7-Amino Cephalosporanic Acid Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*
- Bonsignore, L., Cottiglia, F., Elkhaili, H., Jehl, F., Lavagna, S. M., Loy, G., Manna, F., Monteil, H., Pompei, D. and Secci, D., 1998, Synthesis and Antimicrobial Activity of Coumarin 7-Substituted Cephalosporins and Sulfones, *Il Farmaco*, 53 (6): 425-450
- Dancer, S. J., 2001, The Problem with Cephalosporins, *J. Antimicrob. Chemother.*, 48 (4): 463-478
- Fessenden, R. J. and Fessenden, J. S., 1982, *Kimia Organik Edisi Ketiga Jilid 2*, Jakarta: Erlangga

- Gaurav, K., Karmakar, S., Kundu, K. and Kundu, S., 2012, Design, Development and Synthesis of Novel Cephalosporin Group of Antibiotics, Antibiotic Resistant Bacteria - A Continuous Challenge in the New Millennium, Dr. Marina Pana (Ed.), ISBN: 978-953-51-0472-8, InTech
- Levermore, D. M., 1987, Mechanisms of Resistance to Cephalosporin Antibiotics, *Drugs*, 34(2): 64-88
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., dan Vyvyan, J. A., 2008, Introduction to Spectroscopy, 4<sup>th</sup> Edition, Brooks Cole
- Sun, J., Yin, Y., Sheng, G., Yang, Z. and Zhu, H., 2013, Synthesis, Molecular Modeling and Structural Characterization of Vanillin Derivates as Antimicrobial Agents, *Journal of Molecular Structure*, 1039: 214-218