

TEORI FUNGSI KERAPATAN MEKANISME REAKSI ASAM 7-AMINOSEFALOSPORIN DENGAN VANILLIN (4-HIDROKSI-3-METOKSIBENZALDEHID)

Broto Santoso^{1*}, M. Kuswandi², Sri Widyaningrum¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl A. Yani Tromol Pos I Pabelan Kartasura

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta

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

Abstrak

Komponen alami vanilin dan juga komponen sintetik 7-ACA, suatu turunan sefalosporin, memiliki aktivitas antibakteri. Komponen baru dapat disintesis dari vanilin dengan 7-ACA menggunakan Teori Fungsi Kerapatan (TFK). Semua profil molekul disiapkan menggunakan Marvin Sketch dan Marvin Space untuk memperoleh molekul 3D yang selanjutnya dikonversi menjadi *input file* untuk Gaussian menggunakan GaussView. Kalkulasi dilakukan menggunakan Gaussian09: DFT, menggunakan algoritma B3LYP dan BH&HLYP. Hasil energi aktivasi menunjukkan bahwa untuk B3LYP dan BH&BLYP pada suhu 25, 50 dan 75 °C berturut-turut adalah 0,4262775; 3,239867; 3,056082 dan -0,2074145; -0,640622; -1,0685785 kJ/mol. Reaksi dapat terjadi dikarenakan energi produk lebih rendah dari pada energi reaktan. Alasan ini dapat dibuktikan oleh nilai energi pada BH&HLYP dan B3LYP.

Kata Kunci: 7-ACA, vanilin, Teori Fungsi Kerapatan (TFK), pemodelan komputasi

I. PENDAHULUAN

Saat ini penggunaan antibiotik yang irrasional secara berlebihan menyebabkan resistensi bakteri. Hal ini bertolak belakang dengan penemuan antibiotik baru. (Basoglu *et al.*, 2013). Produk baru dapat disintesis dengan mereaksikan antibiotik yang sudah ada seperti asam 7-aminosefalosporin dengan bahan alam seperti vanillin. Antibiotik baru yang diharapkan memiliki toksisitas rendah, aksi penghambatan yang efektif dan resistensi bakteri dapat berkurang.

Gentili *et al.* (1999) menyebutkan bahwa turunan 7-ACA dapat disubstitusi pada bagian C-7 dengan 2-(arilmetiloksiimino)propionil. Produk dari sintesis tersebut telah diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus*. Hasilnya menunjukkan produk baru memiliki nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) lebih dari 128 mg/mL. Sintesis turunan 7-ACA pada C-7 dapat digantikan dengan vanillin. Fitzgerald

*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

et al. (2004) melaporkan bahwa penambahan vanillin pada konsentrasi 40 mmol/L dapat menghambat *E. coli* dan *L. innocua* dalam suspensi sel. Prediksi keberhasilan sintesis antara 7-ACA dengan vanillin menggunakan Teori Fungsi Kerapatan dengan algoritma B3LYP dan BH&HLYP pada suhu 25, 50, and 75°C.

Penelitian Jee and Tao (2005) menyatakan bahwa radikal nitrat secara signifikan berkontribusi pada proses oksidasi dimetil sulfida dalam troposfer. Prediksi ditunjukkan menggunakan Teori Fungsi Kerapatan dengan algoritma B3LYP basis set 6-31+G(d). Keadaan transisi antara reaksi dimetil sulfida dengan nitrat dioptimasi dengan algoritma diatas dan pada suhu yang berbeda. Energi yang diperoleh pada reaktan, keadaan transisi dan produk akhir memiliki nilai energi aktivasi negatif dan reaksi ini tergantung pada suhu rendah.

II. METODE PENELITIAN

Reaksi sintesis ini membutuhkan bahan perangkat lunak seperti Marvin Sketch, Marvin Space, dan Gaussian09. Komputasi yang telah dilakukan menggunakan komputer dengan Intel-i7 Quadcore Processor 3.4 GHz RAM 8GB. Proses persiapan molekul dilakukan di Marvin Sketch kemudian molekul disimpan dalam Marvin Space untuk mendapatkan struktur 3D. Semua molekul dimasukkan dalam GaussView untuk perhitungan Gaussian 09. Struktur dapat dikalkulasi menggunakan algoritma B3LYP dan BH&HLYP dengan basis set 6-31+G(d,p). Data yang diperoleh dihitung nilai ΔG , ΔH , ΔG_r and ΔH_r dalam kJ/mol. Hasil yang didapatkan juga dikalikan dengan konstanta HF pada setiap molekul untuk mendapatkan struktur 3D yang sudah dioptimasi dan dapat diketahui reaksi berjalan spontan atau tidak.

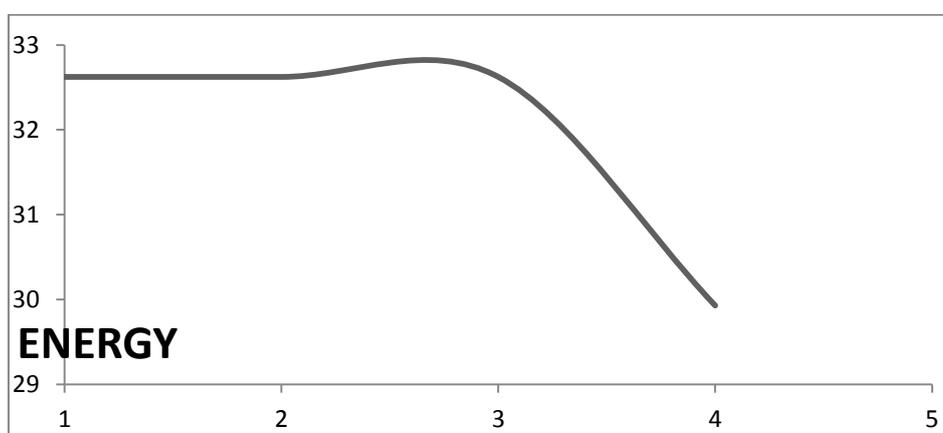
III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Perhitungan dapat ditunjukkan pada molekul reaktan, keadaan transisi, dan produk pada temperatur 25, 50, dan 75 °C dan pada algoritma B3LYP dan BH&HLYP (Tabel 1). Hasil pada BH&HLYP dan B3LYP menunjukkan bahwa semakin tinggi suhu reaksi maka membutuhkan energi aktivasi yang paling rendah. Energi aktivasi merupakan energi terendah yang dibutuhkan reaksi untuk memperoleh produk. Jika nilai energi aktivasi dalam reaksi kecil dan negatif maka reaksi berjalan secara spontan. Data Algoritma BH&HLYP menunjukkan hasil reaksi berjalan secara spontan. Perhitungan

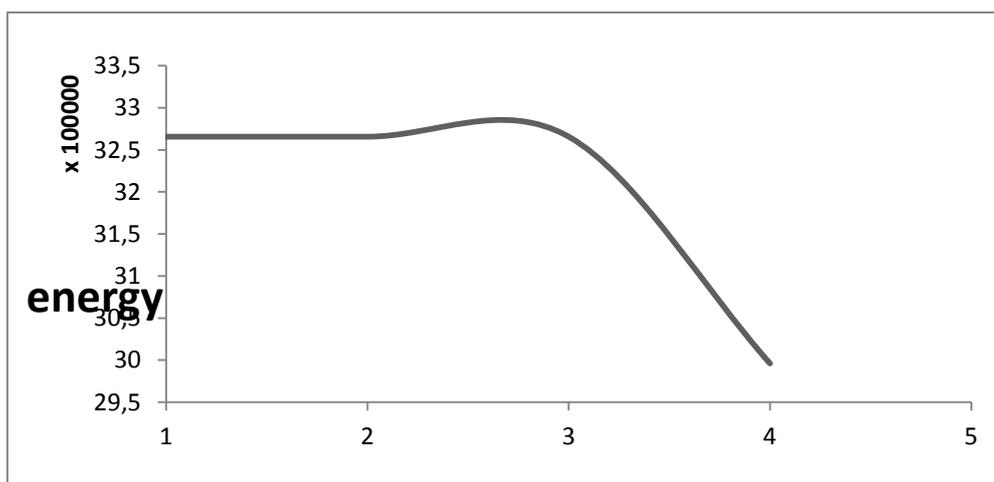
*Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development
Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

algoritma B3LYP memperoleh nilai energi aktivasi positif. Dapat diartikan bahwa pada keadaan standar, reaksi dapat berjalan namun tidak secara spontan. Reaksi tersebut membutuhkan energi tambahan dari luar untuk memperoleh produk.

Suhu dapat mempengaruhi reaksi karena dapat meningkatkan kecepatan kinetika reaksi untuk partikel bertumbukan. Hal tersebut juga dapat mengetahui energi yang dibutuhkan untuk dapat meningkatkan kecepatan laju reaksi. Berdasarkan Gambar 1 dan 2, energi optimasi yang dikalikan dengan konstanta HF pada setiap molekul, konformasi 3D optimal setiap struktur molekul dibandingkan dengan grafik ideal (Fessenden and Fessenden, 1982).



Gambar 1. Energi optimasi dari reaktan (1, 2), *transition states* (3) dan produk (4) menggunakan algoritma BH&HLYP.



Gambar 2. Energi optimasi dari reaktan (1, 2), *transition states* (3) dan produk (4) menggunakan algoritma B3LYP.

Tabel 1. Hasil perhitungan untuk reaktan, *transition states* dan produk dari reaksi.

Suhu (°C)	BH&HLYP (kJ/mol)				B3LYP (kJ/mol)			
	ΔG	ΔH	ΔGr	ΔHr	ΔG	ΔH	ΔGr	ΔHr
25	-0.207414	4.9070595	200557.8387	200544.874	3.426277	5.629072	200656.9776	200639.982
50	-0.64062	4.920187	200558.9546	200544.186	3.239867	5.639574	200658.4426	200639.058
75	-1.06857	4.9333145	200249.3031	-200543.456	3.056082	5.650076	200659.9812	200638.092

Reaksi ini memiliki nilai energi aktivasi rendah dan negatif ketika dihitung menggunakan algoritma BH&HLYP. Reaksi addisi-eliminasi dapat berjalan menggunakan kedua algoritma tersebut berdasarkan nilai energi yang dioptimasi pada setiap molekul dan hasil negatif pada energi aktivasi. Pemaparan tersebut dapat disimpulkan bahwa reaksi tersebut berjalan secara spontan untuk membentuk produk. Penelitian ini serupa dengan penelitian Jee and Tao (2005) yang menggunakan Algoritma B3LYP dengan basis set 6-31+G(d) pada suhu yang berbeda. Reaksi antara dimetil sulfida dengan nitrat menghasilkan molekul transisi yang dioptimasi dengan parameter diatas. Energi yang diperoleh pada reaktan, keadaan transisi dan produk akhir memiliki nilai energi aktivasi negatif dan reaksi ini tergantung pada suhu rendah.

IV. KESIMPULAN

Reaksi diprediksi pada kedua algoritma yaitu BH&HLYP dan B3LYP memiliki energi aktivasi yang rendah. Reaksi spontan terjadi pada algoritma BH&HLYP, tetapi kondisi pada reaksi ini perlu dikaji ulang misalnya keasaman yang dapat mempengaruhi laju kecepatan reaksi.

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*
- Fitzgerald, D. J., Stratford, M., Gasson, M. J., Ueckert, J., Bos, A. and Narbad, A., 2004, Mode of Antimicrobial Action of Vanillin against *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* and *Listeria innocua*, *J. Applied Microbiology*, 97: 104–113
- Fessenden, R. J. and Fessenden, J. S., 1982, *Kimia Organik Edisi3 Jilid 2*, Jakarta: Erlangga
- Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development Tantangan Terkini Perkembangan Obat dan Aplikasi Klinis*

- Gentili, D., Macchia, M., Menchini, E., Nencetti, S., Orlandini, E., Rossello, A., Broccali, G. and Limonta, D., 1999, Synthesis and Antimicrobial Properties of Cephalosporin Derivates Substituted on the C (7) Nitrogen with Arylmethoxyimino or Arylmethoxyimino Alkanoyl Groups, *Il Farmaco*. 54(4): 224-231
- Jee, J. and Tao, F. M., 2005, Reaction Mechanism and Kinetics for the Oxidation of Dimethyl Sulfide by Nitrate Radical, *Chemical Physics Letters*, 420(4): 336-339