



SINTESIS SENYAWA ANTIMIKROBA DIHIDROPIRIMIDINON MELALUI REAKSI SIKLOKONDENSASI *BIGINELLI* MENGGUNAKAN KATALIS ZEOLIT ALAM

Nurizq Mauli Septiani*), Supartono, Kusoro Siadi

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang

Gedung D6 Kampus Sekaran Gunungpati Telp. (024)8508112 Semarang 50229

Info Artikel

Sejarah Artikel:
Diterima Agustus 2014
Disetujui September 2014
Dipublikasikan November 2014

Kata kunci:
dihidropirimidinon
siklokondensasi
katalis
zeolit alam

Abstrak

Telah dilakukan penelitian sintesis senyawa antimikroba dihidropirimidinon melalui reaksi siklokondensasi *Biginelli* menggunakan katalis zeolit alam. Tujuan dalam penelitian ini untuk mengetahui karakteristik zeolit sebagai katalis dalam pembuatan senyawa dihidropirimidinon melalui reaksi siklokondensasi *Biginelli*, pengaruh suhu reaksi optimum dalam pembuatan senyawa dihidropirimidinon, karakteristik senyawa dihidropirimidinon dan aktivitas antibakteri pada bakteri gram positif dan gram negatif. Aktivasi zeolit dengan perlakuan HF, HCl, dan NH_4Cl . Identifikasi jenis mineral zeolit menggunakan alat XRD, sedangkan uji luas permukaan zeolit menggunakan metode BET. Sintesis senyawa antimikroba dihidropirimidinon, dilakukan pada suhu 40, 50, dan 60°C. Identifikasi senyawa dihidropirimidinon dengan uji titik leleh, uji FT-IR dan uji GC-MS. Hasil penelitian menunjukkan sintesis yang dilakukan pada suhu 40°C menghasilkan rendemen terbanyak dengan persentase sebesar 41,24%. Pengujian aktivitas antimikroba dilakukan pada bakteri *Bacillus Cereus* dan *Escherichia Coli* dengan metode cakram dan konsentrasi masing-masing zat sebesar 10, 25, 50 dan 100 $\mu\text{g/mL}$, wipol sebagai kontrol positif dan aquades sebagai kontrol negatif.

Abstract

Research about synthesis of dihidropirimidinon antimicrobial compounds through reaction of siklokondensasi *Biginelli* using natural zeolit catalyst. The goal of this research is to know of the zeolite as catalyst in term of making dihidropirimidinon compounds by reaction *Biginelli* siklokondensasi, influence of optimum temperature reaction, and characteristic of dihidropirimidinon compounds and antibacterial activity which is tested on gram positive and negative bacteria. Activation zeolit using HF, HCl, and NH_4Cl . Identification kind of mineral of the zeolite done using tools XRD, while the test is conducted using zeolite surface area BET method. Synthesis of dihidropirimidinon antimicrobial compounds, carried on the temperature 40, 50, and 60°C. Identification of dihidropirimidinon compounds done with melting point test, FT-IR test and GC-MS test. The research showed that the synthesis is carried out at a temperature 40°C produce rendemen highest by the percentage of 41.24%. Antimicrobial activity of testing performed on *Bacillus Cereus* and *Escherichia Coli* vacteria with the of 10, 25, 50, and 100 $\mu\text{g/mL}$, wipol as positive control and a negative control as aquades.

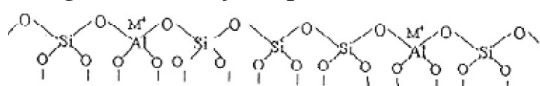
Pendahuluan

Penyakit infeksi masih menjadi penyakit yang umum diderita oleh masyarakat Indonesia. Selama ini, senyawa antimikroba diproduksi oleh berbagai mikroorganisme, binatang dan tumbuhan, hanya sebagian kecil saja yang diproduksi melalui sintesis organik. Pemakaian antimikroba yang tidak teratur telah terbukti menyumbang peran cukup besar terhadap timbulnya resistensi, hal ini menyebabkan banyak antimikroba yang sering digunakan tidak lagi efektif bahkan peningkatan dosis terapi juga tidak cukup memadai untuk mengatasi penyakit infeksi.

Senyawa dihidropirimidinon merupakan hasil reaksi siklokondensasi *Biginelli* dari aldehid, etil asetoasetat, dan urea atau tiourea yang memiliki aktivitas biologis baik sebagai antimikroba maupun pengobatan seperti aktivitas antivirus, antibakteri, antitumor, antihiper-tensi, antikanker, dan antiperadangan.

Banyak cara dilakukan untuk pembuatan senyawa dihidropirimidinon, namun kondisi optimum pembuatan senyawa ini belum diketahui dengan pasti. Pengembangan melalui variasi katalis juga telah dilakukan, penggunaan katalis yang tidak sesuai, juga akan mencemari lingkungan. Hal ini mendorong untuk dikembangkannya pembuatan senyawa dihidropirimi-dinon dengan katalis zeolit alam yang diharapkan lebih ramah lingkungan.

Alternatif katalis yang dapat digunakan adalah katalis heterogen berupa zeolit alam yang memiliki sifat berupa kemampuan untuk meningkatkan selektivitas dan aktivitas, proses yang lebih bersih, serta mudah dipisahkan setelah produk terbentuk. Struktur kerangka zeolit dibangun oleh tetrahedral $(\text{SiO}_4)^4-$ dan tetrahedral $(\text{AlO}_4)^5-$ yang terikat melalui jembatan atom-atom oksigen sedemikian rupa membentuk kerangka tiga dimensi terbuka yang mengandung rongga berisi ion logam alkali atau alkali tanah (Yuanita; 2010). Gambar struktur kerangka zeolit disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur kerangka zeolit (Yuanita; 2010)

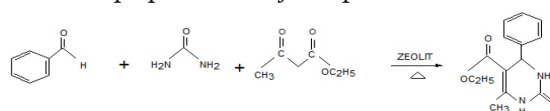
Zeolit memiliki tiga komponen yaitu kation yang dapat dipertukarkan, kerangka aluminosilikat dan air. Air yang terkandung dalam pori tersebut dapat dilepas dengan pemanasan pada temperatur 300°C sampai dengan 400°C. Jumlah air yang terkandung dalam zeolit

sesuai dengan banyaknya pori atau volume pori (Hamdan; 1992).

Zeolit alam memiliki kelemahan, mengandung banyak pengotor seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , dan Fe^{2+} . Keberadaan pengotor tersebut dapat mengurangi aktivitas dari zeolit, sehingga zeolit perlu diaktivasi dan modifikasi terlebih dahulu. Proses aktivasi zeolit juga ditujukan untuk memodifikasi sifat dari zeolit, seperti luas permukaan dan keasaman. Kemampuan zeolit sebagai katalis ditentukan oleh struktur dan komposisi zeolit. Keberadaan zeolit dalam reaksi katalitik heterogen menjadi relatif penting disebabkan struktur zeolit yang berpori dan sifat alami dari Al^{3+} , Si^{4+} , O^{2-} yang saling terikat dengan pola tertentu. Beberapa faktor yang berpengaruh dalam reaksi katalitik heterogen antara lain adalah keasaman zeolit, luas permukaan zeolit, selektivitas zeolit, dan penyaring molekuler (Handoko; 2006).

Reaksi siklokondensasi *Biginelli* pertama kali dilaporkan oleh *Pietro Biginelli* pada tahun 1893 yakni merupakan reaksi organik multi-komponen yang menghasilkan senyawa 3,4-dihydropirimidin-2-(1H)-on dan derivat-derivatnya yang memiliki aktivitas biologis dan farmakologis. Reaksi siklokondensasi *Biginelli* merupakan sintesis satu reaktor (*one-pot*), sederhana dan multikomponen dari suatu senyawa antimikroba (Amini, *et al.*; 2006).

Mekanisme reaksi sintesis senyawa 3,4-dihydropirimidin-2-(1H)-on melalui reaksi siklokondensasi *Biginelli* dari senyawa benzaldehid, urea dan etil asetoasetat menggunakan katalis zeolit tanpa pelarut disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme reaksi siklokondensasi *Biginelli* tanpa menggunakan pelarut

Banyak modifikasi metode ini melibatkan pelarut-pelarut yang mahal, kondisi asam yang sangat kuat, waktu reaksi yang lama, temperatur reaksi yang tinggi, jumlah katalis yang stoikiometri, yang kemudian berdampak pada polusi lingkungan dan masih juga memberikan rendemen yang belum memuaskan (Dallinger and Kappe; 2005).

Upaya penggunaan katalis heteropoliasam selama 3 dekade terakhir ini telah dilakukan dan menemukan sejumlah aplikasi sebagai katalis yang bermanfaat serta serbaguna. Katalis ini berupa padatan yang tak larut dalam pelarut non polar tetapi sangat larut dalam pelarut

polar. Katalis heteropoliasam memang memberikan sejumlah keuntungan, meliputi fleksibilitasnya yang tinggi dalam modifikasi kekuatan asam, mudah penanganannya, cocok bagi lingkungan, tidak beracun, dan kesederhanaan eksperimennya (Supartono; 2011).

Metode Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: *hotplate*, cawan patri, *oven*, *autoclave*, ayakan 100 mesh, *melting point SMP-1*, spektrofotometer FT-IR (*Shimadzu FTIR-8201 PC* dan *FT-IR Thermo Nicolet AVATAR 360*), *surface area analyzer NOVA 1200e quantachrome*, XRD dan spektrometer massa (GC-MS *Shimadzu QP-5000*).

Perlakuan awal zeolit alam: sebanyak 300 g zeolit alam diayak, serbuk zeolit yang lolos ayakan dan dicuci dengan aquademin, diaduk dengan pengaduk magnet selama 24 jam pada temperatur kamar. Hasilnya kemudian disaring dan residu dikeringkan dalam *oven* selama 4 jam dengan suhu 120°C, kemudian dihaluskan. Residu zeolit kemudian diayak kembali dengan ayakan 100 mesh. Zeolit alam yang telah lolos ayakan, kemudian diaktivasi. Sedangkan zeolit yang belum lolos ayakan, dihaluskan kembali dan diayak menggunakan ayakan 100 mesh.

Pengaktivasian zeolit alam menggunakan HF, HCl, dan NH₄Cl: Sebanyak 100 g zeolit alam yang telah lolos ayakan, direndam dengan HF 1% sebanyak 100 mL, selama 30 menit. Kemudian dicuci dengan aquabides sampai pH netral dan disaring. Keringkan residu dengan *oven* selama 4 jam dengan suhu 120°C. Endapan zeolit yang telah kering kemudian direndam dalam HCl 6 M sebanyak 200 mL selama 30 menit, aduk dengan pengaduk magnetik, lalu disaring dan dicuci berulang kali dengan aquademin sampai bebas ion Cl⁻ (dapat dideteksi dengan larutan AgNO₃). Kemudian residu yang didapat, direndam dalam 250 mL NH₄Cl 1 M dengan pemanasan pada suhu 90°C selama 3 jam per hari, ulangi perlakuan tersebut selama 7 hari sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Hasilnya kemudian disaring, residunya dikeringkan dalam *oven* pada suhu 120°C selama 4 jam, dan haluskan, kemudian ayak dengan pengayak 100 mesh.

Sintesis senyawa dihidropirimidinon sebagai berikut: benzaldehid (2,12 g, 20 mmol), etil asetoasetat (2,6 g, 20 mmol), urea (1,2 g, 20 mmol) dan zeolit sebanyak 0,592 g dimasukkan dalam erlenmeyer, diaduk dengan suhu (40, 50 dan 60°C) selama 15-30 menit. Hentikan peng-

adukan dan pemanasan, campuran reaksi yang telah memadat lalu ditambah 8 mL etanol dan panaskan pada suhu 70-80°C selama 10 menit kemudian saring hasilnya. Filtratnya kemudian dimasukkan dalam lemari pendingin selama 1 hari sampai terbentuk kristal dihidropirimidinon. Padatan kristal hasil sintesis, kemudian direkrystalisasi dengan 4 mL etanol panas dan saring sehingga didapatkan senyawa 5-etoksi-karbonil - 4 - fenil - 6 - metil - 3,4 - dihidropirimi - din - 2(1H) - on murni.

Pengujian aktivitas antimikroba: memakai metode "Cakram". Bakteri ditanam pada medium NA dengan cara memasukkan 1 mL biakan bakteri ke dalam medium NA kemudian ratakan diatas permukaan medium agar yang telah disterilkan.

Sebuah cawan patri yang telah berisi medium agar dan biakan bakteri, diisikan 6 buah *paper disc*, masing-masing *paper disc* dicelupkan ke dalam senyawa dihidropirimidinon yang masing-masing konsentrasinya 10, 25, 50 dan 100 µg/mL, kemudian didiamkan selama 1 jam. Sebagai kontrol positif menggunakan *paper disc* yang dicelupkan ke dalam wipol dan kontrol negatif menggunakan *paper disc* yang dicelupkan pada aquades.

Cawan patri yang berisi pembenihan bakteri diinkubasi selama 12 jam pada suhu 37°C secara terbalik, kemudian diamati dan diukur daerah hambat pertumbuhan bakteri di sekitar *paper disc*, dilanjutkan dengan menghitung luas daerah hambat.

Hasil dan Pembahasan

Tahap awal aktivasi zeolit sebanyak 300 g dicuci dengan aquademin. Zeolit alam direndam dengan aquademin dengan jumlah yang cukup banyak agar memudahkan pengotor-pengotor pada zeolit larut dengan aquademin. Pengadukan diperlukan pada tahap pembersihan, hal ini akan mempercepat pengotor-pengotor untuk terbawa oleh aquademin, dengan adanya pengadukan bertujuan untuk memperluas permukaan dan menghilangkan pengotor.

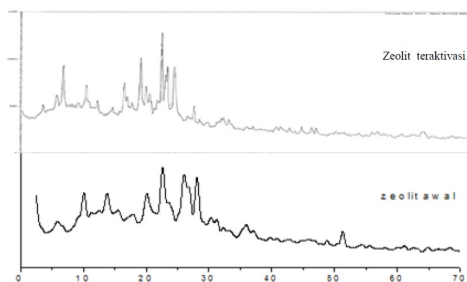
Setelah proses pencucian selesai, kemudian dikeringkan. Kemudian zeolit alam diaktivasi dengan direndaman dalam HF 1%, ini bertujuan untuk menghilangkan Si di luar kerangka zeolit.

Tahap selanjutnya merefluks zeolit alam dengan larutan HCl 6 M. Penambahan HCl bertujuan untuk dealuminasi zeolit. Dealuminasi yaitu pengurangan kandungan aluminium dari

dalam kerangka zeolit. Berkurangnya kandungan aluminium dalam kerangka zeolit, berarti menaikkan rasio Si/Al dalam kerangka zeolit sehingga meningkatkan keasaman, stabilitas termal, dan selektivitas dari zeolit (Handoko; 2006).

Proses perendaman dengan HCl membuat zeolit bersifat asam dan mengandung ion Cl⁻, ion Cl⁻ akan keluar bersama dengan aluminium membentuk AlCl₃. Sisa-sisa ion Cl⁻ yang masih terdapat dalam zeolit harus dinetralkan dengan pencucian aquademin. Filtrat bekas pencucian zeolit yang telah direfluks menggunakan HCl 6 N diuji menggunakan larutan AgNO₃ untuk mengetahui adanya kandungan ion Cl⁻. Apabila terbentuk endapan putih (AgCl) maka ion Cl⁻ belum hilang dari zeolit alam tersebut.

Zeolit alam kemudian direndam dengan NH₄Cl 1 M disertai pemanasan. Pemanasan berfungsi untuk menghilangkan ion Cl⁻ yang tidak hilang ketika pencucian, selain itu akan membentuk H-ZA, karena ion NH₄⁺ yang terandung di dalam zeolit, berubah menjadi gas ammonia yang menguap. Hasil identifikasi zeolit alam hasil kalsinasi disajikan dalam gambar spektra difraksi sinar X pada Gambar 3.



Gambar 3. Spektra difraksi sinar X

Mineral penyusun sampel ditunjukkan oleh daerah munculnya puncak (2θ). Spektra hasil analisis difraksi sinar X dicocokkan dengan *data Joint Committee on Powder Diffraction Standards*, sehingga jenis mineral yang terandung dalam zeolit alam dapat diketahui. Spektra difraksi sinar X hasil analisis menghasilkan beberapa puncak. Hasil perbandingan antara zeolit awal dengan zeolit teraktivasi yang diperoleh menunjukkan 3 puncak yang tajam di antara puncak-puncak yang lain. Pada puncak daerah 2θ: 26,7140°; 2θ: 25,7472°; 2θ: 22,3513°. Puncak tajam pada 2θ: 26,7140° menunjukkan adanya mineral *Kuarsa* (JCPDS, kode: 87-2096), pada 2θ: 25,9859° menunjukkan adanya mineral *modernitte* (JCPDS, kode: 49-0924), sedangkan pada 2θ: 22,3513° menunjukkan adanya mineral *Calcite* (JCPDS, kode: 55-0158).

Pada zeolit alam teraktivasi diperoleh 3

puncak yang tajam di antara puncak-puncak lainnya yakni berada pada daerah 2θ: 22,3337°; 2θ: 25,7382°; 2θ: 27,7964°. Puncak tajam pada 2θ: 22,3337° menunjukkan adanya mineral *calcite* (JCPDS, kode: 55-0158), pada 2θ: 25,7382° menunjukkan adanya mineral *mordenit* (JCPDS, kode: 49-0924), sedangkan pada 2θ: 27,7964° menunjukkan adanya mineral *kuarsa* (JCPDS, kode: 87-2096).

Aktivasi zeolit alam diharapkan dapat memperluas permukaan zeolit, sehingga akan mempercepat terjadinya reaksi. Zeolit alam yang sudah diaktivasi memiliki luas permukaan sebesar 33,423 m²/g, sedangkan zeolit alam yang belum diaktivasi memiliki luas permukaan sebesar 28,182 m²/g. Hal ini membuktikan bahwa terjadinya peningkatan luas permukaan zeolit alam sesudah diaktivasi.

Sintesis senyawa dihidropirimidinon dengan mereaksikan etil asetoasetat (2,6 g, 20 mmol), benzaldehid (2,12 g, 20 mmol), urea (1,2 g, 20 mmol) dan zeolit (0,592 g) ke dalam erlenmeyer, dipanaskan dan diaduk dengan pengaduk magnetik pada suhu masing-masing (40, 50, dan 60°C) selama 15-30 menit sampai memadat. Campuran reaksi yang telah memadat lalu ditambah etanol 8 mL dan aduk dengan pengaduk magnetik sambil dipanaskan pada suhu 70-80°C selama 10 menit. Fungsi penambahan etanol adalah untuk melarutkan zeolit. Sering filtratnya dan dinginkan dalam lemari pendingin selama 1 hari sampai terbentuk kristal berwarna kuning. Kristal kemudian direkristalisasi dengan etanol, saring dan masukkan kembali dalam lemari pendingin. Sehingga didapatkan kristal dihidropirimidinon yang telah murni berwarna putih. Rekristalisasi yaitu suatu proses yang digunakan untuk memisahkan suatu padatan dari padatan lainnya. Metode rekristalisasi dilakukan untuk meningkatkan kualitas suatu bahan atau zat. Pada prinsipnya zat yang akan dimurnikan dilarutkan dalam suatu pelarut kemudian dipanaskan dan diuapkan kembali (Aliatusyam; 2003).

Pada sintesis senyawa dihidropirimidinon, kenaikan suhu reaksi akan meningkatkan energi molekul untuk saling bertumbukan, maka jumlah molekul yang memiliki energi yang cukup untuk melangsungkan reaksi juga semakin banyak, sehingga peluang terjadinya reaksi semakin besar dan cepat. Campuran reaksi diaduk dengan pengaduk magnetik agar frekuensi tumbukan antar molekul bertambah sehingga energi kinetik molekul meningkat dan

kecepatan reaksi juga akan meningkat. Hal ini dibuktikan dengan suhu 50 dan 60°C, campuran reaksi lebih cepat memadat dibandingkan dengan suhu 40°C. Namun peningkatan suhu tersebut tidak menjadikan rendemen senyawa hasil bertambah. Rendemen terbanyak yaitu pada suhu 40°C sebesar 41,24%. Peningkatan rendemen yang lebih tinggi dapat dilakukan dengan, mengganti penggunaan urea menjadi tiourea dalam sintesis. Urea memiliki sifat nukleofilitas lebih rendah dibandingkan tiourea, ini disebabkan adanya gugus karbonil yang bertindak sebagai gugus penarik elektron pada struktur molekul urea sehingga mengurangi kemudahan atom nitrogen pada gugus amin urea dalam mendonorkan elektronnya. Sedangkan pada tiourea, gugus karbonil tersebut digantikan oleh gugus tion dimana elektro-negativitas antara atom karbon dengan sulfur hampir sama sehingga tidak terlalu berpengaruh pada sifat nukleofilitasnya (Ritmaelani; 2006).

Simpulan

Peningkatan suhu pada sintesis senyawa dihidropirimidinon tidak meningkatkan hasil rendemennya. Suhu optimal untuk sintesis senyawa dihidropirimidinon melalui reaksi siklokondensasi *Biginelli* menggunakan katalis zeolit alam adalah 40°C. Peningkatan suhu hanya membuat energi molekul untuk saling bertumbukan, maka jumlah molekul yang memiliki energi yang cukup untuk melangsungkan reaksi juga semakin banyak, sehingga peluang terjadinya reaksi semakin besar dan cepat.

Daftar Pustaka

- Aliatusyam, L. 2003. *Peningkatan Kemurnian Natrium Klorida dengan Menggunakan Bahan Pengikat Impurities pada Pemurnian Garam Dapur melalui Metode Rekrystalisasi*. Skripsi. Semarang: UNNES
- Amini, M.M., A. Shaabani and A. Bazgir. 2006. Tangstophosphoric Acid ($H_3PW_{12}O_{40}$): An efficient Eco-friendly Catalyst for the One-pot Synthesis of Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. *Catalysis Communications*. 7: 843-847
- Dallinger, D. and C.O. Kappe. 2005. Creating Chemical Diversity Space by Scaffold Decoration of dihydropyrimidines. *Pure and Applied Chemistry*. 76 (5): 1017-1024
- Handoko, D. 2006. Mekanisme Reaksi Konversi Katalitik Jelantah Menjadi Senyawa Fraksi Bahan Bakar Cair dengan Katalis Ni/H₅-NZA dan Reaktor Flow Fixed-Bed. *Jurnal ILMU DASAR*. 7 (1): 42-51
- Hamdan, H. 1992. *Introduction to Zeolites: Synthesis, Characterization, and Modification*. Penang: Universiti Teknologi Malaysia
- Ritmaelani. 2006. Sintesis 4-fenil-3,4-tetrahidroindeno [2,1]-pyrimidin-2-on (LR-1). *Majalah Farmasi Indonesia*. 17(3): 149-155
- Supartono. 2011. *Memahami Antibiotika Bagi Kehidupan Manusia*. Semarang: UNNES Press
- Yuanita, D. 2010. *Kajian Modifikasi dan Karakterisasi Zeolit Alam dari Berbagai Negara*. Yogyakarta. Jurdik Kimia UNY