

Petunjuk Praktikum Kimia Medisinal Edisi II 2016

FAU 1302

Disusun Oleh:

Ari Satia Nugraha, PhD., Apt

Dwi Koko Pratoko, MSc., Apt

Dian Agung Pangaribowo, MFarm., Apt

Indah Purnama Sary., MFarm., Apt



Laboratorium Kimia Medisinal
Departemen Kimia Farmasi
Universitas Jember

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa. Atas berkat dan rahmat-Nya, penulisan buku petunjuk praktikum Kimia Medisinal Organik dapat kami selesaikan.

Materi-materi yang disampaikan dalam Buku Petunjuk Praktikum Kimia Medisinal Organik ini merupakan aplikasi dari mata kuliah Kimia Medisinal Organik. Buku ini menampilkan bagaimana cara menghitung beberapa parameter lipofilik obat seperti tetapan kromatografi R_m dan derajat ionisasi (pK_a) yang berpengaruh terhadap aktivitas obat. Selain itu juga menampilkan bagaimana cara mengetahui hubungan kuantitatif struktur kimia dan aktivitas biologis melalui parameter kimia fisika yang dilakukan dengan perhitungan statistik dengan bantuan komputer dan program QSAR

Pengetahuan tentang hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) dan docking diharapkan dapat mendukung penemuan senyawa obat baru.

Kami menyadari buku ini jauh dari sempurna, demi kesempurnaan buku ini penyusun dengan senang hati menerima kritik dan saran. Kami mengucapkan terima kasih kepada rekan-rekan yang telah memberikan sumbangan masukan terutama kepada Ayik Rosita P., SFarm., Mfarm., Apt., Ibu Nia Kristiningrum, M.Farm, Apt dan Bapak Prof. Dr Siswandono, MS, Apt terhadap materi-materi dalam petunjuk praktikum Kimia Medisinal Organik.

Jember, Maret 2016

Penyusun

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
Tata Tertib	iv
Format Laporan	vi
Bab 1. Penentuan Tetapan Kromatografi Rm	1
Bab 2. Penentuan Nilai Derajat Ionisasi (pKa)	5
Bab 3. Latihan Komputer Program Chemoffice 2008	10
Bab 4. Analisis HKSA Model LFER Hansch	13
Bab 5. Analisis HKSA Model <i>De Novo</i> Free-Wilson	21
Lembar Hasil Percobaan	31

TATA TERTIB

Tata-tertib yang wajib diketahui dan dipatuhi peserta praktikum :

1. Praktikum dilakukan secara kelompok
2. Pelaksanaan praktikum dilakukan sesuai jadwal waktu dan jadwal materi
3. Peserta harus datang tepat waktu dan toleransi keterlambatan 5 menit
4. Apabila peserta datang terlambat dan melebihi waktu toleransi, maka diperkenankan mengikuti praktikum, tetapi tidak diperkenankan mengikuti pretest
5. Peserta harus sudah menggunakan jas praktikum, ketika sudah masuk dalam laboratorium.
6. Sebelum mengikuti praktikum dilakukan pretest tentang materi yang akan dilakukan.
7. Pretest praktikum dilaksanakan pada hari dan jam praktikum, kecuali atas izin dosen penanggung jawab praktikum.
8. Pada waktu mengikuti Pretest, praktikan harus membawa laporan sementara.
9. Pada waktu praktikum, praktikan harus menulis laporan hasil percobaan pada lembar hasil percobaan.
10. Pada akhir praktikum, laporan hasil percobaan harus dimintakan tanda tangan pada dosen jaga.
11. Laporan sementara dan laporan praktikum dikerjakan secara perorangan.
12. Laporan praktikum dikumpulkan paling lambat pada saat akan mengikuti praktikum berikutnya.
13. Praktikan dianggap gagal dan tidak akan mendapatkan nilai praktikum apabila tidak mengikuti praktikum lebih dari satu kali tanpa ada alasan yang jelas dan legal.
14. Pada akhir periode praktikum akan dilakukan ujian akhir praktikum. Materi dan jadwal akan diumumkan secara terpisah dari buku ini.
15. Hal-hal yang belum tercantum dalam tata-tertib ini akan diatur lebih lanjut oleh dosen penanggung jawab praktikum.

Catatan tambahan :

- a. Laporan sementara, merupakan laporan yang dibawa pada waktu mengikuti tes pendahuluan sebelum praktikum. Laporan ditulis tangan dan memuat judul praktikum, teori, alat dan bahan, cara kerja.
- b. Laporan hasil percobaan adalah laporan yang berupa data dari hasil percobaan.
- c. Laporan praktikum adalah laporan akhir praktikum yang memuat laporan sementara, laporan hasil percobaan dan pembahasan.

PJMK Praktikum Kimia Medisinal

Ttd

Ari Satia Nugraha, PhD., Apt

LAPORAN PRAKTIKUM KIMIA MEDISINAL

Nama Percobaan

Tanggal Percobaan

Dilaporkan oleh :

NIM :

Kelompok :

Dosen Jaga :

-
1. Tujuan Praktikum
 2. Teori
 3. Bahan dan Alat
 4. Cara kerja
 5. Hasil Percobaan
 6. Pengolahan data (cara perhitungan termasuk penyajian data bentuk grafik/tabel)
 7. Pembahasan
 8. Kesimpulan
 9. Daftar Pustaka

Jember,2016

Praktikan,

Tanda tangan

BAB I

PENENTUAN TETAPAN KROMATOGRAFI R_m

I. Teori

Kadang-kadang bila kelarutan suatu senyawa dalam pelarut yang satu jauh lebih besar dibanding pelarut lainnya atau senyawa sangat sukar larut dalam pelarut yang digunakan, maka penentuan koefisien partisi dengan percobaan akan mengalami kesulitan. Untuk mengatasi hal tersebut, Boyce dan Milborrow memperkenalkan parameter yang masih berhubungan dengan koefisien partisi yaitu parameter kromatografi R_m (*Retention modified*), yang dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$R_m = \log \left\{ \left(\frac{1}{R_f} \right) - 1 \right\}$$
$$R_f = \frac{\text{jarak yang ditempuh oleh zat}}{\text{jarak yang ditempuh oleh eluen}}$$

Nilai R_f dan R_m didapat dengan metode Kromatografi Lapisan Tipis Fasa Balik (KLTFB) atau *Reversed Phase Thin Layer Chromatography* (RPTLC), yang berdasarkan pada prinsip kromatografi partisi. Pada KLTFB sebagai fasa diam digunakan silica gel atau kiesel gel yang diimpregnasi dengan pelarut non polar, seperti oktanol, parafin cair atau minyak silicon, sedang sebagai fasa gerak adalah air atau campuran pelarut yang bersifat polar, misalnya campuran air atau air yang didapar pada pH tertentu dengan methanol, etanol atau aseton dalam berbagai perbandingan.

Larutan dapar yang digunakan pada umumnya diatur pada pH tertentu untuk mendapatkan bentuk molekul obat yang optimum. Hal ini diperlukan bila nilai R_m akan dikorelasikan dengan tetapan lipofilik yang lain, seperti $\log P$, $\Sigma\pi$ atau Σf . Kadang-kadang larutan dapar diatur pada pH 7,4 untuk menyesuaikan dengan pH cairan biologis.

Untuk memudahkan impregnasi digunakan bantuan pelarut non polar yang mudah menguap, misalnya eter. Kadar pelarut non polar dalam eter pada umumnya 5-20%.

Sebelum digunakan, pelarut non polar yang digunakan terlebih dahulu dijenuhkan dengan pelarut polar, demikian pula sebaliknya.

Hubungan antara nilai koefisien partisi (P) dengan nilai kromatografi Rf oleh Martin dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$P = K\left\{\left(\frac{1}{R_f}\right) - 1\right\} \quad K = \text{tetapan system}$$

Hubungan antara nilai log P dan Rm dinyatakan melalui persamaan berikut :

$$\text{Log } P = \log K + R_m$$

Atau dapat dinyatakan melalui persamaan dari Collander sebagai berikut :

$$\text{Log } P = aR_m + b$$

a dan b : tetapan yang tergantung pada sistem KLTFB

Persamaan di atas menunjukkan bahwa ada hubungan yang linier antara nilai Rm dengan nilai log P.

Rm adalah suatu tetapan kromatografi dan merupakan salah satu parameter lipofilitas yang sering digunakan dalam hubungan kuantitatif struktur-aktivitas.

Senyawa dengan nilai Rm tinggi menunjukkan bahwa senyawa tersebut polaritasnya rendah atau mempunyai lipofilitas yang tinggi.

II. Alat-alat

1. Lempeng kromatografi
2. Pipa kapiler
3. Penggaris
4. Chamber
5. Lampu UV

III. Bahan-bahan

1. Nipagin, nipasol, Parasetamol dan Asetanilida
2. Heksan
3. Parafin cair
4. Etanol
5. Metanol pa
6. Aqua bidest steril

IV. Cara Kerja

A. Impregnasi lempeng kromatografi (fasa diam)

1. Pada bak kromatografi (chamber) dimasukkan ± 20 ml larutan impregnasi (larutan 5% parafin dalam heksan), didiamkan selama beberapa waktu sehingga bak menjadi jenuh.
2. Lempeng kromatografi dimasukkan ke dalam chamber yang sudah dijenuhkan, dieluasi selama beberapa waktu tertentu, kemudian dikeringkan pada oven suhu 75°C selama kurang lebih 30 menit

B. Penentuan nilai Rf dan Rm

1. Buat 15 ml fasa gerak yaitu campuran aquabidest : metanol pa = 3 : 7
2. Jenuhkan chamber dengan memasukkan larutan fasa gerak dan kertas saring, didiamkan selama beberapa waktu (15 menit) sehingga chamber menjadi jenuh.
3. Senyawa yang akan diuji dilarutkan dalam etanol (1000 ppm) atau pelarut lain yang sesuai, kemudian ditotolkan dengan mikro pipet (2-3 tetes) pada lempeng kromatografi (yang sudah diimpregnasi) lebih kurang 1 cm dari bawah.
4. Lempeng kromatografi dimasukkan ke dalam chamber dengan hati-hati dan dieluasi.
5. Angkat lempeng dari chamber.
6. Lempeng dikeringkan pada suhu kamar dan noda/bercak dideteksi dengan menggunakan lampu UV.
7. Jarak yang ditempuh oleh senyawa dan eluen diukur dan dihitung nilai Rf dan Rm dari senyawa turunan fenol atau sulfonamida.

V. Tugas

- a. Bandingkan lipofilitas senyawa uji berdasarkan nilai log P dari literatur dengan Rm dari hasil praktikum !
- b. Bandingkan aktivitas biologis senyawa uji dan hubungkan dengan parameter lipofilitasnya !

VI. Daftar Pustaka

1. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Kimia Medisinal I, Surabaya : Airlangga University Press, 2000.
2. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Prinsip-Prinsip Rancangan Obat, Surabaya: Airlangga University Press, 1998.
3. Bijloo GJ, rekker RF. Influence of stationary phase modifications on lipofility measurements of benzophenones using reverse-phase thin-layer chromatography, J. Chrom., 1986, p. 511-516

BAB II

PENENTUAN NILAI DERAJAT IONISASI (pKa)

I. Teori

Pada proses distribusi/transpor obat dalam tubuh, penembusan membran sangat dipengaruhi oleh sifat kelarutan obat dalam lemak/air, suasana pH dan derajat ionisasi (pKa). Bentuk molekul obat sangat mudah larut dalam lemak dan mudah menembus membran biologis sehingga kemungkinan jumlah obat untuk berinteraksi dengan reseptor menjadi lebih besar.

Suatu senyawa asam lemah akan mengalami ionisasi dalam suasana basa.



Hubungan pKa, pH dan bentuk molekul obat digambarkan melalui persamaan *Henderson-Hasselbach* sebagai berikut :

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{In}^-]}{[\text{HIn}]}$$

$$-\log K_a = -\log[\text{H}^+] - \log\left(\frac{[\text{In}^-]}{[\text{HIn}]}\right)$$

Persamaan tersebut dapat ditulis sebagai berikut :

$$\text{pK}_a = \text{pH} - \log\left(\frac{[\text{In}^-]}{[\text{HIn}]}\right)$$

Nilai pKa suatu senyawa dapat ditentukan dengan metode titrasi asam-basa, tirasi potensiometri atau dengan metode spektrofotometri.

Pada penentuan nilai pKa secara spektrofotometri, pengukuran serapan dilakukan pada berbagai pH. Pemilihan panjang gelombang dilakukan pada pH yang paling rendah dan pH yang paling tinggi.

Pada pH rendah senyawa asam akan berada dalam bentuk molekul (HIn) dan absorbansi maksimumnya dalam bentuk molekul. Pada pH tinggi, senyawa dalam bentuk ion (In⁻) dan absorbansi maksimumnya dalam bentuk ion.

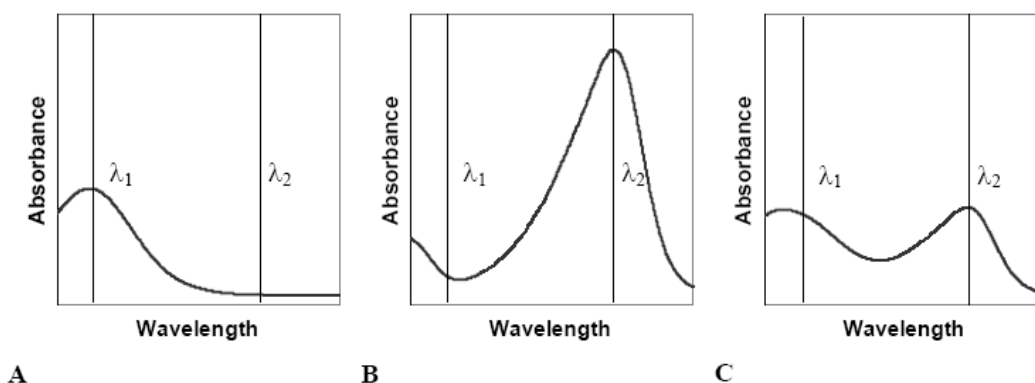


Figure 1. Example absorbance spectra of an acid base indicator in (A) acidic solution, (B) basic solution, and (C) solution of intermediate pH.

Untuk menghitung perbandingan [In⁻]/[HIn] digunakan absorbansi pada dua panjang gelombang. Panjang gelombang pertama (λ₁) dipilih pada saat senyawa dalam bentuk molekul yaitu pada pH paling asam. Sedangkan panjang gelombang kedua (λ₂) dipilih pada saat senyawa dalam bentuk ion yaitu pada pH yang paling basa.

Perbandingan [In⁻]/[HIn] pada berbagai pH dapat ditentukan melalui persamaan sebagai berikut :

$$\frac{[\text{In}^-]}{[\text{HIn}]} = \frac{A_{\lambda_2} / A_{\lambda_2, \text{basic}}}{A_{\lambda_1} / A_{\lambda_1, \text{acidic}}} = \frac{A_{\lambda_2} \cdot A_{\lambda_1, \text{acidic}}}{A_{\lambda_2, \text{basic}} \cdot A_{\lambda_1}}$$

Pada saat λ₂ diasumsikan absorbansi hasil penetapan senyawa hanya dalam bentuk basa. Pada kenyataannya bentuk asam juga diabsorpsi pada panjang gelombang tersebut, sehingga untuk mengoreksi harus dikurangi absorbansi minimum pada λ₂ yang dilakukan pada penetapan yang lain. Begitu pula pada λ₁ dilakukan prosedur yang sama.

$$A_{\lambda_2} = A_{\lambda_2(\text{measured})} - A_{\lambda_2(\text{min})}$$

$A_{\lambda_2(\text{min})}$ diperoleh dari penetapan pada pH yang paling asam pada λ₂.

I. Alat-alat

1. Spektrofotometer
2. pH meter
3. Alat-alat gelas

II. Bahan-bahan

1. Nipagin
2. Larutan dapar pada pH satu satuan disekitar pKa (3 macam larutan)
3. Larutan dapar asam (pH=minimal 3 satuan dibawah pKa)
4. Larutan dapar basa (pH=minimal 3 satuan di atas pKa)

III. Cara Kerja

1. Membuat larutan dapar 100 ml pada berbagai pH (3 macam pH, dengan jarak satu satuan di sekitar pKa literatur senyawa) dan larutan dapar suasana asam dan basa.
2. Ditimbang dengan seksama nipagin \pm 20 mg, dilarutkan dengan beberapa tetes etanol ad larut, tambahkan aquadest ad 50 ml.
3. Pipet 1 ml ditambahkan pelarut dapar pada berbagai pH (3 macam pH disekitar pKa literatur) ad 50 ml. Kerjakan dengan cara yang sama dengan pelarut dapar untuk suasana asam dan basa.
4. Larutan senyawa pada pH paling basa dan pH paling asam kemudian dibuat kurva serapannya terhadap panjang gelombang pada $\lambda = 400 - 200$ nm dengan spektrofotometer, dengan blanko larutan dengan pH yang sesuai.
5. Dari gambaran kurva pada pH asam dan basa di atas diteukan λ_1 dan λ_2 .
6. Menentukan serapan masing-masing larutan senyawa (pada berbagai pH tersebut diatas) diamati pada panjang gelombang λ_1 dan λ_2 .
7. Dihitung nilai pKa senyawa pada 3 macam pH disekitar pKa.

V. Tugas

1. Mencari nilai pKa literatur dari nipagin
2. Menentukan 3 macam pH yang akan digunakan untuk pengukuran serapan sampel

3. Membandingkan nilai pKa yang didapat dengan pKa literatur.

VI. Daftar Pustaka

1. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Kimia Medisinal I, Surabaya : Airlangga University Press, 2000.
2. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Prinsip-Prinsip Rancangan Obat, Surabaya: Airlangga University Press, 1998.
3. Cookson RF. The Determination of Acidity Constant, Nicholas Research Institute, England, 1972.
4. R. D. Braun, "Introduction to chemical analysis", McGraw-Hill, New York, 1982, pp. 197-199.

Standart Buffer

- pH 1 : 25 ml 0,2M KCl + 67 ml 0,2M HCl + air ad 100 ml
pH 2 : 25 ml 0,2 M KCl + 6,5 ml 0,2 M HCl + air ad 100 ml
pH 3 : 25 ml 0,2 M KCl + 75 ml air + ml 0,2 M HCl ad pH 3 (Cek dengan pH-meter)
pH 4 : 18 ml 0,2 M Natrium Asetat + 82 ml 0,2 M Asam asetat
pH 5 : 70,50 ml 0,2 M Natrium Asetat + 29,50 ml 0,2 M Asam asetat
pH 7 : 50 ml 0,1 M KH_2PO_4 + 29,1 ml 0,1 M NaOH + air ad 100 ml
pH 8 : 50 ml 0,1 M KH_2PO_4 + 46,1 ml 0,1 M NaOH + air ad 100 ml
pH 9 : 50 ml 0,025 M Borax + 4,6 ml 0,1 M HCl + air ad 100 ml
pH 12 : 50 ml 0,05 M Na_2HPO_4 + 6 ml 0,1 M NaOH + air ad 100 ml

Pembuatan Reagen Buffer

1. 0,2 M KCl = 14,91 g/l
2. 0,1 M HCl = 8,5 ml HCl pekat + air ad 1l
3. 0,2 M HCl = 17 ml HCl pekat + air ad 1 l
4. 0,05 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ = 8,9 g/l
5. 0,2 M Natrium Asetat . 3 H_2O = 27,2 g/l
6. 0,2 M asam asetat = 11,46 ml asam asetat glasial + air ad 1l
7. 0,025 M Borax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) = 9,702 g/l
8. 0,1 M KH_2PO_4 = 13,61 g/l
9. 0,1 M NaOH = 4g/l

BAB III
LATIHAN KOMPUTER
PROGRAM CHEMOFFICE 2008

I. Teori

Chemoffice 2008 adalah program komputer untuk menggambar struktur kimia obat secara 2 dimensi dan 3 dimensi, serta dapat secara langsung menghitung secara teoritis nilai parameter sifat kimia fisika obat, seperti berat molekul (BM), molar refraksi (MR), log P, dan lain-lain.

II. Alat-alat

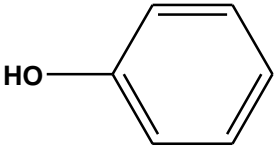
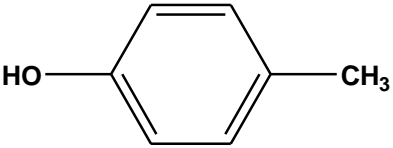
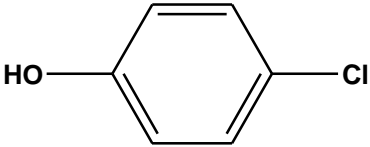
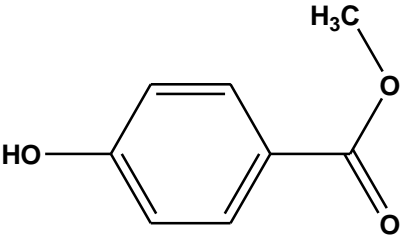
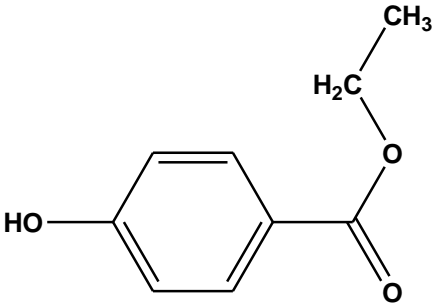
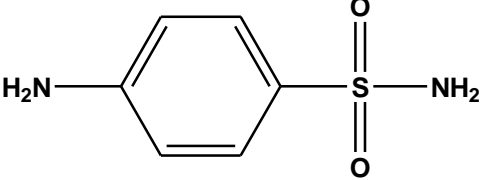
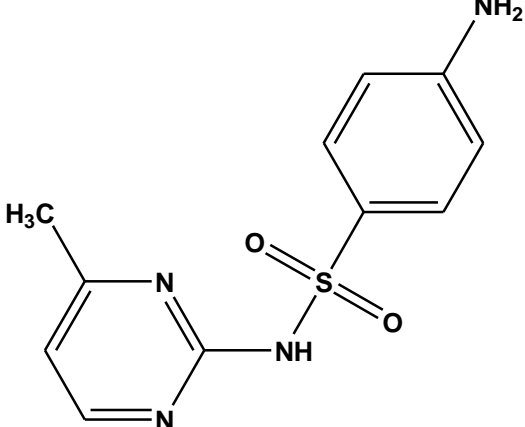
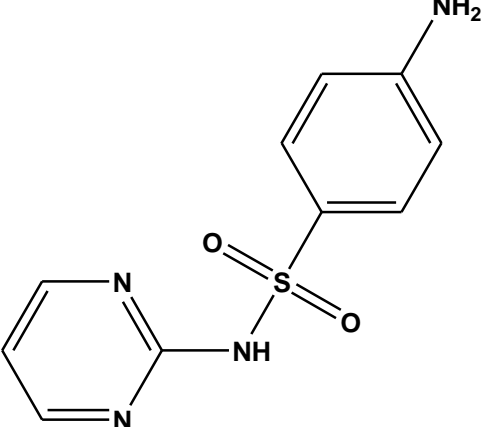
1. Komputer dan kelengkapannya
2. Program komputer Chemoffice 2008

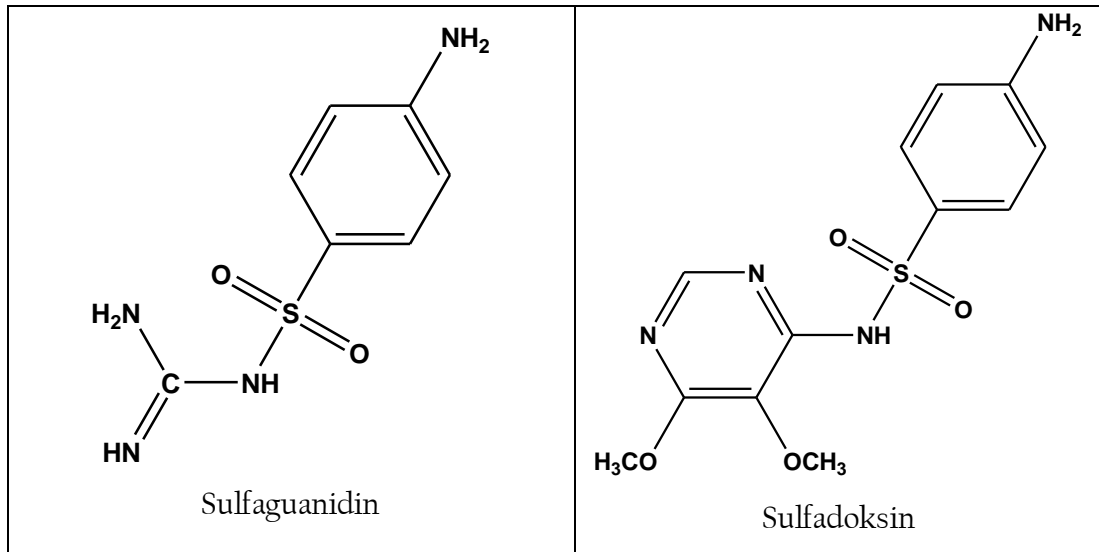
III. Cara kerja

1. Memilih program Chemoffice 2008
2. Menggambar senyawa
3. Mencetak output

IV. Tugas

1. Membuat gambar struktur kimia (dua dimensi) dari senyawa turunan fenol dan sulfonamida ; menentukan nilai parameter sifat kimia fisika meliputi ; parameter lipofilik (log P), parameter elektronik (pKa) dan parameter sterik (BM) serta molar refraksi (MR).

Struktur	Struktur
 <p data-bbox="534 454 611 488">Fenol</p>	 <p data-bbox="1038 454 1209 488">4-metil fenol</p>
 <p data-bbox="486 723 659 757">4-kloro fenol</p>	 <p data-bbox="1066 768 1185 801">Nipagin</p>
 <p data-bbox="518 1149 627 1182">Nipasol</p>	 <p data-bbox="1038 1093 1217 1126">Sulfanilamid</p>
 <p data-bbox="486 1664 659 1697">Sulfamerazin</p>	 <p data-bbox="1050 1664 1201 1697">Sulfadiazin</p>



2. Membuat struktur tiga dimensi dari asetosal dan metampiron

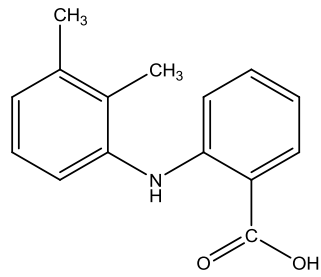
A. MENGGAMBAR STRUKTUR KIMIA SENYAWA OBAT

1. Cobalah menggambar struktur kimia dari senyawa obat sebagai berikut:

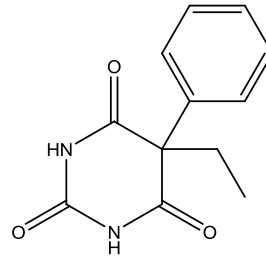
- a. Asam Mefenamat
- b. Fenobarbital

Cara :

- Buka Program computer CS ChemDraw Ultra ver. 10.0
- Buatlah kerangka cincin dari struktur asam mefenamat (benzene) dan fenobarbital (benzen dan sikloheksana)
- Lengkapi cincin dengan unsur-unsur atom.
- Dalam meletakkan unsur atom atau garis, letakan pointer pada tempatnya sampai timbul kotak hitam kecil, baru diletakkan garis atau huruf unsur atom.
- Bila terjadi kesalahan akan timbul kotak warna merah.



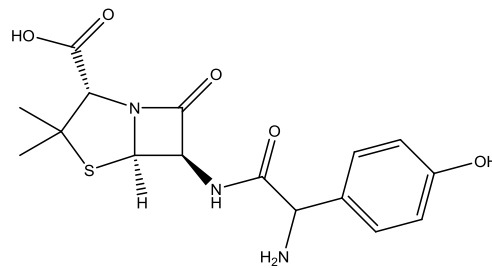
Asam Mefenamat



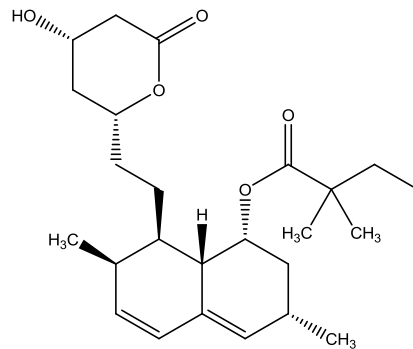
Fenobarbital

Cobalah dengan cara yang sama menggambar struktur :

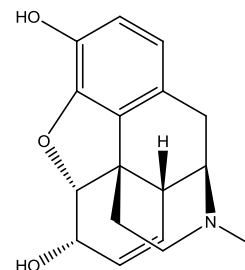
1. Amoxicillin
2. Morfin
3. Simvastatin.



Amoxicillin



Simvastatin



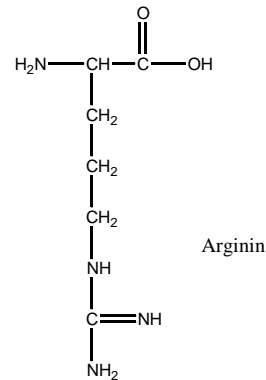
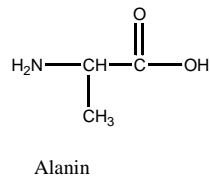
Morphine

B. MENGGAMBAR STRUKTUR SENYAWA DARI TEMPLATE

I. Amino Acids

Cara :

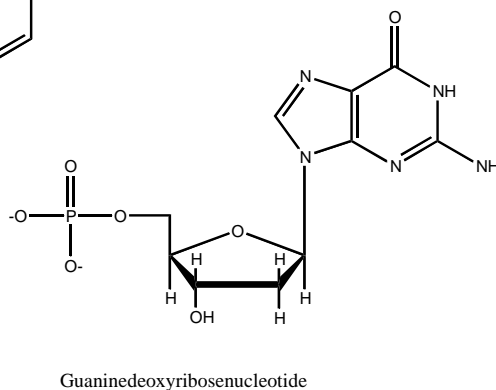
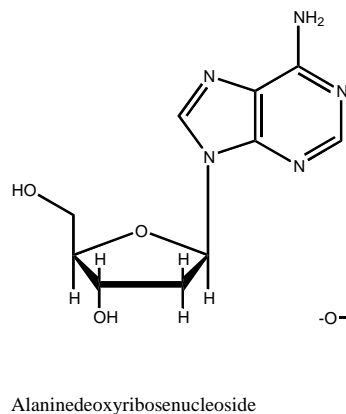
- Tekan kotak Templates
- Cari pada Amino Acids → tekan gambar Ala → tekan pointer pada layar, maka akan tergambar struktur alanin.
- Idem untuk struktur Arginin → tekan gambar Arg.



2. DNA Templates

Cara :

- Tekan kotak **Templates**
- Cari pada DNA Templates → pada **Alanine** tekan gambar **deoxyribosenucleoside** → tekan pointer pada layar, maka akan tergambar struktur → **Alaninedeoxyribose-nucleoside**.
- Idem untuk struktur **Guaninedeoxyribosenucleotide** → pada **Guanine** tekan gambar **deoxyribosenucleotide**.

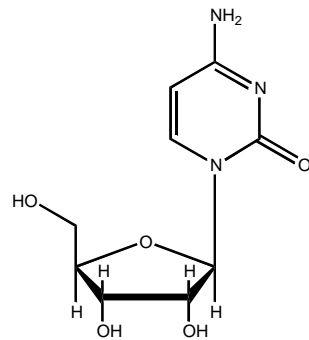


3. RNA Templates

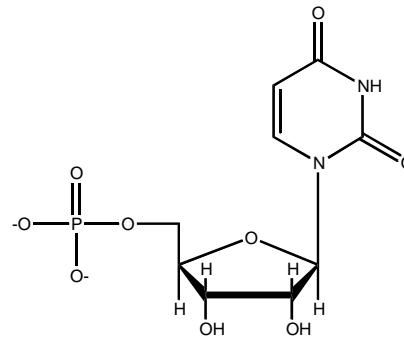
Cara :

- Tekan kotak **Templates**
- Cari pada RNA Templates → pada **Cytosine** tekan gambar **ribosenucleoside** → tekan pointer pada layer → tergambar struktur **Alanineribosenucleoside**.

- Idem untuk struktur Uracilribosenucleotide → pada Uracil tekan gambar ribosenucleotide.



Cytosineribonucleoside

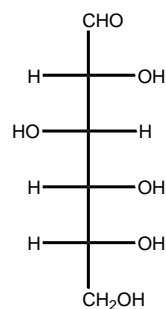


Uracilribonucleotide

4. Hexoses

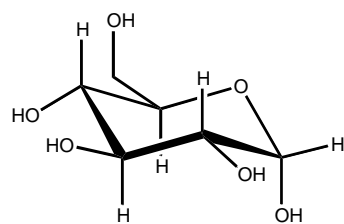
Cara :

- Tekan kotak **Templates**
- Cari pada Hexoses → pada **Fischer Projection** tekan gambar **D-glucose** → tekan pointer pada layer → tergambar struktur **D-glucose** menurut proyeksi Fischer.

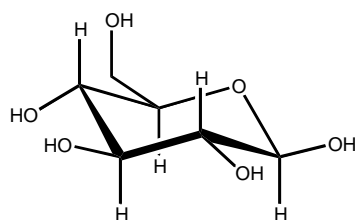


D-glucose menurut Proyeksi Fischer

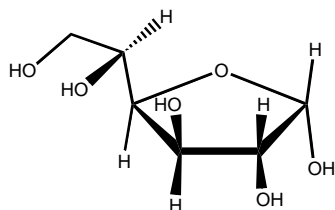
- Cari pada Hexoses → pada **α -pyranose form** tekan gambar **D-glucose** → tekan pointer pada layer → tergambar struktur **D-glucose** bentuk **α -pyranose**.
- Idem untuk D-glucose bentuk **β -pyranose**.
- Cari pada Hexoses → pada **α -furanose form** tekan gambar **D-glucose** → tekan pointer pada layer → tergambar struktur **D-glucose** bentuk **α -furanose**.
- Idem untuk D-glucose bentuk **β -furanose**.



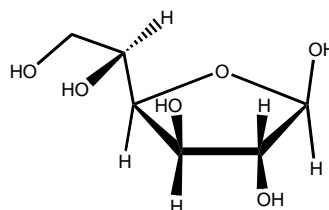
D-glucose bentuk α -pyranose



D-glucose bentuk β -pyranose



D-glucose bentuk α -furanose



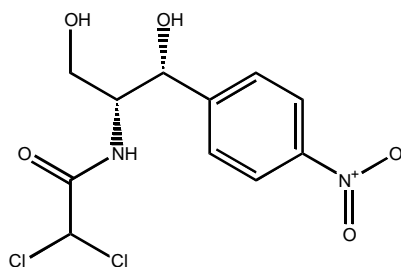
D-glucose bentuk β -furanose

LATIHAN :

1. Tulislah nama kimia suatu senyawa (dalam Bahasa Inggris/Kimia yang benar), dan cari gambar struktur kimia senyawa tersebut dengan program KOMPUTER CHEM-OFFICE 2006.

Cara :

- Tekan **Structure**
- Tekan **Convert Name to Structure**
- Tulis nama kimia senyawa, contoh : **chloramphenicol** → secara otomatis akan menggambar sebagai berikut:

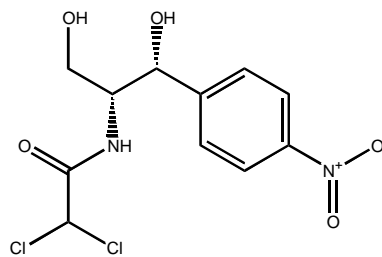


chloramphenicol

2. Dari gambar struktur kimia obat yang anda kenal, misal kloramfenikol, cari nama kimia struktur tersebut dengan program KOMPUTER CHEM-OFFICE 2006.

Cara :

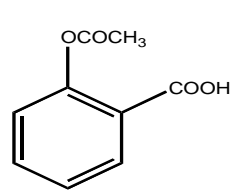
- Beri kotak pada struktur chloramphenicol, tekan **copy**, tekan **paste**.
- Beri kotak pada struktur chloramphenicol hasil kopian, tekan **Structure**, tekan **Convert Structure to Name** → secara otomatis akan menggambar sebagai berikut:



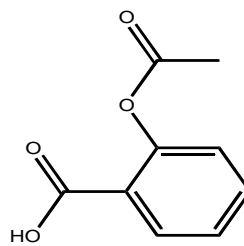
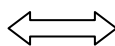
2,2-Dichloro-N-[2-hydroxy-1-hydroxymethyl-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-acetamide

Latihan : Gambar struktur senyawa obat dan nama kimianya:

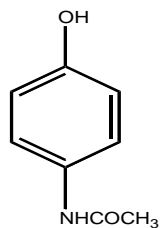
- Asetosal
- Parasetamol
- Hidrokortison



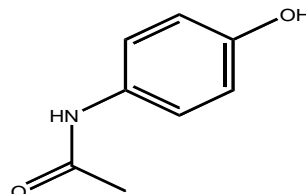
Asetosal



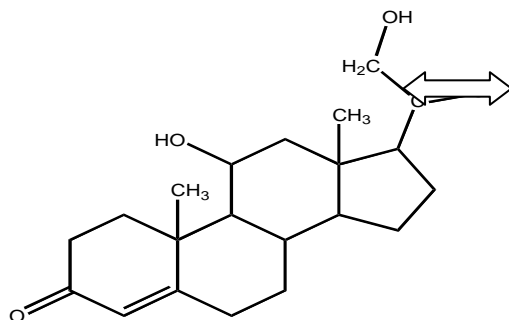
Acetylsalicylic acid



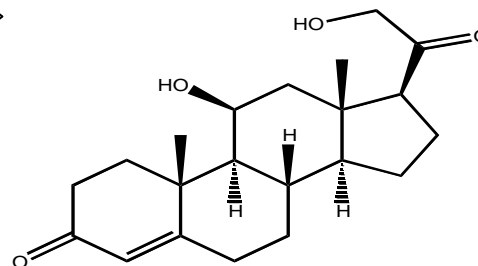
Parasetamol



p-Hydroxyacetanilide



Hidrokortison



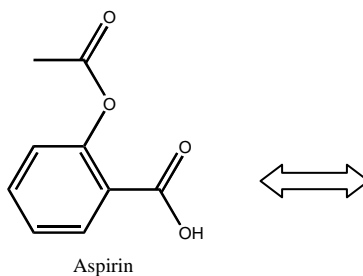
Corticosterone

C. MENCARI DATA SIFAT KIMIA FISIKA SENYAWA OBAT

Cara:

1. Gambar struktur kimia obat, beri kotak pada struktur tersebut.

Contoh : Aspirin.



2. Tekan View, tekan Show Analyze Window, lalu Paste maka dapat diketahui formula, berat molekul dan analisis elemen dari senyawa obat. Untuk mencetak tekan Paste.

Chemical Formula: C₉H₈O₄
Exact Mass: 180.04
Molecular Weight: 180.16
m/z: 180.04 (100.0%), 181.05 (10.0%), 182.05 (1.3%)
Elemental Analysis: C, 60.00; H, 4.48; O, 35.52

3. Tekan View, tekan Show Chemical Properties Window lalu Paste maka akan dapat diketahui sifat kimia-fisika seperti: titik didih, titik lebur, nilai log P, refraksi molar, panas pembentukan dll. dari senyawa obat.

Boiling Point: 640.91 [K]
Melting Point: 432.56 [K]
Critical Temp: 797.61 [K]
Critical Pres: 35.77 [Bar]
Critical Vol: 481.5 [cm³/mol]
Gibbs Energy: -526.6 [kJ/mol]
Log P: 1.21
MR: 43.29 [cm³/mol]
Henry's Law: 7.27
Heat of Form: -671.58 [kJ/mol]
tPSA: 63.6
CLogP: 1.0235
CMR: 4.4576

4. Tekan **Report**, maka akan diketahui nilai sifat kimia fisika tersebut dan sumber pustakanya (nilai pKa juga dapat dilihat pada Report ini).

*** Physical Property Report Generated By CS ChemProp ***

Data from database

<Name of molecule>

Acetylsalicylic acid /aspirin/

<Molecular formula>

C9 H8 O4

<CAS>

50-78-2

<Molecular weight>

180.1601

<Partition Coefficient (Log Kow); n-octanol/water>

-0.210

<Reference>

LEPETIT,G.,PHARMAZIE,32,289(1977)

PH = 5.0, ACETATE BUFFER; NOT ION-CORRECTED

1.190 (Unpublished data)

1.240

<Reference>

FREESE,E.,LEVIN,B.C.,PEARCE,R.,SREEVALSAN,T.,KAUFMAN,J.J.,KOSK
I,W.S., SEMO,N.M.,TERATOLOGY,20,413(1979)

AT 37 DEG. C.

-1.200

<Reference>

LA

ROTONDA,M.,SILIPO,C.,ET.AL.,QUANT.STRUCT.ACT.RELAT.,2,168(1983
)

PH= 7.4, PHOSPHATE BUFFER; NOT ION-CORRECTED

1.460

<Reference>

LOMBARDINO,J.,OTTERNESS,I.,WISEMAN,E.,
ARZNEIM.FORSCH.,25,1629(1975)

MEASURED OVER PH RANGE OF 1.38 TO 6.34, ION-CORRECTED

0.500

<Reference>

LEPETIT,G.,PHARMAZIE,32,289(1977)

PH = 4.0

1.180

<Reference>

LEPETIT,G.,PHARMAZIE,32,289(1977)

<pKa>

3.500

<Reference>

LA

ROTONDA,M.,SILIPO,C.,ET.AL.,QUANT.STRUCT.ACT.RELAT.,2,168(1983

)

PH = 4.50

3.500

<Reference>

LA

ROTONDA,M.,SILIPO,C.,ET.AL.,QUANT.STRUCT.ACT.RELAT.,2,168(1983

)

PH= 7.4, PHOSPHATE BUFFER; NOT ION-CORRECTED

3.500

<Reference>

LA

ROTONDA,M.,SILIPO,C.,ET.AL.,QUANT.STRUCT.ACT.RELAT.,2,168(1983

)

AT PH = 2.0

Estimation of logarithm of Partition Coefficient [n-Octanol/Water] Log(p)

Log(p).....: 1.18

St..deviation.: 0.47

by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

Log(p).....: 1.24

St..deviation.: 0.49

by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).

Estimation using Broto's fragmentation method

Log(p).....: 0.96

St..deviation.: 0.48

by Broto's method: Eur.J.Med.Chem.- Chim.Theor.,19,71(1984).

Estimation of Molar Refractivity

MR.....: 43.29 [cm.cm.cm/mol]

St..deviation.: 1.27

by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

MR.....: 43.95 [cm.cm.cm/mol]

St..deviation.: 0.77

by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).

Estimation of Henry's Constant (H)

1. method: $H = 7.273 \log[\text{unitless}]$

Estimation of mean error.: 0.340

2. method: The Method is not usable for this type of molecule.

Estimation of the Boiling and Freezing points.

Normal Boiling Point [p=1atm]: 589.05 [K]

Standard Error: 20.400 [K]

Joback fragmentation method modified by S.E. Stein

Normal Boiling Point [p=1atm]: 640.91 [K]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Freezing Point [p=1atm]: 432.56 [K]

Standard Error: 25.000 [K]

Joback fragmentation method

Estimation of the Critical properties.

Critical Temperature: 797.61 [K]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Critical Pressure: 35.771 [bar]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Critical Volume: 481.50 [cm.cm.cm/mol]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Estimation of the Thermodynamics properties

Heat of Formation [T=298.15K, p=1atm]: -671.58 [kJ/mol]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Gibbs Energy [T=298.15K, p=1atm]: -526.60 [kJ/mol]

Standard Error: Error was not estimated.

Joback fragmentation method

Latihan:

Menentukan nilai sifat kimia fisika dari:

1. Asam Mefenamat

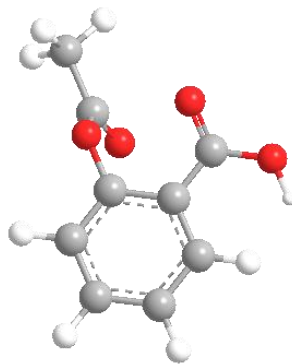
2. Fenobarbital.

D. MENGGAMBAR STRUKTUR 3-DIMENSI

1. Menggambar struktur 3-Dimensi Asetosal (Aspirin)

Cara:

- Beri kotak struktur Aspirin
- Tekan **Copy**, buka **program CS Chem3D Ultra** (Tekan **Start**, tekan **Program**, tekan **Chemoffice Ultra 2006**, tekan **Chem3D**) tekan **Paste**, maka akan terlihat gambar struktur 3-Dimensi dari Aspirin.

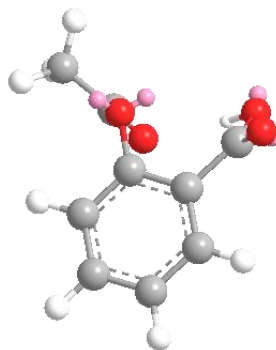


Gambar Struktur 3-Dimensi Asetosal

2. Mencari gambaran struktur 3-Dimensi Aspirin dalam bentuk yang paling stabil (energy minimum)

Cara :

- Idem 1 → sampai ada gambaran struktur 3-Dimensi dari Asetosal.
- Tekan **Calculations**, kemudian tekan **MM2**
- Tekan **Minimized Energy**
- Tekan **Run** → amati perubahan struktur sehingga terbentuk struktur Asetosal yang paling stabil dengan energi yang minimal.



Energi minimal = 8.6240.

Latihan:

Menentukan struktur 3-Dimensi dan energy minimal dari senyawa berikut:

1. Asam Mefenamat
2. Fenobarbital.

CHEMICAL CALCULATION

Calculations :

1. **Extended Huckle** : charge and surface energy of atom in molecule.
2. **MM2** : steric and minimum energy.
3. **Molecular Dynamic** : cubic and quartic stretch constant, stretch-bend interaction force constant, distance for charge/charge, charge/dipole, dipole/dipole, van der Waals, interactions.
4. **MMFF94** : energy minimum and gradient.

-----MM2 Minimization-----

Pi System: 15 14 13 12 16 17

Pi System: 9 8 7 6 10 11

Warning: Some parameters are guessed (Quality = 1).

Iteration 183: Minimization terminated normally because the gradient norm is less than the minimum gradient norm

Stretch:	0.6595
Bend:	10.5339
Stretch-Bend:	-0.0536
Torsion:	-7.7168
Non-1,4 VDW:	-3.9248
1,4 VDW:	2.5718
Dipole/Dipole:	1.1032
Total:	3.1733

----- GAMESS Interface -----

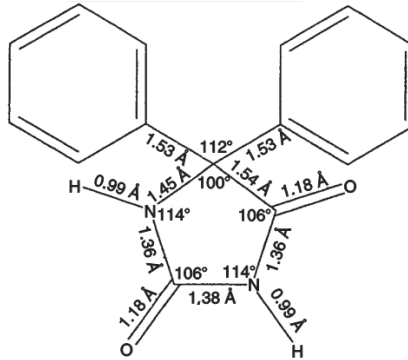
Model: Untitled-1

GAMESS Job: Minimize (Energy/Geometry) RHF/3-21G

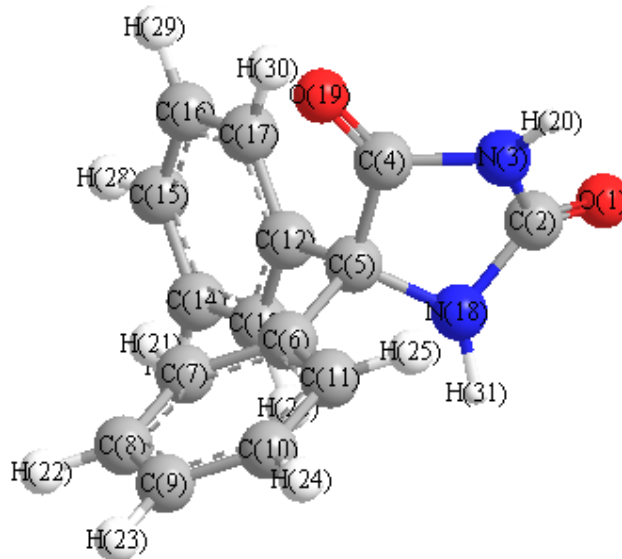
Penggunaan Lain:

1. Predict ^1H -NMR shift,
2. Predict ^{13}C -NMR shift.

Phenytoin



Program: **ChemBio3D Ultra**, View, ChemDraw Panel, ketik Phenytoin, enter → Struktur 3D Fenitoin. Tekan View, Model Display, Show Atoms Symbols, dan Serial Numbers.



Perhitungan Panjang Ikatan

Tekan Structure, Measurements, Generate All Bond Lengths

0	N(18)-H(31)	1.0120	1.0220
0	C(17)-H(30)	1.1000	1.1000
0	C(16)-H(29)	1.1000	1.1000

0	C(15)-H(28)	1.1000	1.1000
0	C(14)-H(27)	1.1000	1.1000
0	C(13)-H(26)	1.1000	1.1000
0	C(11)-H(25)	1.1000	1.1000
0	C(10)-H(24)	1.1000	1.1000
0	C(9)-H(23)	1.1000	1.1000
0	C(8)-H(22)	1.1000	1.1000
0	C(7)-H(21)	1.1000	1.1000
0	N(3)-H(20)	1.0120	1.0120
0	C(4)-O(19)	1.2080	1.2080
0	C(2)-N(18)	1.4450	1.3690
0	C(5)-N(18)	1.4640	1.4600
0	C(12)-C(17)	1.3948	1.4200
0	C(16)-C(17)	1.3949	1.4200
0	C(15)-C(16)	1.3948	1.4200
0	C(14)-C(15)	1.3948	1.4200
0	C(13)-C(14)	1.3949	1.4200
0	C(12)-C(13)	1.3948	1.4200
0	C(5)-C(12)	1.4970	1.4970
0	C(6)-C(11)	1.3948	1.4200
0	C(10)-C(11)	1.3949	1.4200
0	C(9)-C(10)	1.3948	1.4200
0	C(8)-C(9)	1.3948	1.4200
0	C(7)-C(8)	1.3949	1.4200
0	C(6)-C(7)	1.3948	1.4200
0	C(5)-C(6)	1.4970	1.4970
0	C(4)-C(5)	1.5249	1.5090
0	N(3)-C(4)	1.4717	1.3690
0	C(2)-N(3)	1.4505	1.3690
0	O(1)-C(2)	1.2080	1.2080

Perhitungan Sudut Ikatan

Tekan Structure, Measurements, Generate All Bond Angles

0	H(31)-N(18)-C(2)	127.7786	117.4000
0	H(31)-N(18)-C(5)	127.7786	118.0000
0	C(2)-N(18)-C(5)	104.4429	
0	H(30)-C(17)-C(12)	120.0002	120.0000
0	H(30)-C(17)-C(16)	120.0002	120.0000
0	C(12)-C(17)-C(16)	119.9996	
0	H(29)-C(16)-C(17)	120.0012	120.0000
0	H(29)-C(16)-C(15)	120.0012	120.0000
0	C(17)-C(16)-C(15)	119.9976	
0	H(28)-C(15)-C(16)	119.9991	120.0000
0	H(28)-C(15)-C(14)	119.9991	120.0000
0	C(16)-C(15)-C(14)	120.0018	
0	H(27)-C(14)-C(15)	119.9994	120.0000
0	H(27)-C(14)-C(13)	119.9994	120.0000
0	C(15)-C(14)-C(13)	120.0013	
0	H(26)-C(13)-C(14)	120.0015	120.0000
0	H(26)-C(13)-C(12)	120.0015	120.0000
0	C(14)-C(13)-C(12)	119.9969	
0	C(17)-C(12)-C(13)	120.0029	120.0000
0	C(17)-C(12)-C(5)	119.9986	121.4000
0	C(13)-C(12)-C(5)	119.9986	121.4000
0	H(25)-C(11)-C(6)	120.0002	120.0000
0	H(25)-C(11)-C(10)	120.0002	120.0000
0	C(6)-C(11)-C(10)	119.9996	
0	H(24)-C(10)-C(11)	120.0012	120.0000
0	H(24)-C(10)-C(9)	120.0012	120.0000
0	C(11)-C(10)-C(9)	119.9976	
0	H(23)-C(9)-C(10)	119.9991	120.0000
0	H(23)-C(9)-C(8)	119.9991	120.0000
0	C(10)-C(9)-C(8)	120.0018	
0	H(22)-C(8)-C(9)	119.9994	120.0000
0	H(22)-C(8)-C(7)	119.9994	120.0000

0	C(9)-C(8)-C(7)	120.0013	
0	H(21)-C(7)-C(8)	120.0015	120.0000
0	H(21)-C(7)-C(6)	120.0015	120.0000
0	C(8)-C(7)-C(6)	119.9969	
0	C(11)-C(6)-C(7)	120.0029	120.0000
0	C(11)-C(6)-C(5)	119.9986	121.4000
0	C(7)-C(6)-C(5)	119.9986	121.4000
0	N(18)-C(5)-C(12)	112.5519	110.3000
0	N(18)-C(5)-C(6)	110.7589	110.3000
0	N(18)-C(5)-C(4)	104.1578	109.8000
0	C(12)-C(5)-C(6)	106.1682	109.4700
0	C(12)-C(5)-C(4)	112.5519	109.4700
0	C(6)-C(5)-C(4)	110.7589	109.4700
0	O(19)-C(4)-C(5)	127.4603	122.5000
0	O(19)-C(4)-N(3)	127.4603	122.6000
0	C(5)-C(4)-N(3)	105.0794	114.0000
0	H(20)-N(3)-C(4)	128.0920	117.4000
0	H(20)-N(3)-C(2)	128.0920	117.4000
0	C(4)-N(3)-C(2)	103.8160	
0	N(18)-C(2)-N(3)	103.0032	120.0000
0	N(18)-C(2)-O(1)	128.4984	122.6000
0	N(3)-C(2)-O(1)	128.4984	122.6000

E. MEMBUAT ESTIMASI GAMBARAN NMR SENYAWA OBAT

Program: ChemOffice Ultra 2008

1. Membuat estimasi gambaran ¹H-NMR Asetosal

Cara:

- Beri kotak struktur Aspirin
- Tekan **Structure**
- Tekan **Predict ¹H-NMR Shifts** → akan terlihat gambaran seperti pada halaman 18.

Dari gambaran struktur dan spektra $^1\text{H-NMR}$ Asetosal dapat dilihat posisi dari atom H yang dipengaruhi oleh elektronegativitas dari gugus-gugus/atom disekelilingnya.

Makin besar elektronegativitas dari gugus-gugus/atom disekelilingnya maka letak atom H akan makin bergeser ke kiri.

2. Membuat estimasi gambaran $^{13}\text{C-NMR}$ Asetosal

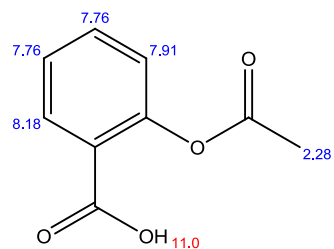
Cara:

- Beri kotak struktur Aspirin
- Tekan **Structure**
- Tekan **Predict $^{13}\text{C-NMR}$ Shifts** → akan terlihat gambaran seperti pada halaman 19.

Dari gambaran struktur dan spektra $^{13}\text{C-NMR}$ Asetosal dapat dilihat posisi dari atom C yang juga dipengaruhi oleh elektronegativitas dari gugus-gugus/atom disekelilingnya.

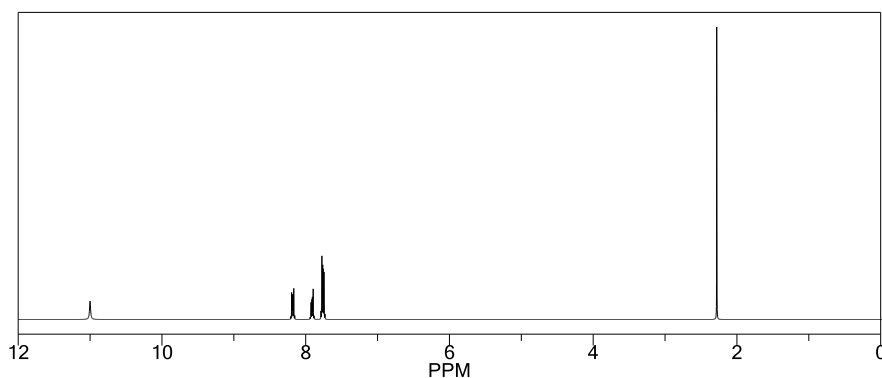
Makin besar elektronegativitas dari gugus-gugus/atom disekelilingnya maka letak atom C akan makin bergeser ke kiri.

ChemNMR ¹H Estimation



Aspirin

Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough



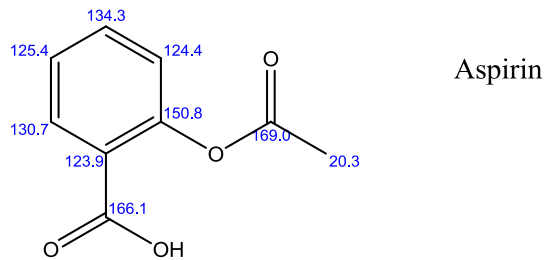
Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
OH	11.0	11.00	carboxylic acid
CH	7.91	7.26	1-benzene
		-0.19	1 -OC(=O)C
		0.21	1 -C(=O)O
		0.63	general corrections
CH	8.18	7.26	1-benzene
		-0.03	1 -OC(=O)C
		0.87	1 -C(=O)O
		0.08	general corrections
CH	7.76	7.26	1-benzene
		-0.03	1 -OC(=O)C
		0.34	1 -C(=O)O
		0.19	general corrections
CH	7.76	7.26	1-benzene
		-0.19	1 -OC(=O)C
		0.21	1 -C(=O)O
		0.48	general corrections
CH ₃	2.28	0.86	methyl
		1.22	1 alpha -C(=O)O
		0.20	general corrections

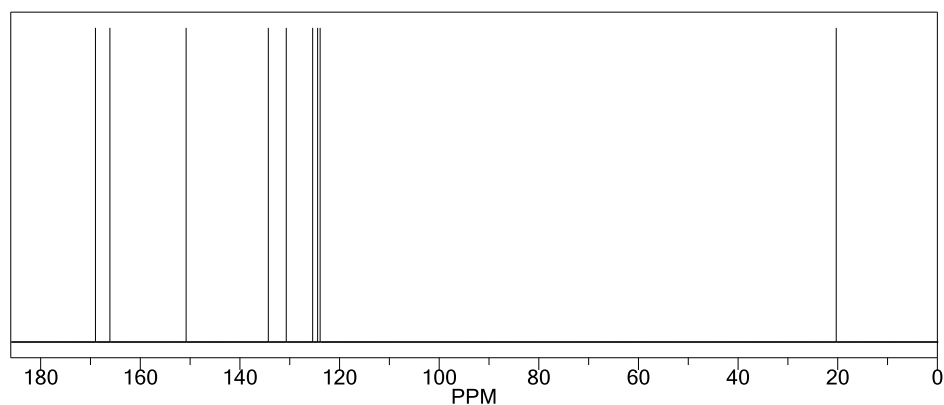
¹H NMR Coupling Constant Prediction

shift	atom index	coupling partner, constant and vector
11.0	3	
7.91	8	7 7.5 H-C*C-H
		6 1.5 H-C*CH*C-H
8.18	5	6 7.5 H-C*C-H
		7 1.5 H-C*CH*C-H
7.76	7	8 7.5 H-C*C-H
		6 7.5 H-C*C-H
		5 1.5 H-C*CH*C-H
		5 7.5 H-C*C-H
7.76	6	7 7.5 H-C*C-H
		8 1.5 H-C*CH*C-H
		8 7.5 H-C*C-H
2.28	12	

ChemNMR ¹³C Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough



Protocol of the C-13 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
C	150.8	128.5	1-benzene
		24.6	1 -O-C(=O)
		1.6	1 -C(=O)-O
		-3.9	general corrections
C	123.9	128.5	1-benzene
		-7.1	1 -O-C(=O)
		2.1	1 -C(=O)-O
		0.4	general corrections
CH	124.4	128.5	1-benzene
		-7.1	1 -O-C(=O)
		-0.1	1 -C(=O)-O
		3.1	general corrections
CH	130.7	128.5	1-benzene
		0.4	1 -O-C(=O)
		1.6	1 -C(=O)-O
		0.2	general corrections
CH	134.3	128.5	1-benzene
		0.4	1 -O-C(=O)
		5.2	1 -C(=O)-O
		0.2	general corrections
CH	125.4	128.5	1-benzene
		-3.2	1 -O-C(=O)
		-0.1	1 -C(=O)-O
		0.2	general corrections
C	166.1	166.0	1-carboxyl
		6.0	1 -1:C*C*C*C*C*1
		-5.9	general corrections
C	169.0	166.0	1-carboxyl
		10.0	1 -C
		-8.0	1 -1:C*C*C*C*C*1 from O-carboxyl
		1.0	general corrections
		-2.3	aliphatic
CH3	20.3	-2.3	aliphatic
		21.8	1 alpha -C(=O)-O
		-2.6	1 gamma -1:C*C*C*C*C*1
		3.4	general corrections

Latihan:

Menentukan gambaran spektra NMR dari:

- Asam Mefenamat
- Fenobarbital.

V. Daftar pustaka

1. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Kimia Medisinal I, Surabaya : Airlangga University Press, 2000.
2. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Prinsip-Prinsip Rancangan Obat, Surabaya: Airlangga University Press, 1998.

BAB IV

ANALISIS HKSA MODEL LFER HANSCH

I. Teori

Untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis melalui parameter kimia fisika, dapat dilakukan perhitungan statistik dengan bantuan komputer, dengan menggunakan program QSAR, STATGRAPHICS, SIGMASTAT, STATISTICA, SPSS atau program statistik yang lain.

Perhitungan statistik yang sering digunakan dalam hubungan struktur dan aktivitas melalui parameter-parameter kimia fisika adalah analisis regresi linier dan non linier.

1. Regresi Linier

Perhitungan regresi linier digunakan untuk mencari hubungan antara aktivitas biologis dengan satu parameter kimia fisika atau lebih.

Regresi linier untuk satu parameter kimia fisika dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$Y = aX + b$$

Y = aktivitas biologis

X = parameter kimia fisika

a dan b = koefisien persamaan regresi

Regresi linier untuk dua parameter kimia fisika atau lebih dapat dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$Y = a X_1 + b X_2 + c$$

$$Y = a X_1 + b X_2 + c X_3 + d$$

X₁, X₂, X₃ = parameter-parameter kimia fisika 1,2,3.

2. Regresi Non Linier

Regresi non linier untuk satu parameter kimia fisika dapat dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$Y = a (X)^2 + b X + c$$

Regresi non linier untuk dua parameter kimia fisika atau lebih dapat dinyatakan melalui persamaan kuadrat sebagai berikut :

$$Y = -a (X1)^2 + b X1 + cX2 + d$$

$$Y = -a (X1)^2 + b X1 + cX2 + d X3 + e$$

3. Kriteria Statistik

Keabsahan persamaan yang diperoleh dan arti perbedaan parameter yang digunakan dalam hubungan struktur-aktivitas model LFER Hansch, dapat dilihat dengan beberapa kriteria statistik seperti r , r^2 , F , t , dan s .

Arti kriteria statistik :

- a. Nilai r (koefisien korelasi) menunjukkan tingkat hubungan antara data aktivitas biologis pengamatan percobaan dengan data hasil perhitungan berdasarkan persamaan yang diperoleh dari analisis regresi. Koefisien korelasi adalah angka yang bervariasi mulai dari 0 sampai 1. Semakin tinggi nilainya semakin baik hubungannya. Untuk mendapatkan nilai koefisien korelasi yang dapat diterima tergantung jumlah data penelitian. Semakin banyak jumlah data penelitian semakin rendah koefisien korelasi atau nilai r yang dapat diterima. Dalam penelitian hubungan struktur-aktivitas dicobadicapai suatu nilai r yang lebih besar dari 0,9.
- b. Nilai r^2 menunjukkan berapa % aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan parameter sifat kimia fisika yang digunakan. Contoh : suatu hubungan yang mempunyai koefisien korelasi (r) = 0,990 berarti dapat menjelaskan $(0,990)^2 \times 100\% = 98\%$ dari variasi antar data.
- c. Nilai F menunjukkan kemaknaan hubungan bila dibandingkan dengan tabel F . Makin besar nilai F makin besar derajat kemaknaan hubungan. Nilai F adalah indikator bilangan untuk menunjukkan bahwa hubungan, yang dinyatakan oleh persamaan yang didapat, adalah benar atau merupakan kejadian kebetulan. Semakin tinggi nilai F semakin kecil kemungkinan hubungan tersebut adalah kebetulan.
- d. Nilai t menunjukkan perbedaan koefisien regresi a , b , c , dan d dari persamaan regresi bila dibandingkan dengan tabel t .

e. Nilai s (simpangan baku) menunjukkan nilai variasi kesalahan dalam percobaan.

4. Analisis Statistik HKSA Model LFER Hansch

Hansch (1963) mengemukakan suatu konsep bahwa hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis ($\log I/C$) suatu senyawa dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter-parameter sifat kimia fisik dari substituen yaitu parameter hidrofobik (π), elektronik (σ) dan sterik (E_s). Model pendekatan ini disebut pula model hubungan energi bebas linier (linear Free energy Relationships = LFER) yang dinyatakan melalui persamaan regresi linier sebagai berikut :

$$\text{Log } I/C = a \sum \pi + b \sum \sigma + c \sum E_s + d$$

atau persamaan parabolik (nonlinier) sebagai berikut :

$$\text{Log } I/C = -a \sum \pi^2 + b \sum \pi + c \sum \sigma + d \sum E_s + e$$

C = kadar untuk respon biologis baku

$\sum \pi$, $\sum \sigma$ dan $\sum E_s$ = sumbangan sifat-sifat hidrofobik, elektronik dan sterik dari gugus-gugus terhadap sifat-sifat senyawa induk yang berhubungan dengan aktivitas biologis.

a, b, c, d dan e = bilangan (tetapan) yang didapat dari perhitungan analisis regresi linier.

5. Parameter Sifat Kimia Fisika dalam HKSA Model LFER Hansch

Parameter sifat kimia fisika yang sering digunakan dalam HKSA model Hansch adalah parameter hidrofob, elektronik dan sterik.

a. Parameter hidrofobik

Parameter hidrofobik (lipofilik) yang sering digunakan dalam HKSA antara lain adalah logaritma koefisien partisi ($\log P$), tetapan π Hansch, tetapan fragmentasi f Rekker-Mannhold dan tetapan kromatografi R_m .

b. Parameter elektronik

Tetapan elektronik yang sering digunakan dalam hubungan struktur dan aktivitas adalah tetapan σ Hammett, tetapan σ_i Charton, tetapan σ^* Taft dan tetapan F, R Swain-Lupton.

c. Parameter sterik

Tetapan sterik yang sering digunakan dalam hubungan struktur-aktivitas antara lain adalah tetapan Es Taft, tetapan Es Hancock, tetapan dimensi van der Waals, tetapan U Charton dan tetapan sterimol Verloop.

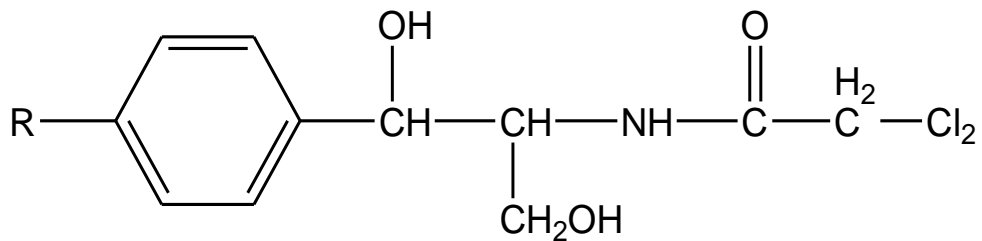
Karena data tetapan sterik di atas tidak tersedia untuk banyak tipe substituen, parameter sterik yang dihitung secara teoritis juga sering digunakan dalam hubungan struktur-aktivitas. Parameter sterik tersebut antara lain adalah berat molekul (BM), refraksi molar (RM), dan parakor ([P]).

Contoh: Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Turunan Kloramfenikol

Hansch dan kawan-kawan (1963), telah melakukan penelitian hubungan kuantitatif perubahan struktur (R), sifat kimia fisika (σ =sifat elektronik, π = sifat lipofilik dan Refraksi Molar = sifat sterik) dan aktivitas antibakteri ($\log A$) terhadap *Staphylococcus aureus* pada turunan kloramfenikol yang datanya dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Uji aktivitas antibakteri turunan kloramfenikol terhadap *Staphylococcus aureus*

Struktur umum turunan kloramfenikol :



No.	R	σ (para)	π (ar)	π^2	RM	Log A
1.	NO ₂	0,71	-0,06	0,0036	7,36	2,00
2.	CN	0,68	-0,31	0,0961	6,33	1,40
3.	SO ₂ CH ₃	0,65	-0,47	0,0209	13,49	1,04
4.	CO ₂ CH ₃	0,32	-0,04	0,0016	12,87	1,00
5.	Cl	0,37	0,70	0,4900	6,03	1,00
6.	NN-C ₆ H ₅	0,58	1,72	2,9584	31,31	0,78
7.	OCH ₃	0,12	-0,04	0,0016	7,87	0,74
8.	NHCO-C ₆ H ₅	0,22	0,72	0,5184	34,64	0,40
9.	NHCOCH ₃	0,10	-0,79	0,6241	14,93	-0,30

Melalui perhitungan statistik analisis regresi non linier dengan bantuan komputer (misal dengan menggunakan program QSAR, STATGRAPH atau SPSS) akan didapatkan persamaan hubungan yang terbaik dari perubahan struktur dan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dari turunan kloramfenikol melalui parameter kimia fisika π dan σ sebagai berikut :

$$\text{Log A} = -0,54 (\pi^2) + 0,48 \pi + 2,14 \sigma + 0,22$$

$$(n=9 ; r = 0,945 \text{ atau } r^2 = 0,89 ; S = 0,26 ; F = 13,84)$$

II. Alat-alat

1. Komputer dan kelengkapannya
2. Program komputer QSAR

III. Cara kerja

1. Membuka program QSAR
2. Klik Regress

3. Klik menu 'Input data from keyboard'
4. Masukkan nama file
5. Masukkan jumlah komponen yang dianalisa
6. Masukkan jumlah variabel bebas
7. Masukkan nama untuk variabel bebas dan terikat
8. Masukkan angka-angka untuk variabel bebas masing-masing komponen
9. Simpan data
10. Panggil nama file dan kembali ke main menu
11. Pilih menu 'Perform regression analysis'
12. Masukkan judul data yang akan dihitung
13. Cetak hasil

IV. Tugas

Tugas 1

1. Menghitung korelasi antara sifat lipofilik (π) dengan aktivitas antibakteri ($\log A$) turunan kloramfenikol (linier dan non linier) $\rightarrow \pi$ vs $\log A$ dan π^2 vs $\log A$.
2. Menghitung korelasi antara sifat elektronik (σ) dengan aktivitas antibakteri turunan kloramfenikol $\rightarrow \sigma$ vs $\log A$
3. Menghitung korelasi antara sifat sterik (RM = Refraksi Molar) dengan aktivitas antibakteri turunan kloramfenikol $\rightarrow RM$ vs $\log A$
4. Menghitung korelasi antara sifat lipofilik (π), sifat elektronik (σ) dengan aktivitas antibakteri turunan kloramfenikol (linier dan non linier) $\rightarrow \pi, \sigma$ vs $\log A$ dan π, π^2, σ vs $\log A$.
5. Menghitung korelasi antara sifat lipofilik (π), sifat elektronik (σ) dan sifat sterik (RM) dengan aktivitas antibakteri turunan kloramfenikol (linier dan nonlinier) $\rightarrow \pi, \sigma, RM$ vs $\log A$ dan π, π^2, σ, RM vs $\log A$.
6. Memilih persamaan regresi yang mempunyai kemaknaan hubungan 'terbaik' dan menentukan parameter kimia fisika yang paling berperan terhadap aktivitas.

Tugas 2

Melakukan analisis HKSA model LFER Hansch turunan fenol (senyawa no. 1-8) melalui parameter sifat kimia fisika (log P, pKa, dan RM) yang nilai-nilainya didapat dari data komputer (program ChemOffice 2008) dengan aktivitas antibakteri terhadap *E. thyposa*.

Data aktivitas antibakteri turunan fenol adalah sebagai berikut :

Analisis regresi linier :

1 parameter :

- a. Log P dengan aktivitas
- b. RM dengan aktivitas
- c. pKa dengan aktivitas

2 parameter :

- a. log P dan pKa dengan aktivitas
- b. RM dan pKa dengan aktivitas

Analisis regresi nonlinier :

1 parameter : log P², log P dengan aktivitas

2 parameter : log P², log P dan pKa dengan aktivitas

Nama bahan	pKa	Log P	RM	Phenol Coefficients	
				<i>E. thyposa</i>	<i>S. aureus</i>
1. Fenol	10,00			1,0	1,0
2. 4-Metilfenol	10,30			2,5	2,5
3. 4-Klorofenol	9,38			3,9	3,9
4. 4-Nitrofenol	7,16			0,1	-
5. Nipagin	8,40			1,2	-
6. Nipasol	8,40			5,8	-
7. 3-Metil asam salisilat	3,15			2,9	-
8. Asam salisilat	3,00			1,3	-

V. Daftar pustaka

1. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Kimia Medisinal I, Surabaya : Airlangga University Press, 2000.
2. Siswandono dan Soekardjo B. (Eds). Prinsip-Prinsip Rancangan Obat, Surabaya: Airlangga University Press, 1998.

3. Doerge RF, Ed., Wilson and Gisvol's Textbook of Medicinal Organic and Pharmaceutical Chemistry, 8th ed., Philadelphia, Toronto : J.B Lippincott Company, 1982.

BAB V
ANALISIS HKSA MODEL *DE NOVO* FREE-WILSON

I. Teori

Free dan Wilson (1964), mengembangkan suatu konsep hubungan struktur dan aktivitas biologis obat (HKSA) yang dinamakan model de novo atau model matematik Free-Wilson. Mereka menyatakan bahwa respon biologis merupakan sumbangan aktivitas dari gugus-gugus substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk, yang dinyatakan melalui persamaan sebagai berikut :

$$\text{Log I/C} = \Sigma S + \mu$$

Log I/C = logaritma aktivitas biologis

ΣS = total sumbangan substituen terhadap aktivitas biologis senyawa induk

μ = aktivitas biologis senyawa induk

Pada substitusi bermacam-macam gugus pada daerah atau zona yang berbeda dalam struktur senyawa induk, maka :

$$\text{Log I/C} = \Sigma A_n.B_n + \mu$$

$\Sigma A_n.B_n$ = total sumbangan aktivitas dari n substituen dalam n zona terhadap aktivitas senyawa induk

Untuk menghitung sumbangan tiap-tiap gugus terhadap aktivitas biologis struktur induk, digunakan perhitungan statistik cara matriks dengan bantuan komputer.

Dari perhitungan tersebut akan didapat gugus-gugus yang memberikan sumbangan optimal terhadap aktivitas biologis struktur induk.

Contoh model de novo Free-Wilson adalah hubungan struktur dan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dari turunan 6-deoksitetrasiklin yang dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel Potensi penghambatan in vitro beberapa turunan 6-deoksitetrasiklin terhadap *Staphylococcus aureus*

No. Senyawa	R		X			Y			Log 1 /C
	H	CH ₃	NO ₂	Cl	Br	NO ₂	NH ₂	NHCOCH ₃	
1.	+		+			+			60
2.	+			+		+			21
3.	+				+	+			15
4.	+			+			+		525
5.	+				+		+		320
6.	+		+				+		275
7.		+	+				+		160
8.		+	+					+	15
9.		+			+		+		140
10.		+			+			+	75

Keterangan :

Aktivitas biologis (log 1/C) di atas dibandingkan dengan aktivitas tetrasiklin (=100)

Bila persamaan (2) dijabarkan lebih lanjut sesuai dengan kondisi percobaan di atas, didapat persamaan sebagai berikut :

$$\text{Aktivitas biologis} = (R) + (X) + (Y) + N$$

(R), (X) dan (Y) = sumbangan aktivitas gugus yang terdapat pada posisi R, X dan Y.

Dari hasil percobaan pada tabel diatas, dibuat persamaan sebagai berikut :

1.	(H)R	+ (NO ₂)X	+ (NO ₂)Y	+ μ	= 60
2.	(H)R	+ (Cl)X	+ (NO ₂)Y	+ μ	= 21
3.	(H)R	+ (Br)X	+ (NO ₂)Y	+ μ	= 15
4.	(H)R	+ (Cl)X	+ (NH ₂)Y	+ μ	= 525
5.	(H)R	+ (Br)X	+ (NH ₂)Y	+ μ	= 320
6.	(H)R	+ (NO ₂)X	+ (NH ₂)Y	+ μ	= 275
7.	(CH ₃)R	+ (NO ₂)X	+ (NH ₂)Y	+ μ	= 160
8.	(CH ₃)R	+ (NO ₂)X	+ (NHCOCH ₃)Y	+ μ	= 15
9.	(CH ₃)R	+ (Br)X	+ (NH ₂)Y	+ μ	= 140
10.	(CH ₃)R	+ (Br)X	+ (NHCOCH ₃)Y	+ μ	= 75

Keterangan untuk hasil percobaan pada persamaan nomor 1 :

(H)R = sumbangan aktivitas atom H pada posisi R terhadap aktivitas senyawa induk.

(NO₂)X = sumbangan aktivitas gugus NO₂ pada posisi X terhadap aktivitas senyawa induk.

(NO₂)Y = sumbangan aktivitas gugus NO₂ pada posisi Y terhadap aktivitas senyawa induk.

μ = aktivitas biologis dari senyawa induk

60 = hasil uji respon biologis pada senyawa 1

Dari 10 persamaan diatas ada 9 harga yang tidak diketahui. Melalui perhitungan statistik yang diselesaikan dengan bantuan komputer menggunakan program QSAR model de novo, dapat dihitung aktivitas senyawa induk (μ) dan harga sumbangan 8 substituen terhadap aktivitas senyawa induk dari 10 turunan 6-deoksitetrasiklin.

II. Alat-alat

1. Komputer dan kelengkapannya
2. Program komputer QSAR

III. Cara kerja

1. Membuka program Q^c ^ A ^ D

Analisis HKSA Model De Novo

2. Klik 'NOVO'
3. Pilih menu 'Construct the data Matrix'
4. Masukkan nama file
5. Masukkan jumlah komponen yang akan dianalisa
6. Masukkan jumlah posisi substituen pada struktur dan jumlah gugus pada masing-masing substituen
7. Masukkan variabel terikat
8. Masukkan nama gugus pada masing-masing substituen
9. Masukkan data pada masing-masing nama gugus
10. Untuk menghitung data hasil analisis, panggil nama FILE
11. Kembali ke main menu
12. Pilih 'Perform multiple linier regress'
13. Masukkan judul data yang akan diitung
14. Cetak hasil

IV. Tugas

1. Melakukan analisis hubungan struktur-aktivitas model pendekatan de novo Free-Wilson terhadap turunan 6-deoksitetrasiklin menggunakan program QSAR, yaitu mencari besar sumbangan tiap-tiap substituen terhadap aktivitas senyawa induk.
2. Mencari gugus dengan sumbangan terbesar terhadap aktivitas senyawa induk.
3. Bagaimana pengaruh gugus metil pada posisi R terhadap aktivitas senyawa induk?

Tugas Praktikum:

- Pelatihan Analisis QSAR Model De Novo dari jurnal yang diberikan dosen
- Pelatihan Analisis QSAR Model LFER Hansch dari jurnal yang diberikan dosen

V. Daftar pustaka

1. Siswandono dan Soekardio B (Eds) Kimia Medisinal I Surabaya : Analisis HKSA Model De Novo
Airlangga University, -----, -----

2. Purchel WP, Bass GE, Clayton JM. Strategy of Drug Design : A Guide to Biological Activity, New York : John Wiley & Sons Inc., 1983.

Analisis HKSA Model De Novo

HASIL PERCOBAAN
PENENTUAN TETAPAN KROMATOGRAFI R_m

Nama :
NIM :
Kelompok :

Nama Senyawa	Nilai R_f			Nilai R_m
	$R_f 1$	$R_f 2$	Rerata	
Nipagin				
Nipasol				
Parasetamol				
Asetanilida				

Perhitungan :

Mengetahui
Dosen

Jember,.....
Praktikan

(.....)

(.....)

HASIL PERCOBAAN
PENENTUAN NILAI DERAJAT IONISASI (pKa)

Nama : _____

NIM : _____

Kelompok : _____

pKa nipagin literatur :

pH	Absorbansi		$A_{\lambda 1}$	$A_{\lambda 2}$	pKa
	$\lambda 1 =$ nm	$\lambda 2 =$ nm			

Perhitungan :

Mengetahui

Dosen

(.....)

Jember,.....

Praktikan

(.....)

HASIL PENGAMATAN
LATIHAN KOMPUTER PROGRAM CHEMOFFICE PRO 2004

Nama :

NIM :

Kelompok :

Hasil penentuan sifat kimia-fisika turunan fenol dan sulfonamida.

Nama Bahan	Log P	pKa	BM	MR
1. Fenol				
2. 4-metilfenol				
3. 4-klorofenol				
4. Nipagin				
5. Nipasol				
6. Sulfadiazin				
7. Sulfamerazin				
8. Sulfanilamid				
9. Sulfaguanidin				
10. Sulfadoksin				

Mengetahui

Dosen

(.....)

Jember,.....

Praktikan

(.....)