

SIMULASI EFEKTIVITAS SENYAWA OBAT ERITROMISIN F DAN $\Delta^{6,7}$ ANHIDROERITROMISIN F DALAM LAMBUNG MENGGUNAKAN METODE SEMIEMPIRIS *AUSTIN MODEL 1* (AM1)

Agung Tri Prasetya, M. Alauhdin, Nuni Widiarti

Kimia FMIPA Unnes

ABSTRAK

Perkembangan pesat teknologi mikroprosesor telah mempengaruhi perkembangan ilmu kimia. Penggunaan komputer sebagai peralatan kerja laboratorium dikembangkan menjadi suatu aspek kajian yang disebut dengan kimia komputasi. Penelitian ini akan dibuat senyawa eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F beserta turunannya dan selanjutnya dihitung energinya masing-masing menggunakan metode semiempiris AM1 dalam program Hyperchem 7.5 versi evaluasi. Struktur eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F dioptimasi untuk memperoleh struktur yang mendekati keadaan yang sebenarnya. Analisis polaritas, energi ikat dan sudut torsinya dilakukan untuk mengetahui sifat strukturnya. Energi ikat dari berbagai macam senyawa turunan eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F di dalam suatu reaksi dekomposisi dalam suasana asam dihitung untuk memperoleh suatu jalur mekanisme dekomposisi yang paling mungkin. Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa mekanisme dekomposisi eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F dapat diprediksi menggunakan metode semiempiris AM1. Senyawa eritromisin F dapat mengalami reaksi dekomposisi dan diakhiri dengan terbentuknya senyawa eritralosamin dan lepasnya gula netral kladinosa, sedangkan senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F dalam dekomposisi asam tidak dapat berlangsung hingga lepasnya gula netral kladinosa dan terbentuk senyawa 9,11;9,12-spiroketal. Jadi di dalam asam lambung, senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F diprediksi akan lebih tahan asam dibandingkan senyawa eritromisin F.

Kata Kunci: Dekomposisi, eritromisin, $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F, energi ikat, Semiempiris, AM1

PENDAHULUAN

Dewasa ini, eksperimen komputer memainkan peranan penting dalam perkembangan sains. Pada masa lalu, sains ditunjukkan oleh kaitan antara eksperimen dan teori. Dalam banyak hal, pemodelan diikuti oleh penyederhanaan permasalahan dalam upaya menghindari kompleksitas perhitungan, sehingga sering aplikasi dari model teoritis ini tidak dapat menjelaskan bentuk nyata dari sistem makroskopis, seperti sistem larutan, protein dan lain lain.

Penelitian-penelitian kimia dengan menggunakan komputer sebagai alat bantu terus dilakukan dan dikembangkan. Di negara-negara maju seperti Amerika dan negara-negara di Eropa telah sampai ke tahap-tahap yang cukup rumit, sebagai contoh penelitian mengenai rekayasa genetika, membuat desain-desain obat baru, baik senyawa organik maupun anorganik (Kendal, 1995).

Pemodelan molekul merupakan salah satu bagian kimia komputasi tentang studi struktur molekul, yang mempelajari tentang struktur, sifat, karakteristik dan kelakuan suatu molekul (Pranowo, 2000). Sebagai contoh pemodelan molekul yaitu untuk mempelajari dan mendapatkan informasi tentang ketahanan suatu senyawa obat eritromisin dan $\Delta^{6,7}$ -anhidro-eritromisin dalam suasana asam.

Selama ini eritromisin dan $\Delta^{6,7}$ -anhidroeritromisin memiliki kelemahan dalam hal ketahanan terhadap asam pada penggunaannya. Di dalam lambung, obat tersebut mengalami dekomposisi menjadi struktur yang tidak aktif disebabkan adanya asam lambung. Semakin obat ini tahan terhadap asam lambung, semakin lama efek pengobatan yang didapatkan.

Dalam penelitian ini akan dibuat senyawa eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ -anhidro-eritromisin F beserta turunannya dan selanjutnya dihitung energinya masing-masing. Dari data energi tersebut dapat diketahui senyawa turunan yang paling stabil dan paling mungkin dijumpai dalam rangkaian mekanisme dekomposisi. Sehingga pada akhir penelitian dapat diketahui apakah kedua senyawa eritromisin tersebut dapat terdekomposisi dalam suasana asam atau tidak, sehingga diketahui senyawa obat manakah yang lebih mudah rusak dan manakah yang lebih tahan terhadap asam lambung.

Dipilih metode semiempiris AM1 karena metode ini tidak memerlukan memori yang besar dan waktu yang banyak. Selain itu, metode ini dapat memprediksi molekul-molekul dengan jumlah elektron valensi banyak dengan ketepatan yang lebih baik dan mampu menghitung energi yang ditimbulkan oleh ikatan hidrogen dari atom O dan N. Pada metode AM1 senyawa-senyawa bervalensi banyak dapat diprediksi dengan ketepatan lebih baik dan dilibatkan atom-atom hidrogen dalam perhitungan.

METODE

Pembuatan senyawa awal

Untuk melakukan penelitian ini dibutuhkan struktur 3 dimensi dari senyawa eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ -anhidro-eritromisin F dengan bentuk serta konfigurasi yang tepat. Struktur dasar eritromisin F diambil dari internet (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dalam bentuk Protein Data Bank

(*pdb). Struktur tersebut kemudian disimpan dalam bentuk *.hin dan selanjutnya digunakan sebagai senyawa awal pada penelitian ini.

Optimasi geometri

Sebelum dilakukan optimasi geometri, perangkat lunak HyperChem diatur terlebih dahulu menggunakan metode perhitungan *Semiempiris AM1* melalui menu *Setup*. Selanjutnya dipilih *Menu Compute, Geometry Optimization* dan kemudian diklik OK. Setiap akan melakukan perhitungan apapun dibuat *log files* untuk mencatat proses yang terjadi. Optimasi geometri dilakukan untuk memperoleh struktur yang paling stabil dari senyawa eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F.

Analisa struktur seyawa obat

Untuk melakukan analisis struktur senyawa eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidro-eritromisin F dibutuhkan data energi *log files* yang telah diperoleh dari hasil optimasi geometri. Selanjutnya dicari panjang ikatan, sudut, serta momen dipol dari beberapa atom pada kedua senyawa tersebut. Mengacu pada data yang diperoleh, dilakukan analisis untuk mencari sifat-sifat struktur senyawa tersebut.

Mekanisme dekomposisi eritromisin F

Mekanisme reaksi dekomposisi senyawa eritromisin F dapat diprediksi dengan menghitung energi ikat dari senyawa obat tersebut dan senyawa-senyawa turunan yang mungkin terjadi. Senyawa turunan tersebut dirancang dengan berpedoman pada struktur awal eritromisin F yang telah diperoleh dari langkah sebelumnya. Senyawa dengan energi paling rendah dipilih sebagai senyawa yang dipakai pada rancangan jalur mekanisme dekomposisi. Pemilihan senyawa dengan energi terendah berdasar pada kestabilannya diantara yang lain.

Mekanisme dekomposisi $\Delta^{6,7}$ anhidro-eritromisin F

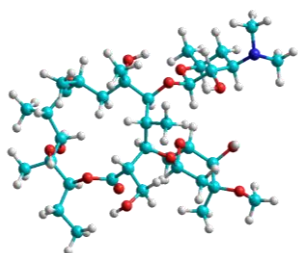
Mekanisme reaksi dekomposisi senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F dapat diprediksi dengan cara yang sama, yaitu menghitung energi ikat dari masing-masing senyawa obat beserta turunannya. Senyawa turunan tersebut juga dirancang dengan berpedoman pada struktur awal $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F yang telah ada. Senyawa dengan energi terendah dipilih untuk

dimasukkan dalam jalur mekanisme reaksi dekomposisi sehingga didapatkan mekanisme yang benar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

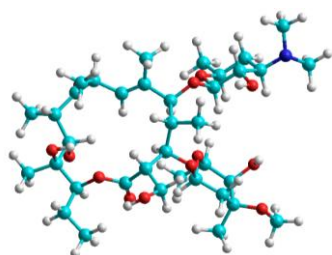
Pemodelan Senyawa Eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F

Pada penelitian ini digunakan struktur 3 dimensi senyawa eritromisin F yang diambil dari (<http://www.rcsb.org/>) dalam bentuk pdb. Hal ini dikarenakan, senyawa obat pada umumnya sangat spesifik untuk suatu reaksi tertentu dan mempunyai konformasi yang tepat. Oleh karena itu, data tentang konformasi yang tepat sangat dibutuhkan. File pdb yang diambil dari internet tersebut selanjutnya diubah dalam bentuk hin untuk selanjutnya digunakan sebagai senyawa awal.



Gambar 1. Struktur 3 dimensi senyawa eritromisin F

Dari struktur senyawa awal yang sudah ada selanjutnya dimodifikasi pada ikatan antara atom C6 dan C7 dari ikatan tunggal menjadi ikatan rangkap dua dengan menghilangkan gugus -OH pada atom C6. Sehingga diperoleh struktur senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F



Gambar 2. Struktur 3 dimensi senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F

Selanjutnya kerangka struktur senyawa obat tersebut dilakukan optimasi geometri menggunakan metode semiempiris *Austin Model 1* (AM1). Tujuan dari optimasi ini adalah untuk menghitung energi terendah dan gaya atomik terkecil serta untuk menampilkan struktur molekul, sedemikian rupa sehingga mendekati struktur yang sebenarnya.

Analisis Struktur Senyawa Obat

Analisis struktur senyawa obat dilakukan terhadap dua struktur senyawa awal yaitu eritromisin F dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F dengan melihat parameter yang akan dicari dalam optimasi yaitu panjang ikatan, sudut ikatan, dan momen dipol. Pengamatan semua sudut dan jarak ikat antar atom dalam struktur senyawa obat membutuhkan ketelitian karena mudah timbul kesalahan akibat kelelahan mata pengamat. Sehingga, pengamatan hanya ditujukan pada daerah gugus yang berperan dalam dekomposisi oleh asam.

Gambar 3. Gugus penting dalam dekomposisi eritromisin (a) dan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F (b) oleh asam lambung

Dari dua gambar senyawa diatas ada perbedaan yaitu pada atom C6 dan C7. Pada senyawa eritromisin F atom C6 dan C7 memiliki ikatan tunggal, atom C6 mengikat gugus -OH, sedangkan pada senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F atom C6 tidak mengikat gugus -OH dan ikatannya rangkap. Sehingga dengan adanya perbedaan tersebut menyebabkan konformasi senyawa berubah secara keseluruhan. Perubahan terlihat pada panjang ikatan, sudut dan momen dipolnya.

Pada senyawa eritromisin F panjang ikat gugus C=O karbonil sebesar 1,23671 Å berbeda 0,0006 Å dengan gugus C=O pada senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F (1,23665 Å). Perbedaan tersebut akibat perubahan konformasi pada senyawa. Gugus yang berpengaruh pada pengurangan panjang ikatan ini adalah gugus -OH yang terikat pada atom C6. Perubahan konformasi ini juga berpengaruh pada sudut torsi. Dimana sudut torsi senyawa eritromisin F antara O_{karbonil}-C9-C8-C6 adalah -61,9188°. Sedangkan pada senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidro-eritromisin F sebesar -67,5682°. Selisih keduanya cukup jauh sebesar 5,6494°.

Hasil perhitungan menggunakan metode AM1 menunjukkan bahwa momen dipol eritromisin F sebesar 3,609D, sedangkan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F sebesar 2,83D. Dari sini terlihat bahwa momen dipol eritromisin $\Delta^{6,7}$ anhidro-eritromisin F 0,779D lebih tinggi dibandingkan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F. Peniadaan gugus -OH pada atom C6 menurunkan polaritas senyawa. Hal ini karena gugus -OH memiliki polaritas yang cukup tinggi. Polaritas kedua senyawa ini masih diatas air, dimana momen dipol air 1,84D. penurunan polaritas ini menunjukkan eritromisin F sensitif terhadap asam dan terjadi penurunan sensitifitasnya pada $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F.

Mekanisme Dekomposisi Eritromisin F

Reaksi dekomposisi eritromisin diinisiasi oleh serangan nukleofilik dari gugus hidroksi (-OH) C6 terhadap gugus karboksil (C=O) C9 pada cincin makrolakton sehingga pada akhir reaksi menghasilkan senyawa non aktif eritralosamin dan gula kladinosa (Sunazuka dan Omura, 2002).

Setiap tahap pada mekanisme dianalisis berdasarkan perhitungan energi setelah dilakukan optimasi geometri. Hasil optimasi geometri adalah suatu kumpulan data dalam sebuah berkas yang disebut *log files*. Di dalamnya tercantum data-data perhitungan termasuk energi ikat yang digunakan untuk menentukan jalur mekanisme yang paling mungkin dalam suasana asam. Perhitungan dilakukan menggunakan rumusan energi ikat total.

$$\Delta E_{\text{binding}} = E_{\text{produk}} - E_{\text{reaktan}}$$

dimana,

$$\begin{aligned} \Delta E_{\text{binding}} &= \text{energi ikat struktur pada tiap reaksi} \\ E_{\text{produk}} &= \text{energi total senyawa produk} \\ E_{\text{reaktan}} &= \text{energi total senyawa reaktan} \end{aligned}$$

Dari turunan-turunan senyawa eritromisin F, diperoleh data energi yang berbeda seperti disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1 Data energi hasil perhitungan semiempiris AM1 beberapa senyawa turunan eritromisin F

Nama Senyawa	Energi Total (kcal/mol)	Energi Ikat (kcal/mol)
eritromisin F	-238857,7736	-11440,9841
senyawa 1	-238860,7493	-11443,9598
senyawa 2	-238840,8389	-11424,0494
senyawa 3	-238849,5665	-11432,7770
senyawa 4	-230801,2319	-11199,6309
senyawa 5	-230786,4858	-11184,8847
senyawa 6	-230782,6344	-11181,0333
senyawa 7	-230796,2708	-11194,6698
senyawa 8	-230794,2204	-11192,6193
senyawa 9	-172511,8905	-8562,5705
senyawa 10	-58296,1226	-2643,8415
senyawa 11	-172490,5311	-8541,2112
H ₂ O	-8038,2178	-223,0294
H ⁺	0	262,8031

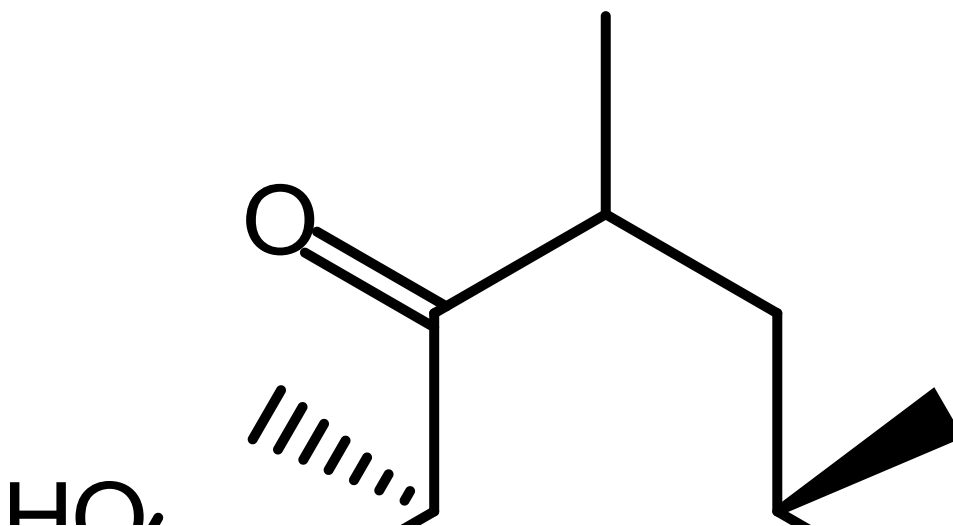
Langkah awal reaksi dekomposisi eritromisin F yaitu dimulai dengan reaksi protonasi terhadap gugus karbonil. Walaupun terdapat 2 gugus karbonil dalam senyawa eritromisin F, protonasi hanya terjadi pada gugus karbonil C9. Hal ini dikarenakan jika protonasi terjadi pada gugus karbonil C14 energi total yang diperoleh sangat besar sehingga kemungkinan terjadinya reaksi protonasi pada gugus karbonil C14 sangat kecil. Reaksi protonasi akan mengubah gugus karbonil C=O menjadi gugus alkohol C-OH.

Reaksi protonasi yang mengubah gugus C=O menjadi C-OH terlihat pada gambar 6

Gambar 4. Protonasi pada C9 senyawa eritromisin F

Dari tahap awal reaksi dekomposisi senyawa eritromisin F dapat disimpulkan bahwa jalur mekanisme yang paling mungkin adalah pembentukan senyawa 1, kemudian tahap kedua mengarah pada pembentukan senyawa 4, tahap ketiga jalur mekanisme mengarah pada senyawa 7, dan pada tahap terakhir yaitu pada tahap keempat, mekanisme reaksi dekomposisi eritromisin F mengarah pada pembentukan senyawa 9.

Dengan melihat tahap-tahap tersebut, disusun mekanisme dekomposisi senyawa eritromisin F seperti pada gambar 5.



Gambar 5. Mekanisme dekomposisi eritromisin F dalam suasana asam hasil perhitungan kimia komputasi

Mekanisme reaksi dekomposisi hasil penelitian yang terlihat pada gambar 5 sama persis dengan mekanisme yang dikemukakan oleh sunazuka dan omura. Dimana hasil akhirnya adalah eritralosamin (senyawa 9) dan gula kladinosa (senyawa 10). Eritralosamin merupakan merupakan senyawa nonaktif, yaitu senyawa yang tidak memiliki aktivitas obat, sedangkan gula kladinosa merupakan gula netral penyusun struktur senyawa obat eritromisin.

Mekanisme Dekomposisi $\Delta^{6,7}$ anhidro-eritromisin F

Senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F merupakan turunan dari senyawa eritromisin. Di dalam asam lambung, senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F tidak mudah terdekomposisi. Senyawa ini lebih tahan asam dibandingkan senyawa eritromisin, hal ini dikarenakan tidak memiliki gugus -OH yang menginisiasi reaksi dekomposisi.

Dipelajari jalur mekanisme dekomposisi $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F untuk membuktikan bahwa senyawa tersebut lebih tahan asam dibandingkan dengan senyawa eritromisin F dengan membuat senyawa-senyawa turunan dari $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F kemudian dihitung energinya. Untuk mendapatkan energi tersebut dilakukan optimasi terhadap senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F beserta turunan-turunannya. Seperti halnya eritromisin F, perhitungan juga dilakukan menggunakan rumus energi ikat total ($\Delta E_{\text{binding}}$). Dengan mencari senyawa turunan yang energi ikat totalnya paling rendah, reaksi dekomposisi dapat disusun.

Tabel 4.6 Data energi hasil perhitungan semiempiris AM1 beberapa senyawa turunan $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F

Nama Senyawa	Energi Total (kkal/mol)	Energi Ikat (kkal/mol)
$\Delta^{6,7}$ anhidro-eritromisin F	-230809,5096	-11207,9086
senyawa A	-230794,0471	-11192,4461
senyawa B	-230800,6434	-11199,0423
senyawa C	-222737,3209	-10950,9082
senyawa D	-222742,5032	-10956,0906
senyawa E	-222048,9086	-10788,1023
senyawa F	-222722,3776	-10935,9650
senyawa G	-214683,3022	-10712,0779
Nama Senyawa	Energi Total (kkal/mol)	Energi Ikat (kkal/mol)
senyawa H	-214624,7712	-10653,5469
senyawa I	-214685,9488	-10714,7246
senyawa J	-164431,5714	-8297,4398
senyawa K	-164424,7636	-8290,6321
senyawa L	-164436,0773	-8301,9458
H ₂ O	-8038,2178	-223,0294
H ⁺	0	262,8031

Reaksi dekomposisi diawali dengan proses protonasi yang terjadi terhadap gugus karbonil $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F pada posisi C9. Reaksi protonasi ini akan mengubah ikatan karbonil C=O menjadi gugus alkohol C-OH.

Berikut reaksi protonasi yang mengubah gugus C=O menjadi C-OH.

Gambar 6 Protonasi pada C9 senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F

Dari tahap awal dapat disimpulkan bahwa jalur mekanisme mengarah pada senyawa B. Selanjutnya pada tahap kedua didapatkan senyawa D sebagai jalur mekanisme meskipun harga energi ikat totalnya cukup besar. Kemudian pada tahap terakhir, jalur mekanisme mengarah pada senyawa F.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Berdasarkan sifatnya, senyawa eritromisin F dapat terdekomposisi dalam suasana asam, sedangkan senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F sangat sulit terdekomposisi dalam suasana asam.
2. Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan metode semiempiris AM1, reaksi dekomposisi senyawa eritromisin F diakhiri dengan terbentuknya senyawa eritralosamin dan pelepasan gula netral kladinosa, sedangkan pada senyawa $\Delta^{6,7}$ anhidroeritromisin F tidak diakhiri dengan pelepasan gula netral kladinosa dan terbentuk senyawa 9,11;9,12-spiroketal.

Saran

1. Perlu dipelajari kembali reaksi dekomposisi ini dengan metode yang lebih tinggi tingkatannya dibandingkan metode semiempiris dan membandingkan dengan perhitungan menggunakan software kimia komputasi yang lain.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme aksi obat, seperti *docking* antibiotik terhadap bakteri penyebab penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 2002, *HyperChem Release 7 for Windows*, Hypercube, Inc, USA.

Fessenden J. Ralp and Fessenden S. Joan, 1995a, *Kimia Organik*, Edisi Ketiga, Jilid 1, Jakarta: Penerbit Erlangga.

Fessenden J. Ralp and Fessenden S. Joan, 1995b, *Kimia Organik*, Edisi Ketiga, Jilid 2, Jakarta: Penerbit Erlangga.

Kendal, R.A, 1995, *High Performance Computing in Computational Chemistry : Methods and Mechanics*, in : *Review of Computational Chemistry*, Lipkowitz K. B. and D.B. Boyd (eds), VCH Verlagsgesellschaft mbH, Vol 6, Weinheim, hal 209-211.

Pranowo, H. Dwi, 2000, *Pengantar Kimia Komputasi*, Yogyakarta: Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria UGM.

Sunazuka, T. and S. Omura, 2002, *Chemical Modification of Macrolides in Satoshi Omura (2nd Ed) : Macrolide Antibiotics : Chemistry, Biology and Practise*, Academic Press, Orlando.

Sykes, Peter, 1989, *Penuntun Mekanisme Reaksi Kimia Organik*, Jakarta: Penerbit PT Gramedia.

http://www.rcsb.org/pdb/files/ligand/ERY_ideal.pdb (di akses tanggal 5 Agustus 2008)