



ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS *CALCIUM CHANNEL BLOCKER* SENYAWA TURUNAN DIHIDROPIRIDIN

Moh Syaifudin^{*}), Kasmui dan Subiyanto Hadisaputro

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang

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

Info Artikel

Sejarah Artikel:
Diterima Pebruari 2016
Disetujui Maret 2016
Dipublikasikan Mei 2016

Kata kunci:
dihidropiridin
CCB
HKSA
DFT
deskriptor

Abstrak

Analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) *calcium channel blocker* (CCB) model senyawa turunan dihidropiridin menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik. Optimasi model senyawa turunan dihidropiridin menggunakan metode DFT dengan *basis set 6-31G* memakai *software Gaussian 09W*, dan nilai deskriptor diperoleh berdasarkan perhitungan kimia komputasi menggunakan *software Gaussian 09W* dan *MarvinBeans*. Data deskriptor yang digunakan untuk menghitung nilai pIC_{50} dan dibandingkan dengan data eksperimen. Hasil perhitungan diperoleh menggunakan *software IBM SPSS Statistics 21* dan dianalisis menggunakan metode regresi multilinear dan diperoleh persamaan HKSA: $pIC_{50} = 42,881 + (-219,745)$ Energi HOMO + $(-896,757)$ Energi LUMO + $(-4,521)$ Momen dipol + $(8,151)$ Log P + $(-0,436)$ Indeks Platt + $(-2,314)$ Indeks Balaban + $(0,356)$ Indeks Harary + $(-0,005)$ Indeks Hyperwiener + $(0,013)$ Indeks Szeged + $(-6,302)$ Wiener polarity + $(1,901)$ Refractivity ($n = 14$; $R = 0,995$; $R^2 = 0,990387$; $SE = 0,20893$; $PRESS = 0,087304$). Berdasarkan persamaan HKSA tersebut, didapatkan prediksi turunan senyawa dihidropiridin yang sangat berpotensi sebagai CCB, yaitu 3-etil 5-fenil 4-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat dengan nilai pIC_{50} 27,116.

Abstract

Quantitative analysis of the structure and activity relationship (QSAR) calcium channel blocker (CCB) models of dihydropyridine derivatives using descriptors steric, hydrophobic and electronics. Optimization models of dihydropyridine derivatives using DFT method with the basis set 6-31G using *Gaussian 09W* software, and the descriptor value obtained by calculation of computational chemistry using *Gaussian 09W* and *MarvinBeans* software. Data descriptors are used to calculate pIC_{50} value and compared with experimental data. Calculation results obtained using the *IBM SPSS Statistics 21* software and analyzed using multilinear regression methods and QSAR equation: $pIC_{50} = 42.881 + (-219.745)$ HOMO Energy + (-896.757) LUMO Energy + (-4.521) Dipole Moment + (8.151) Log P + (-0.436) Platt Index + (-2.314) Balaban index + (0.356) Harary Index + (-0.005) Hyperwiener Index + (0.013) Szeged Index + (-6.302) Wiener Polarity + (1.901) Refractivity ($n = 14$; $R = 0.995$; $R^2 = 0.990387$; $SE = 0.20893$; $PRESS = 0.087304$). Based on the QSAR equation, predictions obtained dihydropyridine derivative compound that is potentially as CCB, which is 3-ethyl 5-phenyl 4-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-yl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyri-dine-3,5-dicarboxylate with pIC_{50} value of 27.116.

© 2016 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:
E-mail: mohsyaifudin93@gmail.com

Pendahuluan

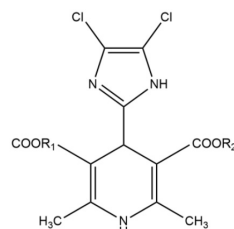
Hipertensi atau tekanan darah tinggi, kadang-kadang disebut juga dengan hipertensi arteri, adalah kondisi medis kronis dengan tekanan darah di arteri meningkat. Peningkatan ini menyebabkan jantung harus bekerja lebih keras dari biasanya untuk mengedarkan darah melalui pembuluh darah. Tekanan darah melibatkan dua pengukuran, sistolik dan diastolik, tergantung apakah otot jantung berkontraksi (*sistole*) atau berelaksasi di antara denyut (*diastole*). Tekanan darah normal pada saat istirahat adalah dalam kisaran sistolik (bacaan atas) 100-140 mmHg dan diastolik (bacaan bawah) 60-90 mmHg. Tekanan darah tinggi terjadi bila terus-menerus berada pada 140/90 mmHg atau lebih. Hipertensi terbagi menjadi hipertensi primer (esensial) atau hipertensi sekunder. Sekitar 90-95% kasus tergolong "hipertensi primer", yang berarti tekanan darah tinggi tanpa penyebab medis yang jelas (Carretero, *et al.*; 2000).

Hingga saat ini hipertensi tetap menjadi masalah kesehatan yang cukup sulit diatasi. Data *World Health Organization* pada tahun 1996 menunjukkan bahwa hipertensi meningkatkan morbiditas dan mortalitas terutama di negara negara maju. Dari data epidemiologi beberapa peneliti, prevalensi hipertensi di Indonesia diperkirakan sebesar 6-15% dan diperkirakan diseluruh dunia saat ini lebih dari 1 miliar orang mempunyai tekanan darah tinggi dan sekitar 7,1 juta kematian berkaitan dengan hipertensi (Darnindro & Abdul; 2008).

Kimia komputasi sebagai salah satu cabang ilmu kimia berkembang dengan pesat seiring dengan perkembangan sains komputasi khususnya untuk pemecahan masalah perhitungan molekular yang berbasis kimia kuantum. Salah satu aplikasi dari kimia komputasi dalam bidang kimia medisinal adalah kajian analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA). Kajian HKSA menerapkan metode khemometri terhadap satu seri senyawa dengan struktur induk tertentu menggunakan data hasil perhitungan komputasi yang dikaitkan dengan suatu data aktivitas biologis (Kubinyi; 1993).

Data biologis yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antagonis saluran kalsium di usus penyerapan hamster (IC_{50}) dari serangkaian C-3 dan C-5 digantikan turunan 4-(4,5-dikloroimidazolil)-1,4-dihidropiridin. Sintesis dan penentuan aktivitas senyawa ini telah dilaporkan oleh Amini, *et al.* (2002). Studi

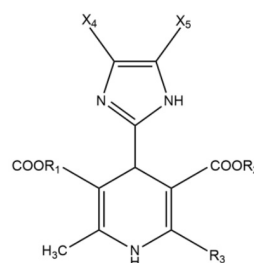
mereka menunjukkan bahwa gugus 4-(4,5-dikloroimidazolil) adalah bioisoster dari gugus nitrofenil dan 2,3-diklorofenil. Tabel 1. adalah daftar struktur utama dan aktivitas antagonis saluran kalsium senyawa asimetris. Data biologis dikonversi ke skala logarithmic (pIC_{50}) dan kemudian digunakan untuk analisis HKSA selanjutnya sebagai variabel terikat.



Gambar 1. Stuktur turunan dihidropiridin.

Tabel 1. Aktivitas percobaan dan korespondensi senyawa turunan dihidropiridin (Hemmatee-nejad, *et al.*; 2007)

No	R ₁	R ₂	(pIC_{50}) _{EXP}
1	CH ₃	CH ₂ CH ₃	7,23
2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	7,83
3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	6,63
4	CH ₃	C ₆ H ₁₁ (cyclohexyl)	8,79
5	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	9,04
6	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	8,41
7	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	8,73
8	CH ₂ CH ₃	C(CH ₃) ₃	7,43
9	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₁₁ (cyclohexyl)	9,31
10	CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	8,89
11	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	8,39
12	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₁₁ (cyclohexyl)	7,38
13	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	9,14
14	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	8,81



Gambar 2. Struktur dasar senyawa dihidropiridin yang akan dieksplorasi

Tabel 2. Gugus pengganti pada struktur dihidropiridin yang akan dieksplorasi

No	Senyawa Baru	R ₁	R ₂	R ₃	X ₄	X ₅
1	Senyawa 1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
2	Senyawa 2	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
3	Senyawa 3	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
4	Senyawa 4	CH ₂ OH	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
5	Senyawa 5	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
6	Senyawa 6	C(CH ₃) ₂ OH	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl
7	Senyawa 7	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CH ₃	Cl	Cl
8	Senyawa 8	CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CH ₃	Cl	Cl
9	Senyawa 9	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CH ₃	Cl	Cl
10	Senyawa 10	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	F	F
11	Senyawa 11	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Br	Br
12	Senyawa 12	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃	Cl	Cl

Metode Penelitian

Perhitungan kimia komputasi dilakukan menggunakan seperangkat komputer meliputi perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan memiliki spesifikasi berupa prosesor Intel Quad Core, harddisk 250 GB, dan Random Access Memory (RAM) 4 GB. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan yaitu Sistem operasi Windows Vista® Business OA (EM)(SEA), GaussView 3.07 untuk memasukkan metode perhitungan, Marvin Beans menghitung nilai deskriptor, Gaussian 09W untuk perhitungan kimia, dan IBM SPSS Statistics 21 untuk menganalisis regresi multiliner pada pemodelan HKSA.

Struktur kimia senyawa turunan dihidropiridin yang digunakan dalam penelitian ini digambar menggunakan software HyperChem 8.0.8. Diawali dengan menggambar struktur dasar yang tersaji dalam Gambar 1, kemudian disubstitusi pada R seperti pada Tabel 1. File disimpan dalam format protein data bank (*.pdb) agar mampu dibaca oleh software GaussView 3.07 yang digunakan dalam tahap optimasi geometri struktur.

Struktur sampel dioptimasi menggunakan software Gaussian 09W dengan metode Density Functional Theory (DFT) B3LYP pada basis sets 6-31G. Kemudian deskriptor dihitung pada struktur geometri yang telah optimal menggunakan metode yang sama pada basis sets 6-31G (Markovic, *et al.*; 2013). Proses optimasi ini tidak secara langsung menggunakan software Gaussian 09W, namun terlebih dahulu dipreparasi menggunakan software GaussView 3.07. Tahap ini dilakukan untuk mempermudah penulisan Gaussian input file (*.gjf). Langkah awal yaitu membuka struktur sampel dalam format protein data bank (*.pdb) dengan cara klik menu File, kemudian pilih menu Open. Seleksi file protein data bank (*.pdb) yang akan dioptimasi, kemudian klik tombol Open. Langkah selanjutnya yaitu memilih metode perhitungan dan basis sets. Klik menu Calculate, kemudian pilih menu Gaussian maka akan muncul kotak dialog. Tetapkan Job Type pada Optimization, lanjutkan dengan memilih metode pada kotak dialog Method. Tetapkan metode pada Ground State, DFT, Unrestricted, dan B3LYP. Atur pula basis sets pada 6-31G, charge pada 0 dan spin pada singlet, kemudian klik tombol Retain. Simpan dengan cara klik menu File, kemudian pilih menu Save. Ketik nama file pada kotak File name, tetapkan Files of type pada Gaussian input file (*.gjf, *.com) dan Save as pada Gaussian input

file, kemudian klik tombol Save.

Setelah dibuat Gaussian input file (*.gjf), maka dapat dilakukan perhitungan menggunakan software Gaussian 09W. Langkah awal yaitu membuka file dalam format Gaussian input file (*.gjf) dengan cara klik menu File, kemudian pilih menu Open. Seleksi file Gaussian input file (*.gjf) yang akan dilakukan perhitungan, kemudian klik tombol Open. Setelah informasi dari Gaussian input file (*.gjf) terbaca pada software Gaussian 09W, jalankan perhitungan dengan cara klik menu File, kemudian pilih menu Load. Sebelum perhitungan dimulai, muncul peringatan untuk menyimpan file Gaussian output file (*.out). Tempatkan Gaussian output file (*.out) pada directory yang diinginkan, kemudian klik tombol Save.

Nilai deskriptor dihitung menggunakan software MarvinBeans 15.2.0 dan Gaussian 09W. Deskriptor sterik dan hidrofobik dihitung menggunakan software MarvinBeans 15.2.0. Deskriptor elektronik dihitung menggunakan software Gaussian 09W. Untuk menghitung energi HOMO-LUMO, langkah perhitungan yaitu membuka Gaussian output file (*.out) hasil optimasi pada software GaussView 3.07 dengan Job Type Frequency. Atur pula Guess Method dengan memilih Mix HOMO and LUMO orbitals dan menambahkan perintah Pop=Reg untuk menampilkan eigenvalues.

Hasil dan Pembahasan

Dalam penelitian ini, deskriptor yang digunakan untuk mendapatkan persamaan HKSA adalah indeks Platt, indeks Randic, indeks Balaban, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Szaged dan indeks Wiener (deskriptor sterik); molecular surface area (MSA), momen dipol, polarizability, refractifity, wiener polarity dan koefisien partisi oktanol/air (Log P) (deskriptor hidrofobik). energi HOMO, energi LUMO, celah HOMO-LUMO (Gap) (deskriptor elektronik).

Hasil analisis regresi multilinear dari deskriptor yang sudah dihitung menunjukkan terdapat 2 model persamaan seperti ditunjukkan pada Tabel 3. Menurut Rifai, *et al.* (2014) pemilihan persamaan terbaik didasarkan pada kriteria nilai R, R², dan SE. Persamaan terbaik dipilih berdasarkan nilai R dan R² mendekati 1 dengan harga SE paling kecil. R dan R² harus memiliki nilai diatas 0,8 (80%) sebagai batas minimal persamaan yang diterima. Berdasarkan uji persamaan menggunakan parameter R dan R², model persamaan 1 dan 2 dapat diterima dengan nilai diatas 0,8 (80%). Sedangkan untuk

parameter SE, nilai terbaik dimiliki oleh model persamaan 2 dengan nilai 0.20508.

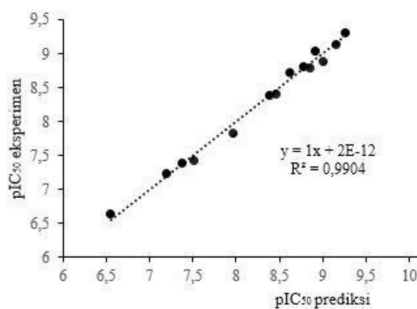
Tabel 3. Model persamaan HKSA hasil analisis

Model	Deskriptor	n	R	R ²	SE
1	Konstanta, Refractivity, LUMO, HOMO, Moment Dipol, Indeks Balaban, Indeks Platt, Indeks Hyperwiener, Wiener Polarity, Log P, Indeks Harary, Indeks Szedged	14	0,995	0,990387	0,20893
2	Konstanta, Refractivity, LUMO, HOMO, Moment Dipol, Indeks Balaban, Indeks Platt, Indeks Hyperwiener, Wiener Polarity, Log P, Indeks Szedged	14	0,993	0,986108	0,20508

Tabel 4. Data pIC₅₀ prediksi dan uji PRESS

Senyawa	pIC ₅₀ Eksperimen	pIC ₅₀ Prediksi	
		Model 1	Model 2
1	7,23	7,202	7,232
2	7,83	7,969	7,972
3	6,63	6,552	6,469
4	8,79	8,846	8,738
5	9,04	8,909	8,925
6	8,41	8,461	8,533
7	8,73	8,616	8,632
8	7,43	7,512	7,544
9	9,31	9,254	9,293
10	8,89	9,007	8,986
11	8,39	8,381	8,403
12	7,38	7,380	7,451
13	9,14	9,150	9,128
14	8,81	8,772	8,703
	PRESS	0,087304	0,12617

Hasil uji model persamaan HKSA menunjukkan satu model persamaan HKSA terbaik dengan nilai R dan R² yang tinggi serta harga SE dan PRESS yang rendah. Pada 2 persamaan diatas diambil model persamaan yang pertama, karena memiliki PRESS yang rendah. Meskipun SE persamaan kedua lebih kecil dibandingkan SE persamaan pertama. Model persamaan 1 dengan bentuk persamaan sebagai berikut: pIC₅₀ = 42,881 + (-219,745) Energi HOMO + (-896,757) Energi LUMO + (-4,521) Momen dipol + (8,151) Log P + (-0,436) Indeks Platt + (-2,314) Indeks Balaban + (0,356) Indeks Harary + (-0,005) Indeks Hyperwiener + (0,013) Indeks Szedged + (-6,302) Wiener Polarity + (1,901) Refractivity. n = 14; R = 0,995; R² = 0,990387; SE = 0,20893; PRESS = 0,087304.



Gambar 3. Hubungan antara aktivitas *calcium channel blocker* (pIC₅₀ eksperimen) dan (pIC₅₀ prediksi) menggunakan model persamaan 1

Hubungan antara aktivitas CCB (pIC₅₀) hasil eksperimen dengan aktivitas CCB hasil prediksi disajikan pada Gambar 3. Hubungan ini menggambarkan kedekatan antara hasil eksperimen dengan hasil perhitungan kimia komputasi. Aktivitas CCB seri senyawa baru diprediksi menggunakan persamaan HKSA terpilih (model persamaan 1). Prediksi aktivitas CCB seri senyawa baru dilakukan dengan memasukkan hasil perhitungan deskriptor terpilih kedalam persamaan HKSA terpilih. Rekapitulasi hasil perhitungan aktivitas CCB seri senyawa baru disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Rekapitulasi hasil perhitungan aktivitas CCB seri senyawa baru

No	Senyawa Baru	R ₁	R ₂	R ₃	X ₄	X ₅	pIC ₅₀ prediksi	IC ₅₀
1	Senyawa 1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl	23,654	2,22 x 10 ⁻²⁴
2	Senyawa 2	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl	25,560	2,75 x 10 ⁻²⁶
3	Senyawa 3	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl	24,569	2,70 x 10 ⁻²⁵
4	Senyawa 4	CH ₂ OH	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl	11,409	3,90 x 10 ⁻¹²
5	Senyawa 5	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl	11,290	5,13 x 10 ⁻¹²
6	Senyawa 6	C(CH ₃) ₂ OH	C ₆ H ₅	CH ₃	Cl	Cl	11,184	6,55 x 10 ⁻¹²
7	Senyawa 7	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CH ₃	Cl	Cl	6,753	1,77 x 10 ⁻⁰⁷
8	Senyawa 8	CH ₂ CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CH ₃	Cl	Cl	7,325	4,73 x 10 ⁻⁰⁸
9	Senyawa 9	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₁₁	CH ₃	Cl	Cl	-99,780	6,03 x 10 ⁻⁰⁹
10	Senyawa 10	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	F	F	-2,065	1,16 x 10 ⁻²
11	Senyawa 11	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Br	Br	27,116	7,66 x 10 ⁻²⁸
12	Senyawa 12	CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃	Cl	Cl	6,746	1,79 x 10 ⁻⁰⁷

Berdasarkan hasil analisis hasil prediksi aktivitas CCB senyawa turunan dihidropiridin, senyawa prediksi yang memiliki nilai IC₅₀ paling bagus adalah 3-etil 5-fenil 4-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat. Karena untuk senyawa 11 memiliki gugus Br pada X₄ dan X₅ yang merupakan gugus pergi (*leaving group*) yang baik, sebab memiliki reaktivitas lebih tinggi dibanding F dan Cl.

Simpulan

Berdasarkan kajian HKSA senyawa turunan deoksibenzoin menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik dapat disimpulkan bahwa didapatkan persamaan HKSA terpilih yang dibangun berdasarkan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik dengan rumus: pIC₅₀ = 42,881 + (-219,745) Energi HOMO + (-896,757) Energi LUMO + (-4,521) Momen dipol + (8,151) Log P + (-0,436) Indeks Platt + (-2,314) Indeks Balaban + (0,356) Indeks Harary + (-0,005) Indeks Hyperwiener + (0,013) Indeks Szedged + (-6,302) Wiener Polarity + (1,901) Refractivity, dengan n = 14; R = 0,995; R² = 0,990387; SE = 0,20893; PRESS = 0,087304. Dari 12 senyawa baru yang telah dilakukan perhitungan dengan persamaan HKSA, terdapat 7 senyawa (senyawa 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 11) yang nilai pIC₅₀ nya lebih tinggi dari senyawa yang sudah dilakukan eksperimen. Adapun senyawa 11 adalah yang memiliki pIC₅₀ terbaik dari 7 senyawa baru, yaitu 3-etil 5-fenil 4-(4,5-

dibromo-1H-imidazol-2-il)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat dengan nilai pIC_{50} prediksi sebesar 27,116.

Daftar Pustaka

- Amini, M., A.A. Golabchifar, A.R. Dehpour, M. Pirali, A. Shafiee, & Arznelm. 2002. Synthesis and Calcium Channel Antagonist Activity of New 1,4-Dihydropyridine Derivatives Containing Dichloroimidazolyl Substituents. *Forsch. Drug Res Journal of The Iranian Chemical Society*, 1 (2)
- Carretero, O.A., & S. Oparil. 2000. Essential hypertension. Part I: Definition and etiology. *Circulation*, 101(3): 329-335
- Darnindro, N. & A. Muthalib. 2008. *Tatalaksana Hipertensi pada Pasien dengan Sindrom Nefrotik*. Depok: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Hemmateenejad, B., R. Miri, N. Edraki, M. Khoshneviszadeh & A. Shafiee. 2007. Molecular Modeling and QSAR Analysis of Some 4,5-Dichloroimidazolyl-1,4-DHP Based Calcium Channel Blockers. *Journal of The Iranian Chemical Society*, 4(2): 182-193
- Kubinyi, H. 1993. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approach*. VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim
- Rifai, A.A., Kasmui, & S. Hadisaputro. 2014. Kajian HKSA Senyawa Turunan Deoksibenzoin terhadap Aktivitas Antioksidan Menggunakan Analisis Regresi Multilinear. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 3(3): 222-226