

## PENENTUAN METODE KOMPUTASI UNTUK ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN TRIAZOLOPIPERAZIN AMIDA

Anjar Purba Asmara

*Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Ar Raniry  
Banda Aceh, anjarpa@ar-raniry.ac.id*

Mudasir, Dwi Siswanta

*Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,  
UGM Yogyakarta*

**Abstrak:** Penentuan metode komputasi untuk analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) telah dilakukan pada senyawa turunan triazolopiperazin amida sebagai inhibitor enzim DPP IV yang merupakan penyebab diabetes melitus tipe 2 (DM2). Metode komputasi yang digunakan untuk analisis ini adalah metode semiempirik. Analisis dilakukan dengan pemodelan struktur senyawa turunan triazolopiperazin amida dan perhitungan deskriptor HKSA dilakukan menggunakan program Hyperchem<sup>®</sup>. Parameter yang digunakan adalah pergeseran kimia <sup>13</sup>C NMR, panjang ikatan antaratom, sudut ikatan antaratom, dan muatan atom bersih. Hasil perhitungan parameter tersebut dibandingkan dengan data empiris dan hasil perhitungan metode *ab initio*. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa metode semiempirik yang sesuai untuk analisis HKSA senyawa turunan triazolopiperazin amida adalah AM1 dan PM3.

**Keywords:** HKSA, triazolopiperazine amide, enzyme DPP IV, semiempirical.

### Pendahuluan

Kimia komputasi adalah cabang ilmu kimia yang memanfaatkan program komputer untuk menghitung parameter-parameter yang dimiliki oleh atom. Parameter yang selalu dilibatkan dalam perhitungan ini adalah elektron-elektron yang dimiliki oleh atom. Dengan perhitungan ini, atom atau senyawa dapat dipelajari secara lengkap tanpa melalui studi empiris di laboratorium. Studi ini dapat memenuhi kebutuhan informasi tentang materi kimia yang sulit diperoleh dari studi laboratorium karena obyek yang susah dideteksi, kondisi reaksi yang berbahaya, dan faktor-faktor yang lain.

Salah satu ruang lingkup kimia komputasi yang banyak

digunakan adalah HKSA. HKSA dapat digunakan untuk mempelajari hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas biologisnya yang dinyatakan secara kuantitatif. Salah satu metode yang sering digunakan adalah metode semiempirik. Metode ini banyak dipilih karena parameter yang dihitung hanya elektron valensi atom-atomnya sehingga waktu analisisnya relatif singkat. Teknik ini menggunakan data algoritma secara statistika yang secara kuantitatif menentukan perbedaan antara aktivitas senyawa dengan perubahan deskriptor tiap molekulnya. Deskriptor tersebut dapat dinyatakan sebagai angka yang merupakan transformasi dari struktur molekuler.

Metode ini sangat cocok untuk memprediksikan senyawa obat untuk penyakit-penyakit yang mematikan. Salah satu penyakit tersebut adalah penyakit gula atau *diabetes mellitus*. *Diabetes mellitus* dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe 1 karena kegagalan produksi insulin dan tipe 2 karena kegagalan sel dalam menggunakan insulin. Secara global, sekitar 90% dari 285 juta orang penderita diabetes adalah penderita diabetes jenis 2 pada tahun 2010. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi hampir dua kali lipatnya pada tahun 2030.

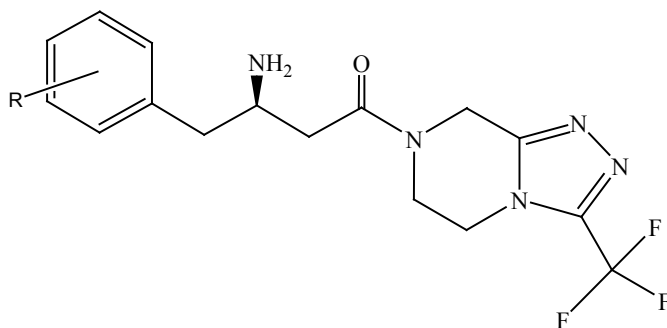
Penyebab timbulnya penyakit diabetes tipe 2 adalah adanya enzim DPP IV atau yang dikenal sebagai protein kompleks adenosin deaminase 2. Enzim ini berperan penting dalam metabolisme glukosa yang bertanggungjawab terhadap degradasi inkresi atau hormon insulinotropik seperti GLP-1 dan GIP. GLP-1 dan GIP merupakan hormon dalam usus yang meningkatkan jumlah insulin saat pencernaan makanan berlangsung. Namun hormon ini dilumpuhkan secara cepat oleh enzim DPP IV. DPP IV menonaktifkan hormon GLP-1 dan GIP dengan memotong ikatan N-penghubung dari dua asam aminonya.

Dengan diketahuinya DPP IV sebagai penyebab timbulnya diabetes tipe 2, para ilmuwan bidang kimia medisinal mengembangkan senyawa yang dapat berfungsi sebagai penghambat kinerja enzim DPP IV. Saqib dan Siddiqi (2009) telah mampu melakukan studi HKSA terhadap senyawa turunan triazolopiperazin amida. Deskriptor fisikokimia menjadi parameter untuk menghitung hidrofobisitas, topologi, sifat elektronik, dan efek sterik secara komputasional.

Penelitian ini bermaksud untuk mengetahui metode semiempirik yang paling sesuai untuk menggambarkan hubungan struktur turunan triazolopiperazin amida. Penelitian ini menguji empat buah metode semiempirik yang memiliki tingkat ketelitiannya cukup tinggi dan waktu perhitungannya relatif cepat. Parameter yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah pergeseran kimia  $^{13}\text{C}$  NMR, panjang ikatan antaratom, sudut ikatan antaratom, dan muatan atom bersih.

## Metode

Penelitian ini menggunakan data struktur senyawa turunan triazolopiperazin amida sebagai inhibitor DPP IV beserta data aktivitasnya secara eksperimen yang diujikan pada tikus.



**Gambar 1.** Kerangka utama senyawa turunan triazolopiperazin amida

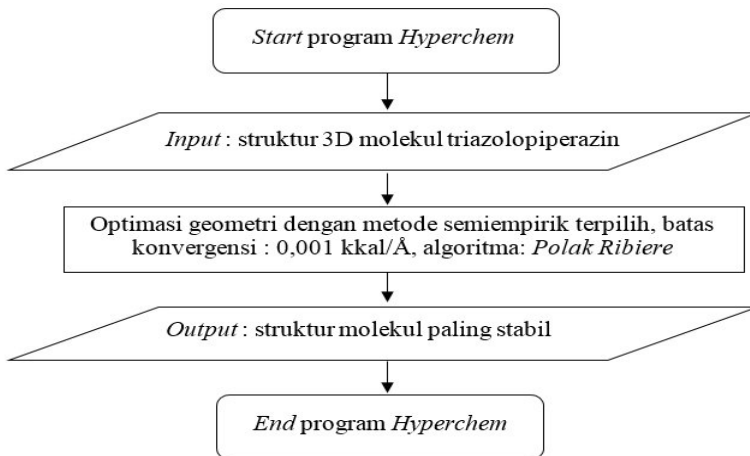
**Tabel 1.** Data informasi senyawa turunan triazolopiperazin amida dan aktivitas biologisnya

| No | R        | -log IC50 Eksp. | No  | R         | -log IC50 Eksp. |
|----|----------|-----------------|-----|-----------|-----------------|
| 1  | 2-F      | 7,0             | 12  | 3-CF3     | 6,4             |
| 2  | 3-F      | 6,9             | 13  | 4-CF3     | 6,3             |
| 3* | 4-F      | 6,6             | 14  | 2-Cl      | 6,8             |
| 4  | 3,4-Di-F | 6,9             | 15  | 3-Cl      | 7,2             |
| 5* | 2,4-Di-F | 7,1             | 16  | 4-Cl      | 6,6             |
| 6  | 2,5-Di-F | 7,57            | 17* | 3,4-Di-Cl | 5,8             |

|    |                   |     |     |                |     |
|----|-------------------|-----|-----|----------------|-----|
| 7  | 2,3,5-Tri-F       | 6,1 | 18  | 2,4-Di-Cl      | 7,6 |
| 8  | 2,3,6-Tri-F       | 6,8 | 19  | 2,5-Di-Cl      | 6,7 |
| 9  | 2,4,6-Tri-F       | 7,1 | 20* | 2-F, 5-Cl      | 7,7 |
| 10 | 2,3,4,5,6-Penta-F | 6,0 | 21  | 2,5-Di-F, 4-Cl | 7,1 |
| 11 | 2-CF <sub>3</sub> | 6,3 | 22  | 2-Cl, 4,5-Di-F | 7,1 |

Penelitian ini menggunakan perangkat komputer dengan procesor Intel® Pentium 4 3GHz, RAM 512 GB, Harddisk 60 GB. Penelitian ini menggunakan perangkat lunak (*software*) Hyperchem® 7.0 for Windows® untuk pemodelan molekul senyawa dan *software* SPSS® 13 for Windows® untuk analisis persamaan QSAR.

Salah satu struktur senyawa induk triazolopiperazin amida dimodelkan menggunakan program Hyperchem® 7.0 dengan metode *ab initio* (tipe *Basis set*: HF/*Medium* (6-31G\*)) dan metode semiempirik untuk mencari struktur yang paling stabil. Untuk membandingkan metode semiempirik yang paling sesuai digunakan metode CNDO, MNDO, AM1, dan PM3. Struktur paling stabil yang dihasilkan dari masing-masing metode semiempirik tersebut dianalisis harga panjang ikatan, sudut ikatan antaratom, dan muatan atom bersih rantai utamanya. Hasil analisis tersebut dibandingkan dengan data yang diberikan dari optimasi molekul induk triazolopiperazin amida dengan metode *ab initio*.

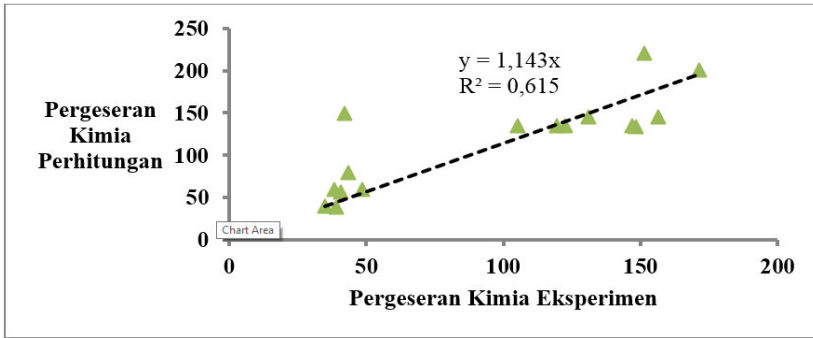


**Gambar 2.** Diagram prosedur optimasi geometri senyawa

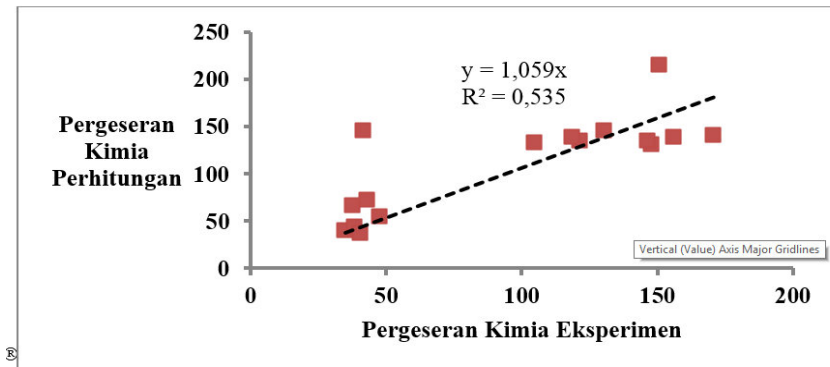
turunan triazolopiperazin amida

### Hasil dan Pembahasan

Evaluasi keakuratan metode semiempirik CNDO, MNDO, AM1, dan PM3 dilakukan dengan membandingkan data perhitungan pergeseran kimia  $^{13}\text{C}$  NMR hasil perhitungan program HyperChem<sup>®</sup> senyawa sitagliptin hasil optimasi keempat metode tersebut dengan data hasil analisis Sohajda et al. Untuk mengetahui sejauh mana keakuratan keempat metode semiempirik yang dibandingkan, data hasil perhitungan program HyperChem<sup>®</sup> dikorelasikan dengan data eksperimen. Hasil analisisnya ditampilkan di Gambar 3.

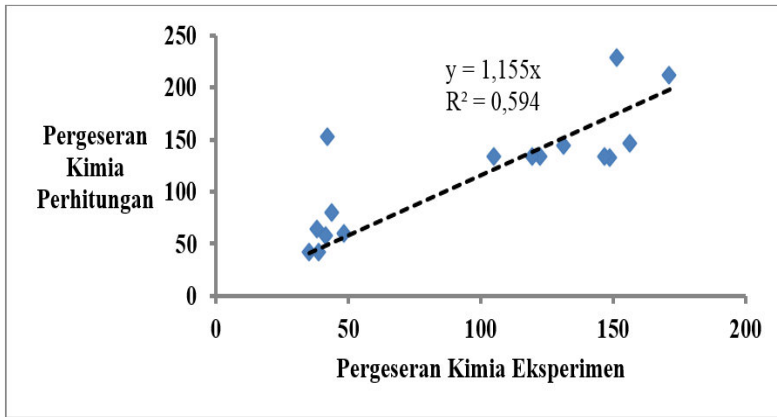


**Gambar 3a** Kurva pergeseran kimia perhitungan *HyperChem*<sup>®</sup> untuk metode CNDO dengan pergeseran kimia eksperimen

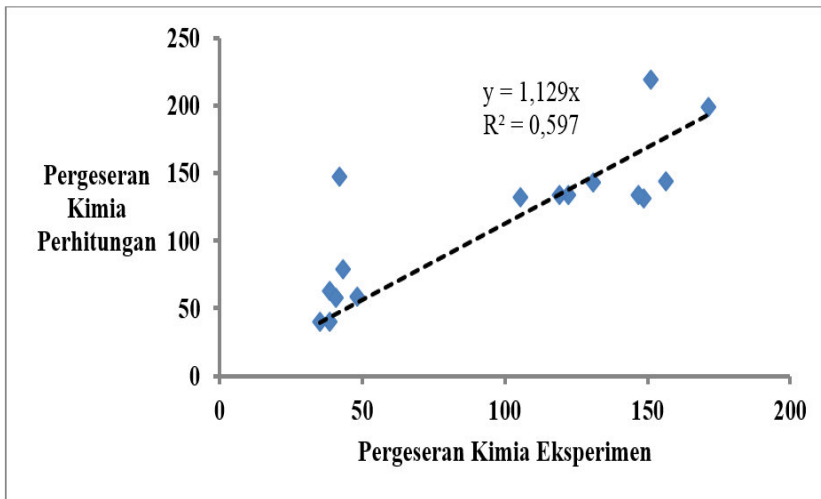


**Gambar 3b** Kurva pergeseran kimia perhitungan *HyperChem*<sup>®</sup>

untuk metode MNDO dengan pergeseran kimia eksperimen



**Gambar 3c** Kurva pergeseran kimia perhitungan *HyperChem*<sup>□</sup> untuk metode AM1 dengan pergeseran kimia eksperimen



**Gambar 3d** Kurva pergeseran kimia perhitungan *HyperChem*<sup>□</sup> untuk metode PM3 dengan pergeseran kimia eksperimen

**Tabel 2.1** Data panjang ikatan antaratom dalam satuan amstrong (Å) senyawa triazolopiperazin amida hasil pemodelan dengan berbagai metode perhitungan

| Ikatan  | Metode Komputasi |       |       |       |       |
|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|
|         | <i>Ab initio</i> | CNDO  | MNDO  | AM1   | PM3   |
| C1-C7   | 1,531            | 1,467 | 1,516 | 1,488 | 1,495 |
| C7-C8   | 1,556            | 1,484 | 1,561 | 1,541 | 1,538 |
| C8-C9   | 1,557            | 1,483 | 1,560 | 1,539 | 1,533 |
| C9-C10  | 1,553            | 1,477 | 1,532 | 1,514 | 1,514 |
| 10-N11  | 1,461            | 1,434 | 1,457 | 1,401 | 1,482 |
| C8-N24  | 1,494            | 1,425 | 1,475 | 1,456 | 1,492 |
| C10-O25 | 1,218            | 1,322 | 1,222 | 1,246 | 1,213 |

**Tabel 2.2** Data sudut ikatan antaratom dalam satuan derajat (°) senyawa triazolopiperazin amida hasil pemodelan dengan berbagai metode perhitungan

| Ikatan      | Metode Komputasi |         |         |         |         |
|-------------|------------------|---------|---------|---------|---------|
|             | <i>Ab initio</i> | CNDO    | MNDO    | AM1     | PM3     |
| C1-C7- C8   | 112,594          | 111,417 | 115,516 | 111,879 | 111,774 |
| C7-C8-C9    | 113,593          | 113,743 | 116,106 | 108,745 | 112,74  |
| C8-C9-C10   | 117,82           | 112,459 | 116,561 | 110,489 | 116,934 |
| C9-C10-N11  | 116,299          | 116,582 | 115,753 | 120,567 | 117,366 |
| C7-C8-N24   | 110,005          | 110,782 | 110,363 | 112,3   | 108,537 |
| C9-C8-N24   | 109,624          | 107,811 | 108,509 | 110,978 | 111,777 |
| C9-C10-O25  | 112,696          | 118,321 | 125,263 | 119,749 | 123,864 |
| N11-C10-O25 | 120,495          | 117,512 | 118,983 | 119,522 | 118,705 |

**Tabel 2.3** Data muatan atom bersih dalam satuan Mulliken senyawa triazolopiperazin amida hasil pemodelan dengan berbagai metode perhitungan

| Atom | Metode Komputasi |           |          |           |           |
|------|------------------|-----------|----------|-----------|-----------|
|      | <i>Ab initio</i> | CNDO      | MNDO     | AM1       | PM3       |
| C7   | -0,110506        | 0,013026  | 0,048226 | -0,125733 | -0,062721 |
| C8   | 0,058709         | 0,154193  | 0,064436 | -0,022078 | -0,065377 |
| C9   | -0,129321        | -0,052839 | 0,011604 | -0,170054 | -0,120445 |
| C10  | 0,288707         | 0,362214  | 0,370476 | 0,308240  | 0,297334  |

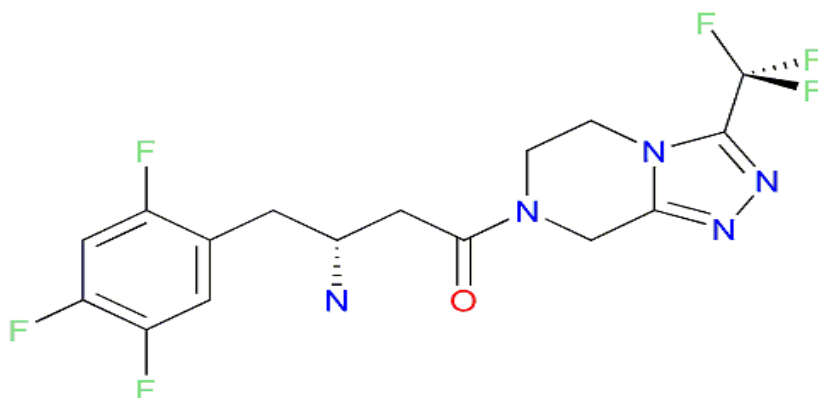
Berdasarkan Gambar 3 di atas, keempat metode semiempirik menunjukkan perbedaan keakuratan yang tidak begitu signifikan. Hal ini terlihat dari harga *slope* yang tidak jauh berbeda kecuali CNDO dan harga  $r^2$  yang selisihnya juga tidak signifikan. Berdasarkan hasil analisis ini, perbandingan harga pergeseran kimia ini belum mampu menunjukkan metode terbaik untuk optimasi senyawa turunan triazolopiperazin amida.

Penentuan metode yang lebih layak untuk optimasi senyawa turunan triazolopiperazin amida dilakukan dengan cara membandingkan perhitungan keempat metode semiempirik dengan metode *ab initio*. Metode mekanika ini menghitung struktur molekul dengan melibatkan seluruh elektron yang berada pada kulit atom dari suatu atom sehingga hasil perhitungannya sangat akurat dan mendekati data yang sebenarnya. Parameterisasi ini bertujuan untuk memilih jenis metode semiempirik yang tepat untuk senyawa yang dianalisis agar mendekati data yang sesuai dengan senyawa sebenarnya.

Dengan pertimbangan-pertimbangan tersebut, validasi pemodelan dalam penelitian ini dilakukan dengan cara menghitung besarnya panjang ikatan, sudut ikatan antaratom, dan muatan bersih atom dengan metode CNDO, MNDO, AM1, dan PM3 yang dibandingkan dengan hasil perhitungan metode *ab initio* yang lebih akurat. Perhitungan dilakukan hanya pada atom-atom rantai utama senyawa induk triazolopiperazin amida sebelum tersubstitusi. Atom-atom yang dimaksud adalah atom C7, C8, C9, dan C10 seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.

Hasil perhitungan panjang ikatan, sudut ikatan antar atom, dan muatan atom bersih dengan metode *ab initio* dan empat metode semiempirik (CNDO, MNDO, AM1, dan PM3) berurutan disajikan dalam Tabel 2.1; 2.2; dan 2.3.





**Gambar 4** Struktur 2D senyawa induk triazolopiperazin amida dengan nama: (2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-fenilbutan-2-amina

Dari hasil perhitungan muatan atom bersih, metode semiempirik yang lebih mendekati hasil perhitungan metode *ab initio* adalah metode AM1 dan PM3. Dari empat atom C yang diuji, kedua metode ini memberikan hasil perhitungan untuk tiga atom C yang mendekati hasil perhitungan metode *ab initio*. Jumlah data yang relatif sama dengan data *ab initio* dari metode AM1 dan PM3 lebih banyak daripada data perhitungan metode CNDO dan MNDO. Secara teoritis, metode AM1 dan PM3 juga lebih disukai karena kedua metode ini merupakan hasil parameterisasi metode sebelumnya. Kedua metode ini juga tepat digunakan untuk senyawa organik yang mengandung gugus fenil di dalamnya.

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan di atas, metode semiempirik yang paling tepat untuk memodelkan senyawa turunan triazolopiperazin amida dengan baik adalah AM1 dan PM3 karena hasil perhitungannya mendekati hasil perhitungan metode *ab initio* yang akurat.

## Daftar Kepustakaan

- [1.] Ananto, A. D., 2011, *Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Struktur dan Aktivitas Insektisida Turunan Karbamat Menggunakan Metode Semiempirik PM3*, Tesis, Fakultas MIPA UGM, Yogyakarta.
- [2.] Asmara, A.P., 2012, *Studi QSAR Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida sebagai Inhibitor Enzim DPP-IV Menggunakan Metode Semiempirik AM1 dan PM3*, Tesis, Fakultas MIPA UGM, Yogyakarta.
- [3.] Asmara, A.P., Mudasir, Dwi Siswanta, Studi QSAR Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida sebagai Inhibitor Enzim Dipeptidil Peptidase-IV (DPP IV) Menggunakan Metode Semiempirik AM1, *Berkala MIPA*, 23(3), September 2013.
- [4.] Azra, F., 2002, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronika dan Aktivitas Antiplasmodium dari Seri Senyawa Turunan 1,10-Fenantrolin*, Tesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [5.] Chyan, Y. J., dan Chuang, L. M., 2007, Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors: An Evolving Treatment for Type 2 Diabetes from the Incretin Concept, *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* Vol. 1 hal. 15-24.
- [6.] Drucker, D. J., 2007, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* Vol. 30 no. 6 hal. 1335-1343.
- [7.] Hadanu, R., Idris, S., dan Sutapa, I W., QSAR Analysis of Benzothiazole Derivatives of Antimalarial Compounds Based on AM1 Semi-Empirical Method, *Indones. J. Chem.*, 2015, 15 (1), 86 – 92.
- [8.] Harun, M., 2002, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Fungisida Turunan 1,2,4-Thiadiazolin Berdasarkan Muatan Bersih Atom*, Skripsi, Fakultas MIPA UGM, Yogyakarta.
- [9.] Hansch, C., Kiehs, K., dan Lawrence, G., 1965, Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Study on Phenol Derivatives Series, *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 87 hal. 5770.
- [10.] Jensen, F., 1999, Introduction for Computational Chemistry, second edition, John Wiley and Sons, Inc, Ney York.
- [11.] Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G. J., Fisher, M. H., He, H., Hickey, G. J., Kowalchick, J. E., Leiting, B., Lyons, K., Marsilio, F., McCann, M. E., Patel, R. A., Petrov, A., Scapin, G., Patel, S. B., Roy, R. S., Wu, J. K., Wyvratt, M. J., Zhang, B. B., Zhu, L., Thornberry, N. A., dan Weber, A. E., 2005, (2*R*)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro [1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: A Potent,

- Orally Active Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes, *J. Med. Chem.* Vol. 48 hal. 141-151.
- [12.] Kowalchick, J. E., Leiting, B., Pryor, K. A. D., Marsilio, F., Wu, J. K., He, H., Lyons, K. A., Eiermann, G. J., Petrov, A., Scapin, G., Patel, R. A., Thornberry, N. A., Weber, A. E., dan Kim, D., 2007, Design, synthesis, and biological evaluation of triazolopiperazin-based  $\beta$ -amino amides as potent, orally active dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 17 hal. 5934–5939.
- [13.] Kubinyi, H, 1993, *QSAR: Hansh Analysis and Related Approaches*, VCH verlagsgesellschaft, Weinheim.
- [14.] Lambert, P., dan Bingley, P. J., 2010, “What is Type 1 Diabetes?”, *Medicine* 30: 1–5, doi:10.1383/medc.30.1.1.28264.
- [15.] Maryono, I. P. A., 2004, *Analisis Hubungan Kuantitatif antara Struktur dan Aktivitas Fungisida Turunan 1,2,-Thiadiazoline Berdasarkan Parameter Molekular*, Skripsi, Fakultas MIPA, UGM.
- [16.] Mudasir, Iqmal T., dan Ida P. A. M. P., 2003, Quantitative Structure and Activity Relationship Analysis of 1,2,4-Thiadiazoline Fungicides Based on Molecular Structure Calculated by AM1 Method, *Indo. J. Chem.*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- [17.] Nurhadi, D., 2006, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Turunan Kurkumin Menggunakan Pendekatan Principal Component Regression*, Tesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [18.] Pranowo, H. D., 2003, *Kimia Komputasi*, Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria, Kimia FMIPA UGM, Yogyakarta.
- [19.] Santa, E. W., 2008, *Analisis Hubungan Kuantitatif Antara Struktur dan Aktivitas Insektisida Turunan Pirol Menggunakan Deskriptor Muatan Bersih Atom, Momen Dwikutub dan Log P*, Tesis S2 Pascasarjana, Fakultas MIPA UGM, Yogyakarta.
- [20.] Saqib, U., dan Siddiqi, M. I., 2009, 3D-QSAR studies on triazolopiperazin amide inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV as anti-diabetic agents, *SAR QSAR Environ. Res.* Vol. 20 No. 5 Hal. 519-535.
- [21.] Scapin, G., 2008, *Structural Biology and Molecular Modeling in the Design of Novel DPP-4 Inhibitors*, International School of Crystallography, Erice (Italy).
- [22.] Sebaugh, J. L., 2011, Guidelines for Accurate EC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub> Estimation, *Pharmaceut. Statist.*, Vol 10, hal. 128–134.
- [23.] Shoback, David, G., Gardner, dan Dolores, 2011, *Greenspan's*

- basic & clinical endocrinology* (9th ed.), McGraw-Hill Medical, New York.
- [24.] Tahir, I., 2000, *Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik-Aktivitas Senyawa Turunan N,N-dimetil-2Bromo Fenil Etil Amina Menggunakan metode Validasi Silang*, Tesis S2 Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [25.] Thiel, Walter, 2000, Semiempirical Methods, *Mod. Meth. and Alg. of Quan. Chem.*, Vol. 3, hal. 261-283.
- [26.] Vilsbøll, T., Hare, K. J., Bagger, J. O., dan Knop, F. K., 2009, Glucagon-like peptide-1 and diabetes treatment, *International Diabetes Monitor* Vol. 21 no. 1.
- [27.] Widiatmoko, A., 2003, *Analisis HKSA Turunan Kurkumin sebagai Penghambat Aktivitas Enzimatisokrom P450 pada Reaksi Ethoxyresorufin-O-Dealkylation (EROD) dengan Deskriptor Teoritis*, Tesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [28.] Widiyantoro, P., 1997, *Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas untuk N,N-Dimetil-β-Bromo-Fenetilamin Tersubstitusi: Sebuah Pendekatan Kimia Kuantum*, Skripsi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [29.] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., dan King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 27 (5): 1047–53