

ABSTRAK

PEMODELAN KOMPUTASI KOMPLEKS INKLUSI R/S-IBUPROFEN DENGAN β -SIKLODEKSTRIN DAN TURUNANNYA

Oleh
Enung Siti Nurhidayah
NIM: 30514005
(Program Studi Doktor Kimia)

Pemisahan enansiomer sangatlah penting pada bidang kimia analisis obat, karena beberapa senyawa enansiomer obat memiliki sifat farmakologi yang berbeda diantara kedua enansiomernya. Ibuprofen (IBP) merupakan salah satu obat dari NSAID dengan golongan profen. Ibuprofen yang terjual di pasar dalam bentuk campuran rasematnya, padahal yang memiliki fungsi terapi adalah struktur S-enansiomer, bahkan R-enansiomer dapat menyebabkan beberapa efek samping. Secara eksperimen pemisahan campuran rasemat Ibuprofen telah dilakukan dengan metode GC, HPLC, CE. Metode GC sangat menantang untuk terus dikembangkan dengan memodifikasi siklodekstrin sebagai fasa diam. Metode komputasi dapat digunakan untuk menghitung berbagai parameter dari inklusi kompleks antara fasa diam dengan analit, sehingga bisa digunakan untuk memprediksi fasa diam yang paling tepat untuk memisahkan campuran rasemat Ibuprofen dan senyawa obat golongan profen lainnya. Pemisahan rasemat IBP masih dalam proses pengembangan, dan belum dilaporkan kiral selektor yang baik untuk memisahkan campuran rasemat IBP. Oleh karena itu penelitian ini memodelkan interaksi inklusi kompleks, yakni R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan beberapa turunannya dengan metode kuantum. Sejauh ini kajian komputasi inklusi kompleks antara β -siklodekstrin dengan R/S-ibuprofen masih menggunakan metode *Molecular Dynamic* (MD). Kebaruan dari penelitian ini adalah penggunaan metode kuantum sebagai pendekatan untuk mengkaji inklusi kompleks antara β -siklodekstrin dan turunannya dengan R/S-ibuprofen. Tujuan penelitian ini untuk menghitung parameter termodinamika dari kompleks inklusi R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan turunannya, menentukan geometri kompleks inklusi R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan turunannya, mengidentifikasi cara enansiomer R/S-ibuprofen mengambil tempat atau berinteraksi dengan β -siklodekstrin dan turunannya dan menentukan interaksi antarmolekul yang dominan antara β -siklodekstrin dan turunannya dengan R/S-ibuprofen.

Senyawa *host* yang digunakan adalah β -siklodekstrin, DIMEB (2,6-di-O-metil- β -siklodekstrin), TRIMEB (2,3,6-tri-O-metil- β -siklodekstrin), TRIMEB-2-OH (2^{I-VI} , 3^{I-VII} , 6^{I-VII} eikosa-O-metil- β -siklodekstrin), TRIMEB-6-OH (2^{I-VII} , 3^{I-VII} , 6^{I-VI} eikosa-O-metil- β -siklodekstrin) dan senyawa *guest* yang digunakan R-ibuprofen

dan S-ibuprofen. Kompleks inklusi *host-guest* antara R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan turunannya telah dilakukan *docking* dengan menggunakan AutoDock 4.2 dan dimodelkan dengan menggunakan metode kuantum semiempiris PM3 dan ONIOM2 (B3LYP/6-31g(d,p): PM3) dan analisis NBO.

Berdasarkan nilai α yang diperoleh dari pemodelan komputasi fasa diam yang paling selektif adalah TRIMEB. Urutan selektifitas mulai dari yang baik sampai yang kurang baik adalah TRIMEB; TRIMEB-6-OH; TRIMEB-2-OH; BCD; DIMEB. Hasil analisis parameter termodinamika seperti ΔH dan ΔS memperlihatkan bahwa kompleks inklusi R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan turunannya memiliki nilai ΔH dan ΔS yang negatif yang mengindikasikan bahwa pembentukan kompleks inklusi tersebut adalah proses yang didorong oleh faktor entalpi (*enthalpy driven*). Selain itu juga berdasarkan hasil analisis NBO interaksi antarmolekul yang paling dominan antara R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan turunannya adalah ikatan hidrogen lemah dan interaksi van der Waals. Dengan demikian, faktor-faktor yang menjadi daya pendorong terbentuknya kompleks inklusi R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin antara lain: faktor entalpi (*enthalpy driven*), ikatan hidrogen, dan interaksi van der Waals. Berdasarkan perubahan jarak antar atom dan sudut ikatan sebelum dan sesudah pembentukan kompleks inklusi terjadi perubahan konformasi dan R-ibuprofen mengalami perubahan yang lebih besar dibandingkan dengan S-ibuprofen. Sehingga secara kualitatif bahwa R-ibuprofen lebih fleksibel ketika membentuk kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin dan turunannya, jika dibandingkan dengan S-ibuprofen. Besaran-besaran termodinamika dan parameter-parameter lainnya hasil pemodelan komputasi yang dihitung dengan metode kuantum semiempiris PM3 maupun ONIOM2, memiliki pola kecenderungan yang sama. Oleh sebab itu, dapat disimpulkan bahwa metode semiempiris PM3 valid dalam memodelkan kompleks inklusi R/S-ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan turunannya. Pemodelan komputasi ini juga telah memberikan konfirmasi terhadap eksperimen pada penelitian sebelumnya dan telah memberikan prediksi untuk penggunaan fasa diam kiral pada pemisahan senyawa rasemat ibuprofen bagi penelitian berikutnya.

Kata kunci: pemisahan enansiomer, ibuprofen, β -siklodekstrin

ABSTRACT

COMPUTATIONAL MODELING OF INCLUSION COMPLEX OF (R/S)-IBUPROFEN WITH β -CYCLODEXTRIN AND ITS DERIVATIVES

By

Enung Siti Nurhidayah

NIM: 30514005

(Doctoral Program of Chemistry)

Chiral separation is an important subject in analytical clinical chemistry, because of differences in the biological activity and pharmacokinetic properties of drug enantiomers. Ibuprofen, R,S-2-(4-isobutylphenyl)propionic acid, a derivative of 2-arylpropionic acids (profens), is a chiral non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Ibuprofen sold in the world markets be in the racemic form. Whereas has clinical function is S-enantiomer beside that R-enantiomer has many side effects. Experimentally the enantiomers of ibuprofen have been separated by GC, HPLC and CE method. GC method very challenge to develop continuously through modify cyclodextrin as stationary phase. Computational method can use to calculate some parametric of complex inclusion, between stationary phase and analytes, being used to prediction stationary phase to separate ibuprofen racemic accurately also other of profens. Separation of IBP racemic is developing process still and no reported a great chiral selector to separate IBP racemic. Therefore this research will try to visual interaction complex inclusion, R/S-ibuprofen with β -cyclodextrins and its derivative, with computational method. During nowadays computational studying of complex inclusion between β -cyclodextrin and R/S-ibuprofen just use Molecular Dynamic (MD) method. So of innovation from this research is applying quantum method as approach to study complex inclusion between β -cyclodextrins and its derivative and R/S-ibuprofen. The purpose of this study is to calculate the thermodynamic parameters of the R/S-ibuprofen inclusion complex with β -cyclodextrin and its derivatives, determine the geometry of the R/S-ibuprofen inclusion complex with β -cyclodextrin and its derivatives, identify the way R/S-ibuprofen enantiomers take place or interact with β -cyclodextrins and their derivatives and determine the dominant intermolecular interactions between β -cyclodextrin and their derivatives with R / S-ibuprofen.

The host compounds used are β -cyclodextrin, DIMEB (2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin), TRIMEB (2,3,6-tri-O-methyl- β -cyclodextrin), TRIMEB-2-OH (2I-VI, 3I-VII, 6I-VII eikosa-O-methyl- β -cyclodextrin), TRIMEB-6-OH (2I-VII, 3I-VII, 6I-VI eikosa-O-methyl- β -cyclodextrin) and guest compounds used R-ibuprofen and S-ibuprofen. Host-guest inclusion complexes between R/S-ibuprofen and β -cyclodextrin and their derivatives have been docking using AutoDock 4.2 and modeled using the semiempirical quantum method PM3 and ONIOM2 (B3LYP / 6-31g (d, p): PM3) and analysis NBO.

Based on the value of α obtained from stationary phase computational modeling the most selective is TRIMEB. The order of selectivity from good to bad is as follows: TRIMEB; TRIMEB-6-OH; TRIMEB-2-OH; BCD; DIMEB. The results of thermodynamic parameter analysis such as ΔH and ΔS show that the R/S-ibuprofen inclusion complex with β -cyclodextrin and its derivatives have negative ΔH and ΔS values which indicate that the formation of the inclusion complex is a process driven by enthalpy driven. In addition, it is also based on the NBO analysis of the most dominant intermolecular interactions between R/S-ibuprofen and β -cyclodextrin and their derivatives are weak hydrogen bonds and van der Waals interactions. Thus, the factors driving the formation of R/S-ibuprofen inclusion complexes with β -cyclodextrin include enthalpy driven, hydrogen bonds, and van der Waals interactions. Based on changes in distance between atoms and bond angles before and after the inclusion of complex inclusions, conformational changes occur. So qualitatively that R-ibuprofen is more flexible when forming inclusion complexes with β -cyclodextrin and its derivatives, when compared to S-ibuprofen. Thermodynamic and other parameters resulting from computational modeling calculated by semiempirical quantum methods PM3 and ONIOM2, have the same trend. Therefore, it can be concluded that the semiempirical PM3 method is valid in modeling the R/S-ibuprofen inclusion complex with β -cyclodextrin and its derivatives. Computational modeling in this research also has given confirmation for previous experimental and given some prediction for future research.

Keywords: Inclusion complex, Ibuprofen, β -Cyclodextrin