

DESAIN SENYAWA RENIUM PROPILEN AMIN OKSIM MENGUNAKAN METODE MEKANIKA MOLEKULER

Purwadi Kasino Putro*), Harjoto Djojosebroto**)

*) Pusat Elemen Bakar Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional

***) Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional

ABSTRAK

DESAIN SENYAWA RENIUM PROPILEN AMIN OKSIM MENGGUNAKAN METODE MEKANIKA MOLEKULER. Desain senyawa rhenium nitrido propilen amin oksim [ReN(PnAO)] telah dilakukan dengan menggunakan metode mekanika molekuler secara komputasi. Dengan cara komputasi tersebut dapat diprakirakan kestabilan senyawa hasil sintesis yang terbentuk dan geometri dengan menghitung kalor pembentukan dan energi sterik. Untuk keperluan ini diperlukan model struktur bangun senyawa teknesium okso propilen amin oksim [TcO(PnAO)] hasil eksperimen sebagai pembandingan dalam mendesain model struktur bangun rhenium nitrido propilen amin oksim. Data masukan yang diperlukan untuk desain senyawa ini yaitu, ikatan kimia, sudut ikatan dan putaran ikatan. Sebagai keluaran akan diperoleh nilai kalor pembentukan dan energi potensial total atau energi sterik dari senyawa tersebut. Hasil yang diperoleh dari perhitungan menunjukkan bahwa senyawa kompleks rhenium nitrido propilen amin oksim dan senyawa kompleks teknesium okso propilen amin oksim mempunyai kalor pembentukan masing-masing sebesar 98,017 Kkal/mol dan -97,870 Kkal/mol. Dari hasil perhitungan energi sterik yang diperoleh, menunjukkan bahwa senyawa kompleks rhenium nitrido propilen amin oksim yang lebih stabil adalah bentuk struktur senyawa kompleks [ReN(PnAO)] (I) dengan energi sterik sebesar 32,60 Kkal/mol, sedangkan bentuk struktur [ReN(PnAO)] (II) dan [ReN(PnAO)] (III) adalah masing-masing 47,80 Kkal/mol dan 34,07 Kkal/mol. Dari hasil kedua perhitungan tersebut menunjukkan bahwa struktur senyawa kompleks [ReN(PnAO)] (I) serupa dengan struktur senyawa kompleks teknesium propilen amin oksim [TcO(PnAO)] hasil eksperimen.

ABSTRACT

DESIGN OF RHENIUM NITRIDO PROPYLENE AMINE OXIME USING MOLECULAR MECHANIC METHOD. Design of Rhenium nitrido propylene amine oxime [ReN(PnAO)] compound was carried out by means of computational molecular mechanic method. Under such method the stability of a synthesized compound is predicted by calculating its heats formation. In this experiment a geometric structure model of technetium oxo propylene amine oxime [TcO(PnAO)] compound was compared with the geometric structural model of rhenium nitrido propylene amine oxime. The input data required in the design of such compound including chemical, angular and rotational bonding. The output are the heats of formation and the total potential energy value of the calculated substance. The result of this computation indicates that both of the calculated complex compound of rhenium nitrido propylene amine oxime and complex compound oxo propylene amine oxime had the heats of formation of -98.017 Kcal/mole and -97.870 Kcal/mole respectively. The result of steric energy calculation indicates that the geometric structure of [ReN(PnAO)] (I) compound was more stable than (II) or (III). Compound (I) had the steric energy of 32.60 Kcal/mole, while the compound [ReN(PnAO)] (II) and [ReN(PnAO)] (III) had the steric energy of 47.80 Kcal/mole and 34.07 Kcal/mole respectively. It was found that the geometric structure of both complex compound of rhenium nitrido propylene amine oxime (I) and complex compound of technetium oxo propylene amine oxime were similar.

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini penggunaan ^{99m}Tc dengan senyawa kompleks amin oksim yang berbentuk stabil, netral dan lipofilik telah diuji sifat bio distribusinya pada hewan percobaan seperti tikus, kelinci dan lain-lain di dalam laboratorium. Hasil percobaan tersebut menunjukkan bahwa

senyawa kompleks ini dapat berdifusi melewati selaput otak (Blood Brain Barrier) dan secara efisien terekstraksi oleh otak [1,2]. Kemudian Jurisson, S dan kawan-kawan telah melakukan sintesis terhadap sejumlah turunan propilen amin oksim logam ^{99m}Tc , kemudian hasilnya

dievaluasi, ternyata semua turunan kompleks amin oksim dengan logam ^{99m}Tc mempunyai retensi yang tinggi di otak. Akan tetapi kecepatan *cerebral clearance* sangat rendah dibandingkan dengan kompleks teknesium okso propilen amin oksim [$^{99m}\text{TcO}(\text{PnAO})$] [1].

David E. Tbutner dan kawan-kawan [3] telah berhasil membuat senyawa kompleks $^{99m}\text{TcO}(\text{PnAO})$, senyawa ini digunakan oleh bidang kedokteran sebagai sediaan radiofarmasi untuk penyidik otak (brain imaging), karena senyawa kompleks tersebut mampu menembus selaput otak dan masuk ke dalam otak melalui darah, dan mempunyai sifat stabil, netral dan lipofilik. Penentuan struktur [$^{99m}\text{TcO}(\text{PnAO})$] dengan defraksi sinar-x menunjukkan bahwa kompleks tersebut mempunyai bilangan koordinasi (V), dengan struktur piramida segi empat (square piramida). Pada bilangan koordinasi ini ligan propilen amin oksim kehilangan 3 proton, sehingga secara keseluruhan senyawa kompleks [$^{99m}\text{TcO}(\text{PnAO})$] adalah netral [1]. Pada umumnya sediaan radiofarmasi yang telah disintesis melalui reaksi adisi dalam bentuk okso yang mengandung teras $\text{Tc}=\text{O}$. Kelemahan bentuk okso ini mudah terhidrolisis [4]. Pada penelitian ini akan dicoba membuat desain senyawa kompleks renium nitrido propilen amin oksim [$\text{ReN}(\text{PnAO})$] yang mempunyai ligan sama dengan senyawa kompleks [$\text{TcO}(\text{PnAO})$], akan tetapi kedudukan logam terasnya berbeda yaitu $\text{Re}=\text{N}$ serta bagaimanakah struktur yang diperoleh, apakah akan sama atau berbeda dengan struktur senyawa kompleks [$\text{TcO}(\text{PnAO})$]. Penggantian logam teknesium oleh renium pada persenyawaan teknesium okso propilen amin oksim [$\text{TcO}(\text{PnAO})$] diharapkan akan sangat berguna sekali di dalam sediaan radiofarmasi, karena logam renium selain dapat digunakan sebagai penyidik (imaging) dapat pula digunakan sebagai terapi. Penggunaan logam renium dalam sediaan radiofarmasi telah berhasil digunakan oleh Hazel B. Breitz dan kawan-kawan untuk pengobatan tumor dan kanker prostat, akan tetapi penggunaan logam renium dalam sediaan farmasi untuk terapi kanker otak sampai saat ini belum dilakukan. Pemilihan bentuk nitrido dikarenakan beberapa fakta hasil eksperimental yang menunjukkan bahwa; senyawa nitrido tidak mudah terhidrolisa, pada sejumlah reaksi substitusi, nitrido akan terikat kuat pada logam Tc, kemudian mempunyai kemurnian yang sangat tinggi bila substitusi digunakan dengan jalur TcNCl_4^- [4,5].

Untuk memprakirakan apakah senyawa renium nitrido propilen amin oksim [$\text{ReN}(\text{PnAO})$] layak untuk disintesis dan bagaimana bentuk struktur geometrinya, maka dapat digunakan metode mekanika molekular secara komputasi. Dengan metode komputasi tersebut dapat diprakirakan kestabilan senyawa hasil sintesis yang terbentuk dengan menghitung kalor pembentukan yang terjadi serta energi steriknya. Untuk keperluan ini diperlukan masukan data eksperimental tentang model struktur bangun renium nitrido propilen amin oksim, yaitu ikatan kimia, sudut valensi dan perputaran ikatan. Sebagai keluaran (output) akan diperoleh harga energi potensial minimum total dan kalor pembentukan senyawa renium nitrido propilen amin oksim. Dari hasil perhitungan yang telah dilakukan akan membuka jalan kearah langkah-langkah sintesis senyawa kompleks ligan-renium yang akan disintesis. Hasil penelitian ini dapat merupakan informasi yang penting dalam mengenal bentuk struktur senyawa kompleks dan karakteristik kimia [$\text{ReN}(\text{PnAO})$] untuk digunakan sebagai alat terapi bagi sediaan radiofarmasi di bidang kedokteran nuklir.

METODE PERHITUNGAN DAN PENYAJIAN HASIL

Metode perhitungan dalam mekanika molekular

Formulasi perhitungan energi potensial dalam metode mekanika molekular dari suatu molekul diawali dengan menganggap bahwa molekul merupakan kumpulan atom-atom yang tertata rapih sehingga membentuk geometri yang paling sederhana dengan hambatan sterik yang paling rendah. Konfigurasi kesetimbangan digambarkan sebagai suatu minimum di dalam fungsi energi potensial molekuler (Born-Oppenheimer surface) yang menyatakan interaksi antar semua pasangan atom di dalam molekul. Titik nol fungsi potensial akan sesuai dengan suatu tatanan dimana tiap-tiap ikatan kimia, sudut valensi, pembengkokan atau perputaran ikatan mempunyai suatu harga ideal yang hanya ditentukan oleh elektron. Pergeseran (displacement) dari harga kesetimbangan atau ideal ke harga yang diamati akan menimbulkan suatu sterik (strain). Energi sterik potensial (potensial strain energy) akibat pergeseran atau deformasi untuk suatu molekul dengan n atom koordinat $3n$, Xi, dapat ditulis dalam suatu deret Taylor sebagai berikut [6]:

$$U_{pot} = U_0 + \sum_{i=1}^{3n} \left(\frac{\delta U}{\delta x_i} \right)_0 \Delta x_i + \frac{1}{2} \sum_{ij=1}^{3n} \left(\frac{\delta^2 U}{\delta x_i \delta x_j} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j + \frac{1}{6} \sum_{ij,k=1}^{3n} \left(\frac{\delta^3 U}{\delta x_i \delta x_j \delta x_k} \right)_0 \Delta x_i \Delta x_j \Delta x_k + \dots \dots \dots (2-1)$$

Sebagai pendekatan pertama (Hooke's law approximation), suku pertama persamaan (1), U_0 , diberi harga nol dan turunan pertama dari suku kedua akan berharga nol sesuai dengan minimum potensial suatu molekul yang memiliki geometri pada energi minimum. Sedangkan suku-suku yang lebih tinggi dari pangkat dua dapat diabaikan (pendekatan harmonis) bila pergeseran ($\Delta X_i, \Delta X_j, \dots$ dst.) dari koordinat keseimbangan, X_0 , cukup kecil. Jika turunan kedua dari suku ketiga digantikan dengan tetapan, K_{ij} , dan selanjutnya disebut tetapan gaya, maka persamaan menjadi :

$$U_{pot} = \frac{1}{2} \sum_{ij=1}^{3n} k_{ij} \Delta x_i \Delta x_j \quad (2-2)$$

Semua tetapan gaya, K_{ij} , membentuk matriks K. Karena molekul merupakan sistem himpunan atom yang berisolasi dalam suatu cara yang saling bergantung satu sama lainnya, maka diagonalisasi matriks K akan memberikan nilai-diri (eigen value) sistem yang menyatakan kontribusi energi dari tiap-tiap bentuk gerak vibrasi. Jika semua bentuk gerak, yaitu vibrasi, rotasi, sudut ikatan dan seterusnya dilibatkan, maka hasilnya merupakan energi sterik (steric energy) molekul.

Energi sterik total atau energi potensial total suatu molekul diperoleh sebagai jumlah semua antaraksi yang terjadi di dalam molekul [6]:

$$E_{total} = E_s + E_b + E_{vdw} + E_{tor} + E_{e1} \quad (2-3)$$

yang mencakup deformasi masing-masing dari regangan (stretching), sudut ikatan (bending), putaran ikatan (torsional), energi antaraksi van der Waals (vdw) dan elektrostatik. Persamaan (3) akan menjadi persamaan medan gaya (force field) apabila komponen-komponen persamaan tersebut dibuat eksplisit dan parameter numerik yang terjadi disebut tetapan

medan gaya. Medan gaya merupakan suatu model mekanik untuk permukaan potensial (potential surface) yang menyatakan kedudukan semua atom-atom yang membentuk suatu molekul.

E_s adalah sumbangan dari rentangan. Allinger dan kawan-kawan [7,8] mengusulkan rumusan sebagai berikut :

$$E_s = 143,88 \text{ ks}/2 (l - l_0)^2 [1 - 2,55 (l - l_0) + (7/12) 2,55 (l - l_0)^2] \quad (2-4)$$

ks adalah konstanta regangan, l adalah panjang aktual, l_0 adalah panjang ikatan natural. E_b adalah energi tekuk. Rumusan Allinger [6,7] untuk persamaan ini adalah sebagai berikut :

$$E_b = 0,043828 \text{ kb}/2 (\theta - \theta_0)^2 [1 - 0,014(\theta - \theta_0) + 5,6 \cdot 10^{-5} (\theta - \theta_0)^2 - 7 \cdot 10^{-7} (\theta - \theta_0)^3 + 9 \cdot 10^{-10} (\theta - \theta_0)^4] \quad (2-5)$$

kb adalah konstanta tekuk, θ sudut ikatan aktual, θ_0 sudut ikatan natural. Selanjutnya E_{tor} merupakan sumbangan dari rotasi internal molekul yang besarnya merupakan fungsi dari sudut torsi (w).

$$E_{tor} = 1/2 V_1(1 + \cos w) + 1/2 V^2(1 + \cos 2w) + 1/2 V_3(1 + \cos 3w) \quad (2-6)$$

V adalah konstanta torsional. Sumbangan berikutnya diberikan oleh antaraksi van der Waals.

$$E_{vdw} = \{-2,25(r_v/r)^6 + 2,9 \cdot 10^{-5} \text{ eks}[-12(r_v/r)]\} \quad (2-7)$$

E_{e1} adalah sumbangan energi elektrostatik, sedangkan untuk molekul dengan banyak ikatan polar dapat digunakan hukum biasa :

$$E_{e1} = \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \quad (2-8)$$

Selain itu bisa juga terjadi bentuk-bentuk silang antar energi-energi tersebut. Diantaranya adalah *stretching-stretching*, *bending-bending*, *bending-torsi* dan lain-lain. Beberapa peneliti mengusulkan rumusan sebagai berikut :

$$E_{ss} = 1/2 c \text{ k}_{ss} [(l - l_0)(l - l_0)] \quad (2-9)$$

c : konversi satuan

$$E_{sb} = 1/2 \text{ k}_{sb} 5,02236 [(l - l_0) + (l - l_0)] (\theta - \theta_0) \quad (2-10)$$

$$E_{ts} = 11,995 \times 1/2 k_{ts}[(1-l_0)(1 + \cos 3w)] \quad (2-11)$$

$$E_{bb} = -0,043828 \times 1/2 k_{00}(0-0_0) (0-0_0) \quad (2-12)$$

$$E_{tb} = 1/2k_{tb} (0-0_0)(1 - \cos w) \quad (2-13)$$

Seluruh fungsi-fungsi energi potensial yang saling berantaraksi tersebut, bergabung dan berkombinasi disekitar molekul membentuk medan gaya (force field). Sekali medan gaya ini berhasil disusun dan pemilihan harga-harga parameternya (K_s , K_b , V , dll.) dilakukan dengan tepat, maka sebuah geometri coba-coba dan energi sterik awal dapat dihitung. Selanjutnya dengan menggunakan metode yang lain geometri tersebut dapat dioptimumkan yang kemudian menghasilkan energi total minimum.

Penyajian hasil dalam mekanika molekular

Untuk mengetahui kestabilan dari suatu senyawa kompleks dapat dilihat dari besar atau kecilnya nilai kalor pembentukan dan energi potensial (energi sterik) dari senyawa kompleks tersebut. Kestabilan dari suatu senyawa kompleks dapat ditentukan dari besar kecilnya energi potensial yang diperlukan untuk terjadinya reaksi pembentukan senyawa kompleks tersebut, hal ini dapat digunakan apabila senyawa kompleksnya adalah isomer atau konformer, akan tetapi bila senyawa kompleks bukan isomer maka untuk menentukan kemungkinan terjadinya senyawa kompleks tersebut adalah dengan mengetahui harga kalor pembentukan pada keadaan standar termodinamik. Adapun kalor pembentukan standar dari suatu senyawa dapat dihitung dengan persamaan sebagai berikut [9]:

$$H_f^\circ = 4RT + \text{energi ikat} + \text{energi sterik}$$

4 RT adalah merupakan konversi jumlah energi translasi, vibrasi, rotasi dan PV menjadi entalpi

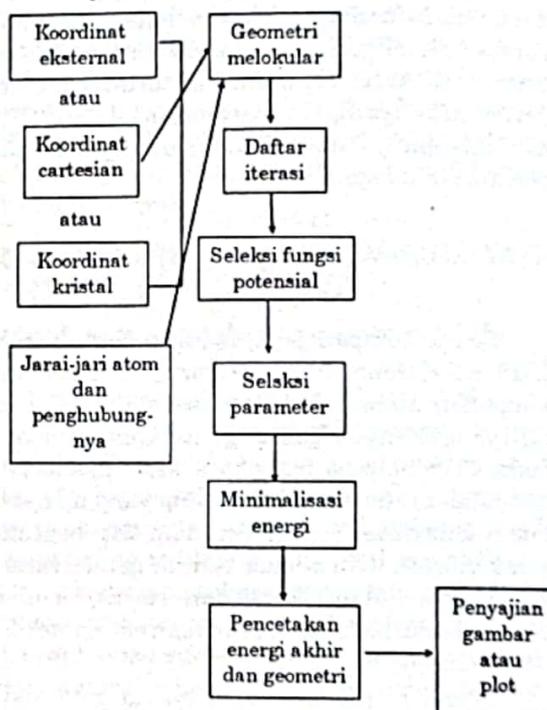
Desain ligan untuk senyawa-senyawa kompleks logam sebagai *imaging agent* (penyidik) dalam bidang kedokteran berdasarkan perhitungan mekanika molekular dapat ditentukan dengan mengetahui harga kalor pembentukan dan energi sterik secara pasti.

Penghitungan energi potensial suatu molekul dilakukan dengan menggunakan program komputer yang disebut PC Model (Molecular Modeling software).

Komputer yang digunakan adalah PC 386 DX yang dilengkapi dengan koprocesor matematik 80387.

Masukan (input) program harus mendefinisikan suatu struktur awal dari molekul yang dinyatakan dalam bentuk koordinat cartesian (x,y,z) atom-atom individual, jenis maupun sudut ikatan-ikatan yang menghubungkan atom-atom tersebut. Data awal biasanya diperoleh dari data-data defraksi sinar-x, pemodelan molekuler (molecular modeling) atau data-data dari Cambridge Crystallography Data Base.

Hasil yang ditampilkan dalam program ini merupakan geometri dari molekul tersebut dalam bentuk tiga dimensi dan energi potensial total minimum, serta dapat pula diketahui panjang ikatan, sudut ikatan, putaran ikatan (torsional), harga energi van der Waals, energi dielektrik dan juga kedudukan atom dalam koordinat cartesian (x,y,z). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada diagram alir dari program PC Model pada Gambar 1 di bawah ini



Gambar 1. Diagram alir program mekanika molekular

Hasil nilai kalor pembentukan dari senyawa kompleks tersebut dapat dilihat dari data hasil keluaran program ini.

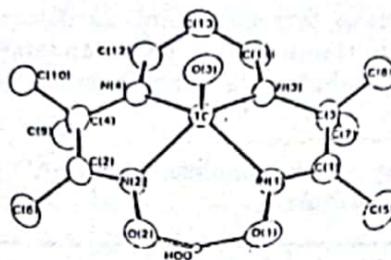
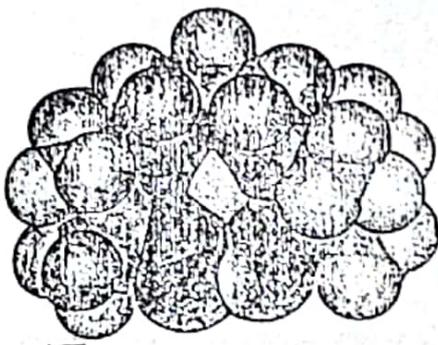
HASIL DAN PEMBAHASAN

Prakiraan bentuk struktur [ReN(PnAO)] yang terbentuk

Dari hasil eksperimen yang telah dilakukan oleh Kay Fair, C., D.E. Troutner, E.O.

Schlemper, R. K. Murmann dan kawan-kawan [2] bentuk struktur senyawa kompleks [TcO(PnAO)] adalah piramidal bujur sangkar dengan bentuk geometri seperti pada gambar yang tertera di dalam Gambar 2.

Secara keseluruhan bentuk senyawa kompleks [TcO(PnAO)] mempunyai bilangan koordinasi 5, dan yang paling menarik yaitu terdapatnya ikatan hidrogen antara atom O - H - O yang terjadi dari ikatan kedua buah gugus oksim,



| Ikatan Bendung | Sudut (°) |
|-----------------------|-----------|
| C(4) - N(5) - O(15) | 124,58 |
| Tc - N(6) - C(7) | 118,28 |
| Tc - N(6) - C(13) | 117,87 |
| C(7) - N(6) - C(13) | 123,78 |
| Tc - N(2) - C(3) | 116,33 |
| Tc - N(2) - C(11) | 119,58 |
| N(9) - C(8) - C(7) | 116,40 |
| N(9) - C(8) - C(19) | 120,78 |
| C(7) - C(8) - C(19) | 121,48 |
| N(5) - C(4) - C(3) | 119,46 |
| N(5) - C(4) - C(20) | 124,58 |
| C(3) - C(4) - C(20) | 113,86 |
| N(6) - C(7) - C(18) | 107,73 |
| O(10) - Tc - N(9) | 95,28 |
| O(10) - Tc - N(5) | 114,65 |
| O(10) - Tc - N(6) | 107,76 |
| O(10) - Tc - N(2) | 101,14 |
| N(5) - Tc - N(9) | 88,47 |
| N(9) - Tc - N(6) | 79,63 |
| N(2) - Tc - N(9) | 164,59 |
| N(5) - Tc - N(6) | 139,79 |
| N(2) - Tc - N(5) | 77,73 |
| N(2) - Tc - N(6) | 102,35 |
| Tc - N(9) - O(4) | 117,20 |
| Tc - N(5) - O(15) | 119,46 |
| O(14) - N(9) - C(8) | 126,40 |
| Tc - N(5) - C(4) | 115,96 |
| C(4) - N(2) - C(11) | 110,46 |
| C(17) - C(7) - C(18) | 111,35 |
| N(2) - C(3) - C(4) | 105,62 |
| C(21) - C(3) - C(22) | 110,52 |
| Tc - N(9) - C(8) | 116,40 |
| N(2) - C(11) - C(12) | 113,71 |
| C(11) - C(12) - C(13) | 97,70 |
| N(6) - C(7) - C(12) | 111,73 |

| Ikatan antar atom | Jarak (Å) |
|-------------------|-----------|
| Tc - O(10) | 1,687 |
| Tc - N(2) | 1,949 |
| Tc - N(5) | 2,063 |
| Tc - N(6) | 1,942 |
| Tc - N(9) | 2,069 |
| N(2) - C(3) | 1,463 |
| N(5) - C(4) | 1,375 |
| N(6) - C(7) | 1,470 |
| N(2) - C(11) | 1,456 |
| N(6) - C(13) | 1,457 |
| N(9) - C(8) | 1,272 |
| N(5) - O(15) | 1,331 |
| N(9) - O(14) | 1,325 |
| O(14) - O(15) | 2,429 |
| C(3) - C(4) | 1,518 |
| C(7) - C(8) | 1,515 |
| C(3) - C(21) | 1,545 |
| C(3) - C(22) | 1,539 |
| C(4) - C(20) | 1,507 |
| C(7) - C(17) | 1,542 |
| C(7) - C(18) | 1,542 |
| C(8) - C(19) | 1,507 |
| C(11) - C(12) | 1,540 |
| C(12) - C(13) | 1,539 |

Gambar 2. Bentuk struktur bangun senyawa kompleks [TcO(PnAO)]

yang mana bentuk ikatan hidrogen ini sangat karakteristik.

Dari hasil desain senyawa kompleks [ReN(PnAO)] yang telah dibuat terlihat bahwa bentuk struktur geometri senyawa kompleks [ReN(PnAO)] hampir serupa. Akan tetapi bentuk teras kedua senyawa kompleks tersebut agak berbeda. Hal ini ditunjukkan dengan berbedanya panjang ikatan dan sudut kedua teras senyawa kompleks tersebut. Panjang ikatan dan besarnya sudut untuk teras Te=O dan teras Re=N, dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2 di bawah ini.

Tabel 1. Panjang ikatan kompleks [TcO(PnAO)] dan [ReN(PnAO)]

| Senyawa kompleks [TcO(PnAO)] | | Senyawa kompleks [ReN(PnAO)] | |
|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| Ikatan antar atom | Jarak (A) | Ikatan antar atom | Jarak (A) |
| Tc - O(3) | 1,679 | Re - N (10) | 1,751 |
| Tc - N(4) | 1,917 | Re - N (2) | 2,017 |
| Tc - N(2) | 2,086 | Re - N (5) | 1,994 |
| Tc - N(3) | 1,908 | Re - N (6) | 2,017 |
| Tc - N(1) | 2,093 | Re - N (9) | 1,997 |

Tabel 2. Besarnya sudut ikatan kompleks [TcO(PnAO)] dan [ReN(PnAO)]

| Senyawa kompleks [TcO(PnAO)] | | Senyawa kompleks [ReN(PnAO)] | |
|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| Sudut ikatan | Sudut (°) | Sudut ikatan | Sudut (°) |
| O(3) - Tc - N(1) | 108,6 | N(10) - Re - N(9) | 111,54 |
| O(3) - Tc - N(2) | 110,5 | N(10) - Re - N(5) | 99,03 |
| O(3) - Tc - N(3) | 110,2 | N(10) - Re - N(6) | 100,59 |
| O(3) - Tc - N(4) | 110,1 | N(10) - Re - N(2) | 109,81 |
| O(5) - Tc - N(2) | 85,7 | N(5) - Re - N(9) | 90,90 |
| O(9) - Tc - N(3) | 77,8 | N(9) - Re - N(6) | 75,44 |
| O(2) - Tc - N(4) | 141,0 | N(2) - Re - N(9) | 138,61 |
| O(5) - Tc - N(3) | 139,0 | N(5) - Re - (6) | 160,02 |
| O(2) - Tc - N(4) | 77,0 | N(2) - Re - (5) | 79,49 |
| O(2) - Tc - N(4) | 92,7 | N(2) - Re - (6) | 97,26 |

Kemiripan bentuk struktur senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dikarenakan sifat logam teknesium dan renium mempunyai kesamaan dalam bentuk struktur kimia dan kimia khelat, serta teras Tc=O dengan Re=N adalah sama-sama mempunyai sifat isoelektronik. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.

Praduga pembentukan senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dari target awal senyawa [ReNCl₂(PPh₃)₂] berdasarkan metode mekanika molekular

Besarnya harga kalor pembentukan dapat digunakan sebagai prediksi awal tentang kestabilan kompleks. Perhitungan harga kalor pembentukan dilakukan terhadap kompleks [ReNCl₂(PPh₃)₂] sebagai target awal, serta senyawa kompleks [ReN(PnAO)] sebagai produk.

Perhitungan harga kalor pembentukan dari target awal dilakukan dari struktur senyawa [ReNCl₂(PPh₃)₂] dengan metode mekanika molekular. Untuk melakukan perhitungan, data yang diperlukan sebagai masukan diperoleh dari hasil eksperimen[10], seperti jarak ikatan antar Re=N dan sudut ikatan N - Re - Cl dan lain-lain. Data pelengkap yang lainnya seperti nilai kalor pembentukan masing-masing ikatan telah terdapat di dalam program PC Model. Dari Tabel 3 ditunjukkan bahwa nilai kalor pembentukan kompleks tabel [ReNCl₂(PPh₃)₂] lebih besar(maksimum), sehingga senyawa kompleks ini dapat diandalkan sebagai target.

Tabel 3. Data energi potensial dan kalor pembentukan (Kkal/mol) hasil minimalisasi senyawa kompleks [ReNCl₂(PPh₃)₂]

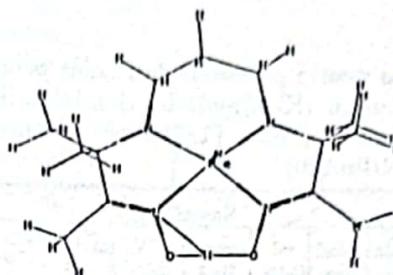
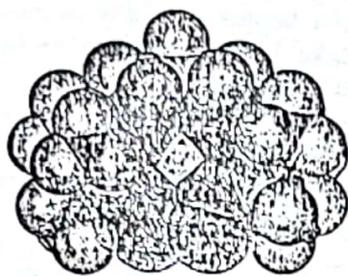
| Senyawa | Energi | | | | | |
|--|--------|---------|-----------|-------|-------|-----------------------------|
| | Streth | Bending | vd. Waals | TOR | Total | H _f ^o |
| [ReNCl ₂ (PPh ₃) ₂] | 42,80 | 1,04 | 7,52 | 39,93 | 42,80 | - 65,345 |

Dengan menggunakan perhitungan metode MM, dapat diperoleh nilai kalor pembentukan untuk senyawa kompleks [ReN(PnAO)] yang diberikan pada Tabel 4 di bawah ini.

Dari hasil perhitungan yang tertera pada tabel, menunjukkan bahwa kalor pem-

Tabel 4. Data energi potensial dan kalor pembentukan (Kkal/mol) hasil minimalisasi senyawa kompleks [ReN(PnAO)]

| Senyawa | Energi | | | | | |
|-------------|--------|---------|-----------|-------|-------|-----------------------------|
| | Streth | Bending | vd. Waals | TOR | Total | H _f ^o |
| [ReN(PnAO)] | 1,62 | 3,53 | 6,64 | 15,72 | 32,60 | - 98,017 |



| Ikatan Bendung | Sudut (°) |
|-----------------------|-----------|
| C(4) - N(5) - O(15) | 123,71 |
| Re - N(6) - C(7) | 115,45 |
| Re - N(6) - C(13) | 120,45 |
| C(7) - N(6) - C(13) | 123,95 |
| Re - N(2) - C(3) | 116,70 |
| Re - N(2) - C(11) | 118,93 |
| N(9) - C(8) - C(7) | 118,02 |
| N(9) - C(8) - C(19) | 121,95 |
| C(7) - C(8) - C(19) | 114,66 |
| N(5) - C(4) - C(3) | 118,58 |
| N(5) - C(4) - C(20) | 120,42 |
| C(3) - C(4) - C(20) | 120,98 |
| N(6) - C(7) - C(8) | 105,31 |
| O(10) - Re - N(9) | 111,54 |
| O(10) - Re - N(5) | 99,03 |
| O(10) - Re - N(6) | 100,59 |
| O(10) - Re - N(2) | 109,81 |
| N(5) - Re - N(9) | 90,90 |
| N(9) - Re - N(6) | 78,14 |
| N(2) - Re - N(9) | 138,51 |
| N(5) - Re - N(6) | 160,02 |
| N(2) - Re - N(5) | 79,49 |
| N(2) - Re - N(6) | 97,26 |
| Re - N(9) - O(14) | 118,39 |
| Re - N(5) - O(15) | 123,52 |
| O(14) - N(9) - C(8) | 117,65 |
| Re - N(5) - C(4) | 118,65 |
| C(3) - N(2) - C(11) | 123,85 |
| C(17) - C(7) - C(15) | 110,78 |
| N(2) - C(3) - C(4) | 106,48 |
| C(21) - C(3) - C(22) | 111,32 |
| Re - N(9) - C(8) | 118,05 |
| N(2) - C(11) - C(12) | 111,87 |
| C(11) - C(12) - C(13) | 113,79 |
| N(6) - C(7) - C(8) | 114,00 |

| Ikatan antar atom | Jarak (Å) |
|-------------------|-----------|
| Re - N(10) | 1,751 |
| Re - N(2) | 2,017 |
| Re - N(5) | 1,994 |
| Re - N(6) | 2,017 |
| Re - N(9) | 1,997 |
| N(2) - C(3) | 1,466 |
| N(5) - C(4) | 1,274 |
| N(6) - C(7) | 1,469 |
| N(2) - C(11) | 1,466 |
| N(6) - C(13) | 1,457 |
| N(9) - C(8) | 1,275 |
| N(5) - O(15) | 1,332 |
| N(9) - O(14) | 1,325 |
| O(14) - O(15) | 2,417 |
| C(3) - C(4) | 1,517 |
| C(7) - C(8) | 1,517 |
| C(3) - C(21) | 1,541 |
| C(3) - C(22) | 1,542 |
| C(4) - C(20) | 1,508 |
| C(7) - C(17) | 1,543 |
| C(7) - C(18) | 1,540 |
| C(8) - C(19) | 1,308 |
| C(11) - C(12) | 1,322 |
| C(12) - C(13) | 1,535 |

Gambar 3. Bentuk struktur bangun senyawa kompleks [ReN(PnAO)]

bentukan senyawa kompleks [ReN(PnAO)] mempunyai harga yang lebih minimum dibandingkan dengan harga kalor pembentukan senyawa kompleks [ReN(CIPPh₃)₂] sebagai target awal. Sehingga ligan propilen amin oksim (PnAO) dapat mengkompetisi kompleks [ReN(CIPPh₃)₂] yang lemah dan menghasilkan transfer teras Re = N dari ligan yang lemah ke ligan yang kuat.

Dari praduga harga kalor pembentukan terlihat bahwa senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dapat disintesis dari target awal [ReN(CIPPh₃)₂] dengan jalur reaksi substitusi.

Praduga kestabilan senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dan [TcO(PnAO)] berdasarkan mekanika molekular

Hasil perhitungan energi potensial dan kalor pembentukan untuk senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dan [TcO(PnAO)] dengan metode

mekanika molekular dapat dilihat pada Tabel 6 di bawah ini :

Tabel 5. Data energi potensial dan kalor pembentukan (Kkal/mol) hasil minimalisasi kompleks [TcO(PnAO)] dan [ReN(PnAO)]

| Senyawa | Energi | | | | | | |
|---------|---------|---------|-----------|---------|--------|-------|-----------------|
| | Stretch | Bending | vd. Walls | str-Bnd | DD/ QQ | Total | H _{fb} |
| TcOPnAO | 5,19 | 4,43 | 7,37 | -0,09 | 4,85 | 38,16 | -97,870 |
| ReNPnAO | 1,61 | 3,52 | 6,65 | 0,00 | 5,10 | 32,60 | -98,017 |

Dari hasil minimalisasi energi yang telah dilakukan terhadap kedua senyawa kompleks tersebut, [ReN(PnAO)] mempunyai kalor pembentukan yang paling negatif bila dibandingkan dengan senyawa kompleks [TcO(PnAO)]. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dapat disintesis. Akan tetapi untuk memastikan apakah senyawa kompleks [ReN(PnAO)] mempunyai bentuk struktur geometri yang sama dengan senyawa kompleks [TcO(PnAO)], maka hal ini dapat dilihat dari hasil desain senyawa [ReN(PnAO)] yang diperoleh dari perhitungan mekanika molekular.

Hasil desain struktur geometri senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dengan mekanika molekular

Dari hasil eksperimen yang telah dihasilkan oleh M. Sakhawat Hussain, Schlemper. E. O, dan kawan-kawan dalam mensintesis logam Tc, Ni dan Pd dengan ligan propilen amin oksim, adalah berbentuk segi empat piramidal dengan bilangan koordinasi lima. Panjang ikatan antar atom-atomnya dari bentuk struktur senyawa kompleks tersebut dapat dilihat pada Tabel 6 [9,11,12].

Untuk lebih jelasnya bentuk struktur dan geometri dari ketiga senyawa kompleks logam diatas dapat dilihat pada Gambar 4.

Hasil desain jarak antar atom dalam senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dengan perhitungan mekanika molekular dapat dilihat pada Tabel 7.

Dari hasil perhitungan dengan metode MM, desain struktur geometri yang mungkin adalah senyawa kompleks [ReN(PnAO)] (I) dan [ReN(PnAO)] (II). Bila ditinjau dari jarak atom O - H - O yang terbentuk, kedua senyawa kompleks tersebut mempunyai nilai jarak antar atom yang hampir sama dengan hasil eksperimen.

Tabel 6. Panjang ikatan antar atom dari beberapa bentuk struktur senyawa kompleks logam-propilen amin oksim (M-PnAO)

| No. | Senyawa kompleks | Jarak Atom (A) | |
|-----|----------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | |
| 1. | Pd(II)-propilen amin oksim | N1 - Pd = 2,037 | N - O1 = 1,345 |
| | | N2 - Pd = 2,042 | N - O2 = 1,360 |
| | | N3 - Pd = 1,968 | O1 - O2 = 2,474 |
| | | N4 - Pd = 1,969 | |
| 2. | Ni(II)-propilen amin oksim | N1 - Ni = 1,909 | N - O1 = 1,335 |
| | | N2 - Ni = 1,907 | N - O2 = 1,346 |
| | | N3 - Ni = 1,862 | O1 - O2 = 2,420 |
| | | N4 - Ni = 1,869 | |
| 3. | TcO-propilen amin oksim | N1 - Tc = 2,093 | N - O1 = 1,339 |
| | | N2 - Tc = 2,086 | N - O2 = 1,354 |
| | | N3 - Tc = 1,908 | O1 - O2 = 2,420 |
| | | N4 - Tc = 1,917 | |

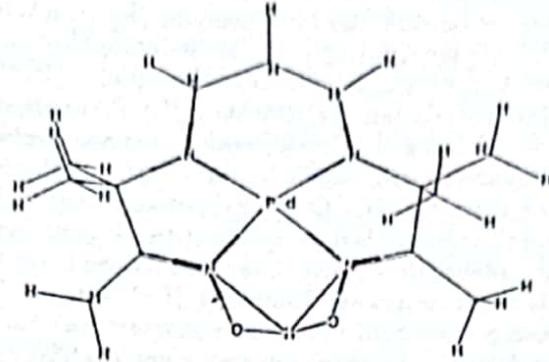
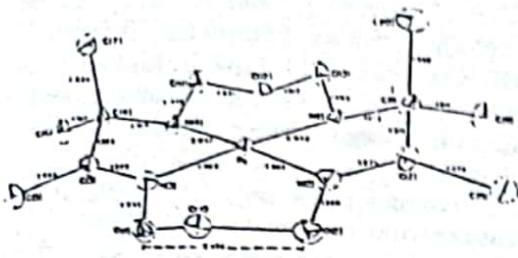
Tabel 7. Jarak antar atom di dalam senyawa kompleks [ReN(PnAO)]

| No. | Senyawa kompleks | Jarak Atom (A) | |
|-----|-------------------|-----------------|-----------------|
| | | | |
| 1. | [ReN(PnAO)] (I) | N1 - Re = 2,017 | N - O1 = 1,332 |
| | | N2 - Re = 2,017 | N - O2 = 1,335 |
| | | N3 - Re = 1,994 | O1 - O2 = 2,417 |
| | | N4 - Re = 1,997 | |
| 2. | [ReN(PnAO)] (II) | N1 - Re = 2,017 | N - O1 = 1,144 |
| | | N2 - Re = 2,017 | N - O2 = 1,319 |
| | | N3 - Re = 1,994 | O1 - O2 = 2,423 |
| | | N4 - Re = 1,997 | |
| 3. | [ReN(PnAO)] (III) | N1 - Re = 2,017 | N - O1 = 1,144 |
| | | N2 - Re = 2,017 | N - O2 = 1,316 |
| | | N3 - Re = 1,994 | O1 - O2 = 2,897 |
| | | N4 - Re = 1,997 | |

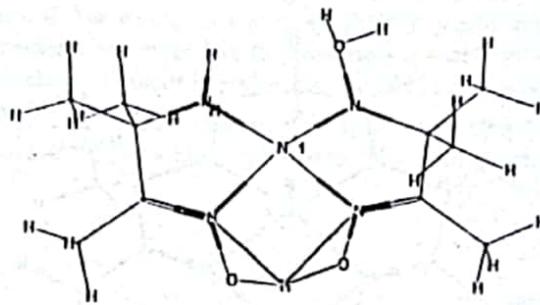
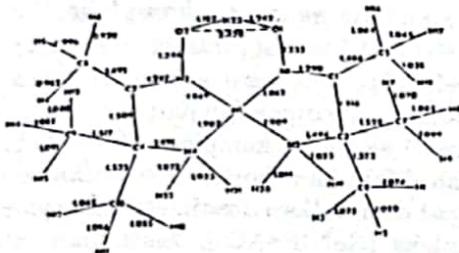
men. Untuk dapat memastikan dengan benar bentuk struktur dari senyawa kompleks [ReN(PnAO)] maka digunakan perbandingan hasil nilai energi sterik dari kedua senyawa kompleks tersebut. Nilai energi potensial (sterik) dari ketiga bentuk struktur senyawa kompleks [ReN(PnAO)] dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Data energi potensial (Kkal/mol) hasil minimalisasi beberapa bentuk struktur senyawa kompleks [ReN(PnAO)].

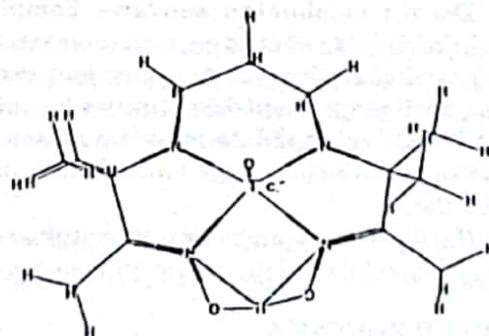
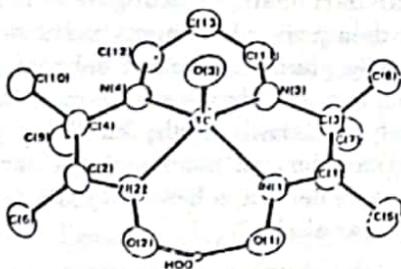
| Senyawa | Energi | | | | | |
|---------------|---------|---------|-----------|---------|--------|-------|
| | Stretch | Bending | vd. Walls | str-Bnd | DD/ QQ | Total |
| ReNPnAO (I) | 1,61 | 3,52 | 6,65 | 0,00 | 5,10 | 32,60 |
| ReNPnAO (II) | 18,09 | 3,72 | 8,17 | -0,06 | 2,11 | 47,80 |
| ReNPnAO (III) | 5,23 | 3,34 | 6,38 | -0,13 | 3,55 | 34,07 |



Gambar 4a. Bentuk struktur kompleks [Pd(II)(PnAO)]



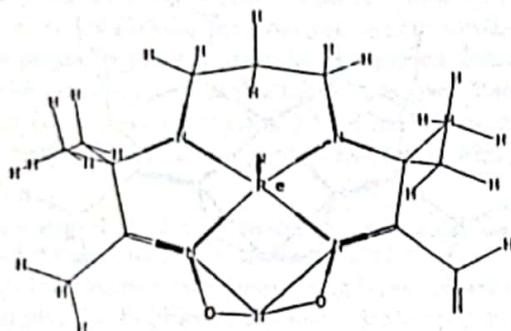
Gambar 4b. Bentuk struktur kompleks [Ni(II)(PnAO)]



Gambar 4c. Bentuk struktur kompleks [Tc(V)O(PnAO)]

Dari hasil desain struktur yang telah dilakukan dengan metode mekanika molekular terhadap senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$, terlihat bahwa bentuk struktur kompleks $[ReN(PnAO)]$ (I) lebih mungkin terjadi bila dibandingkan dari bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (II) dan $[ReN(PnAO)]$ (III). Pernyataan ini didukung oleh hasil perhitungan energi sterik yang diperoleh. Hasil perhitungan jarak antar atom O - H - O yang diperoleh dan hasil energi sterik dari beberapa bentuk senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$, terlihat bahwa bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (I) mempunyai bentuk struktur geometri yang sesuai (mirip) dengan senyawa kompleks $[Tc(V)-O(PnAO)]$ jika dibandingkan dengan bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (II) dan $[ReN(PnAO)]$ (III).

Hal ini menunjukkan bahwa desain bentuk struktur senyawa $[ReN(PnAO)]$ yang mungkin adalah senyawa $[ReN(PnAO)]$ (I) dengan bentuk struktur geometri sebagai berikut :



Gambar 5. Bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$

KESIMPULAN

Desain pembuatan senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ dan bentuk geometri strukturnya telah dilakukan dengan menggunakan pendekatan hasil eksperimen dari senyawa kompleks $[TcO(PnAO)]$ sebagai data masukan dalam melakukan perhitungan dengan metode mekanika molekular.

Hasil perhitungan kalor pembentukan dan energi potensial total minimum atau energi sterik

dengan mekanika molekular menunjukkan bahwa senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ dapat disintesis. Pernyataan ini dapat dilihat dari besarnya harga kalor pembentukan senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ sebesar $-98,017$ Kkal/mol, sedangkan senyawa kompleks $[TcO(PnAO)]$ $-97,870$ Kkal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ lebih stabil dibandingkan dengan kompleks $[TcO(PnAO)]$. Dari hasil desain yang telah dilakukan dengan perhitungan mekanika molekular, terlihat bahwa bentuk struktur senyawa $[ReN(PnAO)]$ yang mungkin adalah senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (I), dan mempunyai bentuk struktur bangun yang serupa dengan senyawa kompleks $[TcO(PnAO)]$, bentuk struktur kedua senyawa kompleks tersebut dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3. Hal ini ditunjukkan oleh hasil nilai energi sterik yang lebih minimum masing-masing $32,60$ Kkal/mol untuk bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (I) dan $47,80$ Kkal/mol untuk bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (II), serta $34,07$ Kkal untuk bentuk struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ (III).

Dari hasil perhitungan besarnya nilai kalor pembentukan yang diperoleh dan bentuk struktur geometri senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ yang telah dilakukan dengan mekanika molekular dapat diramalkan desain struktur senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$, kestabilan kompleks, maupun dapat atau tidaknya senyawa kompleks $[ReN(PnAO)]$ tersebut untuk disintesis. Langkah-langkah pendekatan ini selain untuk menghindari eksperimen yang tidak diinginkan juga akan menghemat waktu, tenaga dan biaya dalam melakukan suatu percobaan atau eksperimen.

Untuk memastikan kebenaran atau keakuratan dari hasil perhitungan mekanika molekular dalam mendesain suatu senyawa kompleks yang akan digunakan sebagai penyidik (imaging agent) dalam sediaan radiofarmasi di bidang kedokteran nuklir, hasil ini perlu dibandingkan dengan hasil sintesis dari laboratorium serta beberapa besaran yang diperlukan dari hasil analisis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jurisson, S., Schlemper, E. O., Troutner, D. E., Canning, L. R., Nowotnik, D. P. and Nevunek, R. D., Synthesis characterization and x-ray structural determination of technetium (V)-oxo-tetradentate amine oxime complexes, *Inorg. Chem.*, 25 (1986) 543-549.

2. Kay Fair, C., Troutner, D. E., Schlemper, E. O., Murmann, R. K. and Hoopes, M. L., *Oxo* [3,3' - (1,3 -propanediylidimino) bis (3-methyl-2- butanone oximato) (3-) - N, N', N'', N'''] Technetium (V), [TcO(C₁₃H₂₅N₄O₂)], *Acta Cryst.*, C40 (1984) 1544-1546.
3. David, E. Troutner, Wynn A. Volkert, Timothy J. Hoffman and Holmes, R. A., A neutral lipophilic complex of ^{99m}Tc with a multidentate amine oxime, *Int. J. Appl. Isot.* 35, 6 (1984) 467-470.
4. Baldas, J. and John Bonnyman, Substitution Reactions of ^{99m}TcNCl₄. A route to a new class of ^{99m}Tc - radiopharmaceuticals , *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 36, 2 (1985) 133-139.
5. Borel, M., Rapp, M., Pasqualini, R., Madelmont, J. C., Godeneche, D., and Veyre, A., Synthesis of potential ^{99m}Tc nitrido tumor imaging disposition in mice, *Int. J. Radiat. Isot.*, 43, 3 (1992) 425-436.
6. Bright, D and Ibers, J. A., *Inorg. Chem.*, 8 (1968) 703.
7. Bright, D and Ibers, J. A., *Inorg. Chem.*, 7 (1968) 1099.
8. Tim Clark, *Hand Book of Computational Chemistry*, John Willey and Sons, Inc, New York (1985).
9. Sakhawat Hussain, M and Schlemper, O., A short and nearly symmetrical intramolecular hydrogen bond: x-ray and neutron methyl-3butanone oximato nikel (II) chloride hydrate, *J. Inorg. Chem.*, 18, 8 (1979) 2275-2282.
10. Ciechanowier, M. and Skapski, A., *J. Chem. Soc. A* (1971) 1792.
11. Schlemper, E.O., Walter C. Hamilton and Sam, J. La Placa, A short, slightly asymmetrical, intramolecular hydrogen bond: A neutron diffraction study of bis (2 - amino - 2 -methyl - 3 - butanone oximato) nikel (II) chloride monohydrate, *J. Chem. Physics*, 54, 9 (1971) 3900-4000.
12. Callahan, A. P., Rice, D. E. and Knapp Jr., F. F., Rhenium-188 for therapeutic applications from an alumina-based tungsten- 188/rhenium-188 radionuclide generato, *Nuc.Compact.*, 20 (1989) 3-6.

DISKUSI

Misyetti:

Program tentang pembetulan senyawa renium propilen amin oksim yang telah Bapak kemukakan adalah senyawa dalam keadaan terpisah. Bila kita terapkan pada tujuan akhir dari program ini adalah akan digunakan pada tubuh manusia. Disini kondisinya akan jauh berbeda, karena matriksnya sangat kompleks sekali. Bagaimana pengaruh dari matriks ini terhadap ketelitian dari program Bapak karena ada kemungkinan antaraksi dengan matriks ini akan mempengaruhi struktur senyawa tersebut.

Purwadi Kasino Putro:

Pada penelitian ini hasil desain yang diperoleh adalah senyawa kompleks [ReN(PnAO)] secara ideal dan dalam bentuk kristal, jadi masih belum ada pengaruh lingkungan seperti pengaruh matriks. Jadi hasil keluaran dari program ini masih harus diuji lebih lanjut untuk mendapatkan hasil akhir seperti yang diinginkan (pengujian hasil sintesis, Kedokteran Nuklir dan lain-lain).

Nanny Kartini:

1. Mengapa Bapak melakukan penelitian ini, pada hal Bapak dari PEBN BATAN ?
2. Harapan apa yang ingin diraih setelah penelitian ini, pada saat nanti Bapak kembali ke PEBN.

Purwadi Kasino Putro:

1. Penelitian ini dilakukan karena kami berada/sekolah pada S2 ITB jurusan Radiokimia.
2. Harapan yang ingin diraih melalui penelitian ini untuk dapat meneruskan hasil penelitian secara tuntas dengan melakukan sintesis lebih lanjut.

M. Faruq:

Stabilitas suatu senyawa tergantung pada lingkungan, temperatur, pelarut, pH dan lain-lain. Bagaimana parameter tersebut dapat diperkirakan dengan metode molekular mekanik ?

Purwadi Kasino Putro:

Dalam molekular mekanik hasil keluaran dari program PC Model adalah kestabilan senyawa kompleks dalam bentuk persenyawaan yang murni dan berbentuk kristal. Jadi belum ada pengaruh lingkungan seperti temperatur, pelarut, pH dan lain-lain.

Muhayatur:

1. Berapa jarak $Re=N$ yang diperoleh ?
2. Apa yang menyebabkan pergeseran sudut dari teras $Tc=O$ dibanding teras $Re=N$?
3. Apakah ikatan hidrogen yang digunakan menggunakan fasilitas ikatan hidrogen atau diganti dengan ikatan tunggal ?

Purwadi Kasino Putro:

1. Jarak $Re=N$ yang diperoleh = 1,751 Å.
2. Yang menyebabkan pergeseran sudut dari teras $Tc=O$ dibanding teras $Re=N$ adalah faktor sterik dan juga adanya ikatan rangkap yang berbeda.
3. Ikatan hidrogen yang digunakan pada program PC Model adalah fasilitas ikatan hidrogen.