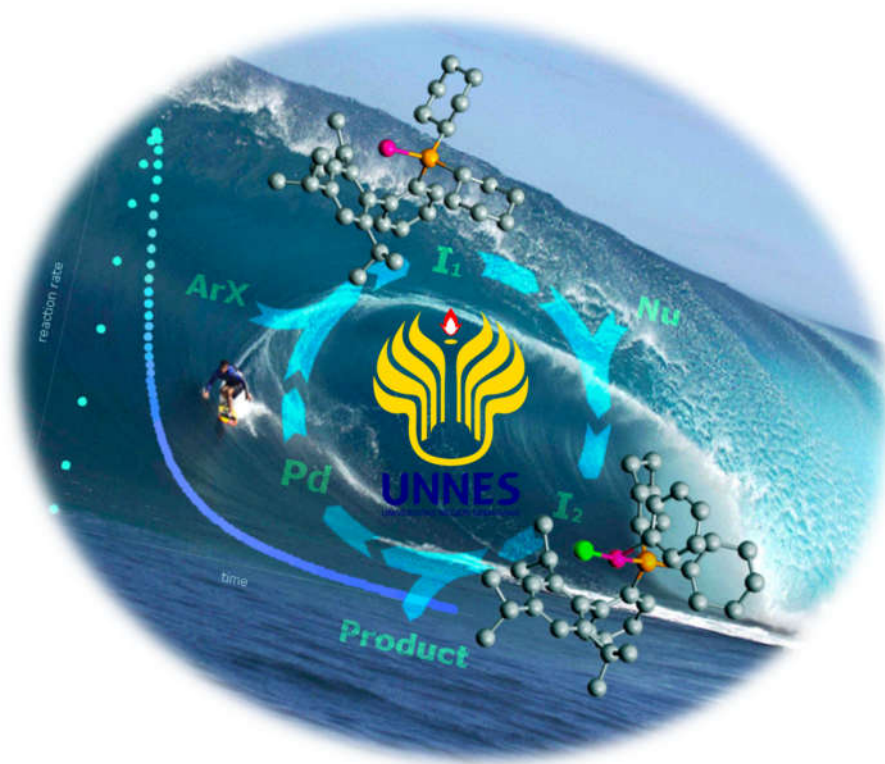


KOMPUTASI KIMIA

15P01799

3 SKS



Program Studi Kimia
Fakultas MIPA
Universitas Negeri Semarang
2018

VERIFIKASI BAHAN AJAR

Pada hari ini *Se/asa* tanggal 22 (dua puluh dua) bulan Februari tahun 2018 Bahan Ajar Mata Kuliah Kimia Komputasi Program Studi Kimia S1 Fakultas MIPA telah diverifikasi oleh Ketua Jurusan/ Ketua Program Studi Kimia

Semarang, 22 Februari 2018

Ketua Jurusan/ Ketua Prodi Kimia

Penulis

Dr. Nanik Wijayati, M.Si

NIP.

Drs. Kasmui, M.Si

NIP. 196602271991021001

Prakata

Alhamdulillah, bahan ajar Kimia Komputasi ini dapat disusun untuk menjadi buku pegangan mahasiswa yang mengambil mata kuliah Kimia Komputasi.

Bagian awal buku ini membahas tentang konsep dasar kimia komputasi yang menyangkut metode kimia komputasi dan penerapannya. Materi kuliah kimia komputasi meliputi ruang lingkup kimia komputasi dan pemodelan molekul, metode kimia komputasi yang meliputi metode mekanika molekular, semiempiris, *ab initio*. Hubungan Kuantitative struktur-aktivitas (QSAR) juga akan dibahas dalam matakuliah ini.

Pada akhirnya tidaklah cukup mahasiswa hanya menggunakan bahan ajar ini, mahasiswa sangat perlu untuk mempraktekkan software kimia komputasi untuk memahami secara langsung visualisasi dan modelling molekul dan karakternya dengan Materi praktikum / demonstrasi perangkat lunak juga akan diberikan untuk dapat secara langsung mengetahui penggunaan kimia komputasi dalam menyelesaikan permasalahan kimia memperkaya materi dengan menambah pustaka lain yang bersesuaian, khususnya yang berkaitan dengan latihan penyelesaian soal-soal hitungan.

Semoga bahan ajar ini dapat bermanfaat bagi mahasiswa dalam mempelajari materi yang berkaitan dengan kimia teoretis dan komputasi.

Semarang, Februari 2018

Kasmui

DESKRIPSI MATAKULIAH

Mata kuliah Kimia Komputasi mencakup pembelajaran tentang konsep dasar kimia komputasi yang menyangkut metode kimia komputasi dan penerapannya. Materi kuliah kimia komputasi meliputi ruang lingkup kimia komputasi dan pemodelan molekul, metode kimia komputasi yang meliputi metode mekanika molekular, semiempiris, *ab initio*. Hubungan Kuantitative struktur-aktivitas (QSAR) juga akan dibahas dalam matakuliah ini. Materi praktikum / demonstrasi perangkat lunak juga akan diberikan untuk dapat secara langsung mengetahui penggunaan kimia komputasi dalam menyelesaikan permasalahan kimia.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Pengertian Pemodelan Molekul	2
1.2 Ruang Lingkup Kimia Komputasi	4
1.3 Bagaimana Melakukan Penelitian Di Bidang Kimia Komputasi ?	16
Rangkuman Konsep	19
Soal Latihan	20
BAB II METODE KIMIA KOMPUTASI	21
2.1 Perbandingan Metode Kimia Komputasi	21
2.2 Persamaan Schrödinger	25
2.3 Penyelesaian Persamaan Schrödinger Elektronik Hartree-Fock. Teori <i>Self-Consistent Field (SCF)</i>	28
2.4 Sifat yang Diturunkan dari Fungsi Gelombang	33
Rangkuman Konsep	36
Soal Latihan	36
BAB III MEKANIKA MOLEKULAR	38
3.1 Pengertian Mekanika Molekular	38
3.2 Anatomi Mekanika Molekular	41
3.2.1 Energi rentangan (<i>stretching energy</i>)	43
3.2.2 Energi bengkokan (<i>bending energy</i>)	43
3.2.3 Energi torsi (<i>torsion energy</i>)	45
3.2.4 Energi tak-berikatan (<i>non-bonded energy</i>)	47
3.3 Optimisasi dalam MM	50
3.4 Jenis Medan Gaya	52
Rangkuman Konsep	53

Soal Latihan	54
BAB IV METODE AB INITIO	56
4.1 Pendahuluan	56
4.2 Teori <i>Ab Initio</i>	58
4.3 Himpunan Basis	66
4.3.1 Jenis himpunan basis	66
4.3.2 Penamaan himpunan basis	69
4.3.3 Kesalahan superposisi himpunan basis	74
4.4 Perhitungan Energi	77
4.5 Kualitas Hasil Perhitungan <i>Ab Initio</i>	79
Rangkuman Konsep	82
Soal Latihan	83
BAB V KIMIA KUANTUM SEMIEMPIRIS	84
5.1 Pendahuluan	84
5.2 <i>Complete Neglect of Differential Overlap</i> (CNDO, Pople 1965) Juga Dikenal dengan ZDO (<i>Zero Differential Overlap</i>)	89
5.3 <i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i> (INDO, Pople 1967)	90
5.4 <i>Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap</i> (MINDO/3 Dewar, 1975)	91
5.5 <i>Neglect of Diatomic Differential Overlap</i> (NDDO, Pople 1965)	92
5.6 <i>Modified Neglect Of Diatomic Overlap</i> (MNDO)	93
5.7 Austin Model 1 (AM1)	95
5.8 Parameterized Model 3 (PM3)	95
5.9 Kualitas dari Hasil Semiempiris	97
Rangkuman Konsep	100
Soal Latihan	100

BAB VI METODE KORELASI ELEKTRON	105
6.1 Pendahuluan	105
6.2 Metode Interaksi Konfigurasi (<i>Configuration Interaction, CI</i>)	107
6.3 Teori Perturbasi Møller-Plesset	110
6.4 MCSCF dan CASSCF	112
6.5 Teknik Pemodelan Sistem Kompleks	113
Rangkuman Konsep	116
Soal Latihan	117

BAB VII HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS	118
7.1 Pendahuluan	118
7.2 Konsep Statistik	119
7.3 Pendekatan untuk Membuat QSAR	137
7.4 Menggunakan Diskriptor Teoritis dalam QSAR dan LFER	149
7.4.1 LFER	150
7.4.2 LFSR (<i>Linear Solvation Energi Relationship</i>)	151
Rangkuman Konsep	153
Soal Latihan	153

BAB VIII PROGRAM KIMIA KOMPUTASI HYPERCHEM	155
8.1 Kemampuan Hyperchem	155
8.2 Hasil Perhitungan dengan Hyperchem	161
8.3 Metode Kimia Komputasi	162
8.4 Optimasi Struktur Molekul	168
Rangkuman Konsep	169
Soal Latihan	170

BAB IX PRAKTEK KIMIA KOMPUTASI	171
Percobaan I Analisis Sikloheksana	171
Percobaan II Stabilitas Karbokation dan Hiperkonjugasi	179
Percobaan III Konformasi 1,3-Butadiena	185

Percobaan IV	Substitusi Aromatik Elektrofilik	188
Percobaan V	Kesetimbangan Keto-Enol	192
Percobaan VI	Dehidrasi 1-Butanol dan Stabilitas Relatif dari Alkena	196
DAFTAR PUSTAKA		197

BAB I

PENDAHULUAN

Mata kuliah Kimia Komputasi mencakup **pembelajaran tentang konsep dasar kimia komputasi yang menyangkut metode kimia komputasi dan penerapannya**. Materi kuliah kimia komputasi meliputi ruang lingkup kimia komputasi dan pemodelan molekul, metode kimia komputasi yang terdiri dari metode mekanika molekular, semiempiris, *ab initio* dan korelasi elektron. Hubungan Kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) juga akan dibahas dalam matakuliah ini. Materi praktikum/demo perangkat lunak juga akan diberikan untuk dapat secara langsung mengetahui penggunaan pemodelan molekul dalam menyelesaikan permasalahan kimia.

Tujuan Instruksional Umum :

Setelah mengikuti matakuliah ini, mahasiswa akan dapat menjelaskan tentang beberapa metode kimia komputasi dan dapat membedakan keunggulan dan kelemahan setiap metode kimia komputasi sehingga dapat menerapkan dalam pemodelan molekul-molekul sederhana

Tujuan instruksional khusus BAB I adalah:

Setelah mengikuti kuliah ini, mahasiswa akan dapat menjelaskan pengertian dan perbedaan antara pemodelan molekul, kimia komputasi dan kimia teori.

1.1 Pengertian Pemodelan Molekul

Dewasa ini, eksperimen komputer memainkan peranan yang sangat penting dalam perkembangan sains. Pada masa lalu, sains ditunjukkan oleh kaitan antara eksperimen dan teori. Dalam eksperimen, sistem diukur dan hasilnya dinyatakan dalam bentuk numerik. Dalam teori, model suatu sistem pada umumnya disusun

dalam bentuk himpunan persamaan matematik. 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.

Perkembangan kimia komputasi yang sangat pesat -dimulai pada tahun 1950-an telah mengubah diskripsi suatu sistem kimia dengan masuknya unsur baru di antara eksperimen dan teori yaitu eksperimen komputer (*Computer Experiment*). Dalam eksperimen komputer, model masih tetap menggunakan hasil dari pakar kimia teoritis, tetapi perhitungan dilakukan dengan komputer berdasar atas suatu "resep", algoritma yang dituliskan dalam bahasa pemrograman. Keuntungan dari metode ini adalah dimungkinkannya menghitung sifat molekul yang kompleks dan hasil perhitungannya berkorelasi secara signifikan dengan data eksperimen.

Perkembangan eksperimen komputer mengubah secara substansial hubungan tradisional antara teori dan eksperimen. Simulasi komputer membutuhkan suatu metode yang akurat dalam memodelkan sistem yang dikaji. Simulasi sering dapat dilakukan dengan kondisi yang sangat mirip dengan eksperimen sehingga hasil perhitungan kimia komputasi dapat dibandingkan secara langsung dengan eksperimen. Jika hal ini terjadi, maka simulasi bersifat sebagai alat yang sangat berguna, bukan hanya untuk memahami dan menginterpretasi data eksperimen dalam tingkat mikroskopik, tetapi juga dapat mengkaji bagian yang tidak dapat dijangkau secara eksperimen, seperti reaksi pada kondisi tekanan yang sangat tinggi atau reaksi yang melibatkan gas berbahaya.

Penelitian kimia dengan alat komputer pada era 1950-an dimulai dengan kajian hubungan struktur kimia dengan aktivitas fisiologi dari senyawa. Salah satu ahli kimia yang berjasa besar dalam bidang ini adalah John Pople yang berhasil mengkonversi teori-teori fisika dan matematika ke dalam kimia melalui program komputer. Metode kimia komputasi memungkinkan para kimiawan melakukan penentuan struktur dan sifat suatu sistem kimia dengan cepat. Bidang yang sangat terbantu dengan berkembang kimia komputasi adalah bidang kristalografi.

Dua peneliti dalam bidang kimia komputasi telah memenangkan hadiah Nobel bidang sains pada tahun 1998 yaitu Walter Kohn dengan teori fungsional kerapatan

(*Density Functional Theory, DFT*) dan John A. Pople yang telah berjasa dalam mengembangkan metode komputasi dalam kimia kuantum. Mereka telah memberi peluang para kimiawan mempelajari sifat molekul dan interaksi antar molekul. John Pople telah mengembangkan kimia kuantum sebagai suatu metode yang dapat digunakan oleh hampir semua bidang kimia dan membawa kimia ke dalam era baru yaitu eksperimen dan teori dapat bekerja bersama dalam mengeksplorasi sifat sistem molekular. Salah satu produk program komputasi kimia yang dihasilkan oleh Pople adalah GAUSSIAN.

Tahun belakangan ini dapat dilihat kenaikan jumlah orang yang bekerja pada kimia teori. Kebanyakan peneliti ini adalah teoretikus kerja paruh waktu yaitu mereka yang sudah bekerja pada bidang kimia selain kimia teori. Kenaikan jumlah peneliti di bidang kimia teori ini ditunjang oleh perkembangan kemampuan komputer dan perangkat lunak yang semakin mudah digunakan. Hal ini menyebabkan banyak orang melakukan pekerjaan di bidang kimia komputasi, walaupun tanpa mempunyai pengetahuan cukup tentang bagaimana perhitungan kimia itu dijalankan oleh komputer. Sebagai hasilnya, banyak orang yang tidak mengetahui -bahkan penjelasan yang sangat mendasar sekalipun- tentang bagaimana perhitungan dijalankan sehingga pekerjaan yang dihasilkan dapat merupakan hasil yang sesungguhnya atau hanya berupa “sampah”.

1.2 Ruang Lingkup Kimia Komputasi

Ruang lingkup Kimia Komputasi mencakup berbagai bidang antara lain :

a. Dinamika molekular

Dinamika molekular mengandung pengujian terhadap perilaku molekul atau sistem kimia sebagai fungsi waktu, seperti gerakan vibrasional atau gerakan Brownian. Hal ini sering dikerjakan dengan penjelasan mekanika klasik yang hampir sama dengan perhitungan mekanika molekular.

Penerapan dinamika molekular pada sistem pelarut/zat terlarut memungkinkan dilakukannya perhitungan sifat sistem seperti koefisien difusi atau fungsi distribusi radial untuk digunakan dalam perhitungan mekanika statistik. Pada

umumnya skema perhitungan pelarut/zat terlarut dimulai dengan sistem yang terdiri dari sejumlah molekul dengan posisi dan kecepatan awal. Energi dari posisi yang baru dihitung relatif terhadap posisi sebelumnya untuk perubahan waktu yang kecil dan proses ini beriterasi selama ribuan langkah sedemikian hingga sistem mencapai keseimbangan. Sifat sistem seperti energi, fungsi distribusi radial dan konformasi molekul dalam sistem dapat dianalisis dengan cara pengambilan sampel dari sistem yang telah mencapai keseimbangan.

Dalam rangka menganalisis vibrasi molekul tunggal data energi ditransformasikan secara Fourier ke dalam domain frekuensi. Puncak vibrasi yang diberikan dapat dipilih dan ditransformasikan ke dalam domain waktu, sehingga dapat dilihat gerakan apa yang menyebabkan frekuensi vibrasi tersebut.

Metode dinamika molekular merupakan metode simulasi yang sangat berguna dalam mempelajari sistem molekular seperti molekul organik dalam larutan dan senyawa makromolekul dalam proses metabolisme. Metode ini memungkinkan penggambaran struktur, sifat termodinamika dan sifat dinamis dari sistem pada fasa terkondensasi. Bagian pokok dari metodologi simulasi adalah tersedianya fungsi energi potensial yang akurat untuk memodelkan sifat dari sistem yang dikaji. Fungsi energi potensial dapat disusun melalui metode mekanika kuantum (*Quantum Mechanics, QM*) atau mekanika molekular (*Molecular Mechanics, MM*). Permasalahan yang muncul adalah QM hanya dapat digunakan untuk sistem sederhana dengan beberapa puluh satuan massa -mengingat bahwa perhitungan QM memerlukan waktu yang lama- sedangkan metode MM tidak cukup teliti. Untuk mengatasi permasalahan ini, dikembangkan suatu metode hibridisasi yang dikenal dengan nama QM/MM, yaitu bagian yang penting dari sistem yang dikaji dihitung dengan metode QM, sedangkan bagian sistem yang tidak harus dijelaskan secara detail dihitung dengan metode MM. Metode QM/MM banyak digunakan dalam simulasi reaksi katalitik enzimatik, proses kimia dalam larutan dan *docking* suatu protein dalam reseptor.

b. Mekanika Statistik

Mekanika statistika adalah cara matematika untuk mengekstrapolasi sifat termodinamika dari materi secara keseluruhan (*bulk*) berpijak pada gambaran molekular dari materi. Banyak mekanika statistik masih dalam tataran metode kertas dan pensil, karena ahli mekanika kuantum belum dapat menyelesaikan persamaan Schroedinger secara eksak hingga sekarang sehingga ahli mekanika statistik tidak mempunyai titik awal untuk mengembangkan metode penyelesaiannya. Perhitungan mekanika statistika sering dilakukan pada akhir perhitungan *ab initio* terhadap sifat fasa gas. Untuk sifat fasa terkondensasi, sering perhitungan dinamika molekular diperlukan dalam rangka melakukan eksperimen komputasi.

Salah satu metode mekanika statistika yang banyak digunakan dalam kimia komputasi adalah Monte Carlo. Dengan metode Monte Carlo, kita dapat mendapatkan gambaran tentang struktur dan energi dalam keseimbangan, tetapi tidak dapat memberikan gambaran dinamika atau sifat yang bergantung pada waktu.

C. Pemodelan keadaan padat

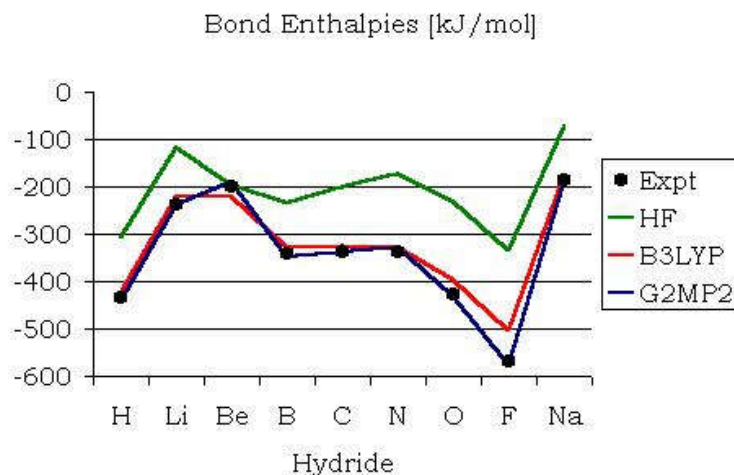
Struktur elektronik dari kristal didefinisikan oleh plot struktur pita (*band structure plot*), yang memberikan energi dari orbital molekul pada setiap titik dalam ruang, yang dikenal dengan nama daerah Bruillion (*Bruillion zone*). Perhitungan *ab initio* dan semiempiris menghasilkan energi orbital, sehingga mereka dapat diterapkan pada perhitungan struktur pita. Jika perhitungan energi molekul memerlukan waktu yang lama, maka diperlukan waktu yang jauh lebih besar untuk menghitung energi setiap titik dalam daerah Bruillion.

Perhitungan struktur pita telah dilakukan untuk sistem yang sangat kompleks, namun demikian perangkat lunak belum cukup secara otomatis dan belum terlampaui cepat untuk menyelesaikan kasus-kasus struktur pita.

D. Termodinamika

Termodinamika adalah satu dari sekian banyak penjelasan kimia matematis yang telah dibangun. Sering kali perlakuan termodinamika didapatkan dengan kerja kertas dan pensil karena banyak aspek kimia dapat dijelaskan secara akurat dengan

pernyataan matematika yang sederhana. Perhitungan kimia komputasi akan dapat membantu penyelesaian penghitungan besaran termodinamika, terutama akan sangat berguna jika kita berhadapan dengan molekul-molekul yang besar.



E. Hubungan struktur dan sifat

Hubungan struktur dan sifat adalah pendefinisian empiris kualitatif atau kuantitatif antara struktur molekul dengan sifat yang teramati. Dalam beberapa kasus, ini merupakan duplikat dari hasil mekanika statistika.

Hubungan struktur dan sifat yang dikaji belakangan ini selalu merupakan hubungan matematika secara kuantitatif. Hubungan sering sekali diturunkan dengan menggunakan perangkat lunak fitting kurva untuk mendapatkan kombinasi linear sifat-sifat molekular, yang dapat memprediksi sifat-sifat yang dimaksud. Sifat molekular biasanya didapatkan dari perhitungan model molekular. Penggambaran molekular yang lain seperti massa molekular atau gambaran topologi, juga digunakan.

Jika sifat digambarkan sebagai sifat fisika, seperti titik didih, hal ini dikenal dengan hubungan Struktur dan Sifat secara Kuantitatif (*Quantitative Structure-Property Relationship, QSPR*). Jika sifat digambarkan sebagai aktivitas biologis – misalnya aktivitas obat- maka dikenal sebagai hubungan kuantitatif antara Struktur dan aktivitas (*Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*).

Salah satu penerapan kimia komputasi dalam bidang farmasi adalah pada desain obat. Desain obat adalah proses iterasi yang dimulai dengan penentuan senyawa yang menunjukkan sifat biologi yang penting dan diakhiri dengan langkah optimasi, baik dari profil aktivitas maupun sintesis senyawa kimia. Tanpa

pengetahuan yang lengkap tentang proses biokimia yang bertanggungjawab terhadap aktivitas biologis, hipotesis desain obat pada umumnya didasarkan pada pengujian kemiripan struktural dan perbedaan antara molekul aktif dan tak aktif. Kombinasi antara strategi untuk mensintesis dan uji aktivitasnya dapat menjadi sangat rumit dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai pada pemanfaatan obat. Untuk itu dikembangkan pendekatan teoritis yang dapat menghitung secara kuantitatif tentang hubungan antara aktivitas biologis terhadap perubahan struktur senyawa yang dikenal dengan istilah QSAR. Perkembangan lanjut dari QSAR adalah QSAR tiga dimensi, CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*). Dalam metode CoMFA, efek sterik, elektrostatik, luas permukaan dari molekul dihubungkan pada deskripsi molekular spesifik (substituen).

F. Perhitungan simbolik

Perhitungan simbolik dikerjakan jika sistem sangat besar untuk digambarkan sebagai atom per atom sesuai dengan tingkat pendekatan yang ditetapkan. Sebagai contoh adalah pemodelan membran sel dengan menggunakan struktur lemak secara individual sebagai pengganti poligon dengan beberapa persamaan matematik yang mewakili energi interaksinya. Perlakuan simbolik banyak digunakan pada komputasi bidang biokimia dan mikrobiologi.

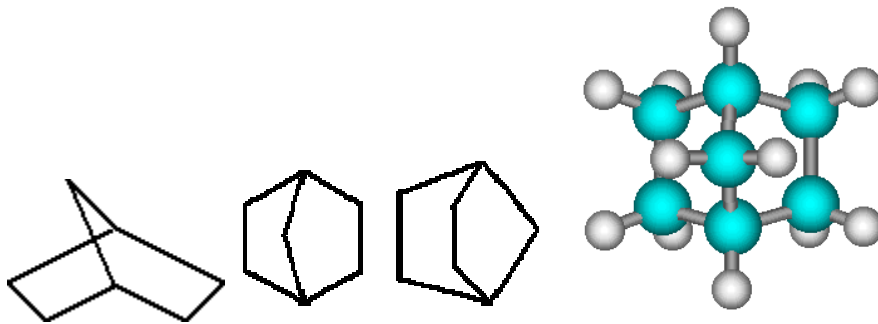
G. Intelegencia artificial

Teknik yang diciptakan oleh ahli komputer yang tertarik dalam intelegensi artifisial telah diterapkan pada kebanyakan kegiatan perancangan obat pada tahun belakangan ini. Metode ini juga dikenal dengan nama *de Novo* atau rancangan obat rasional (*rational drug design*). Skenario umumnya adalah beberapa sisi fungsional diidentifikasi dan dilanjutkan dengan melihat struktur molekular yang akan berinteraksi dengan sisi tersebut agar dapat menentukan fungsi atau aktivitasnya. Berbeda dengan yang dilakukan oleh ahli kimia dengan mencoba ratusan bahkan ribuan kemungkinan dengan program mekanika molekular. Dalam metode ini hasil mekanika molekular diintegrasikan ke dalam program intelegensi artifisial yang mencoba sejumlah kecil kemungkinan yang beralasan secara otomatis. Sejumlah teknik untuk menggambarkan bagian “intelegen” dari operasi ini sangatlah luas dan

tidak mungkin untuk membuat generalisasi bagaimana implementasi dari program ini.

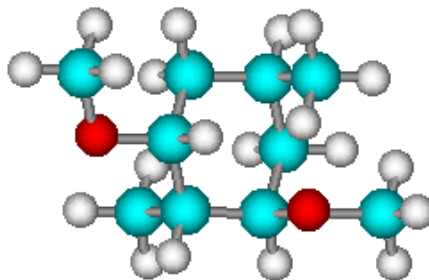
H. Visualisasi molekul

Walaupun hanya untuk molekul organik kecil seperti norbornana, terdapat beberapa cara untuk menampilkan strukturnya. Teknik visualisasi bergantung pada gambaran apa yang menjadi ketertarikan kita. Kita dapat memvisualisasi norborna dalam 2 dimensi dengan sisi yang mendatar pada cincin beranggota enam, beranggota 5 atau dengan menggunakan rasmol, kita dapat menggambarkan secara 3-Dimensi (3-D)



norborna

Masalah dalam visualisasi struktur 3-D dari molekul akan semakin jelek jika ukuran molekul naik. Perhatikan bahwa struktur berikut sudah mulai sulit untuk dideskripsikan dengan hanya menggunakan model 2-D.

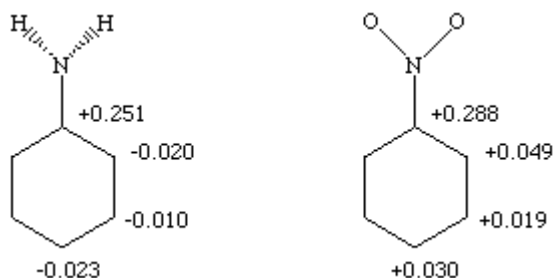


I. Kajian konformasi dan struktur molekul

Hal ini menyangkut penggambaran *side-chain* pada satu orientasi daripada yang lain, bentuk kursi dan perahu dan penggambaran ikatan hidrogen. Semua masalah ini dapat diselesaikan dengan pemodelan molekul. Hal ini menjadi penting karena konformasi akan mempengaruhi sifat dan energi molekul.

J. Kajian sifat molekul

Misalnya untuk mengetahui distribusi elektron yang berkaitan dengan perilaku molekul.

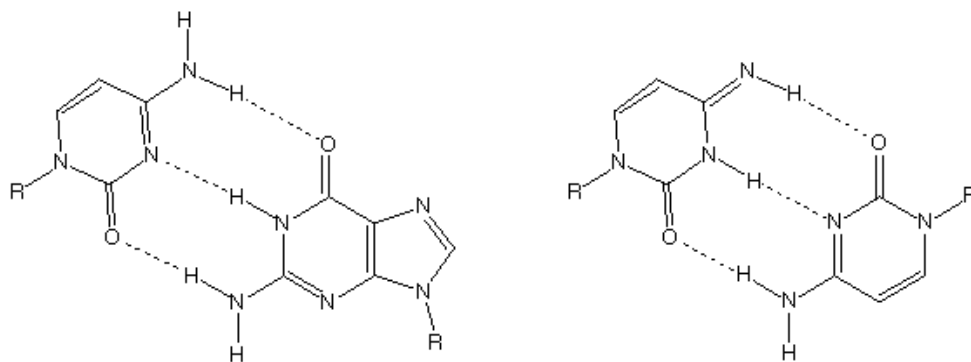


K. Membandingkan molekul

Kajian ini meliputi kemiripan senyawa dan sifatnya. Sifat dua senyawa yang berbeda penataan heteroatomnya dalam molekul, atau kemiripan volume senyawa dengan perbedaan sifat kimia.

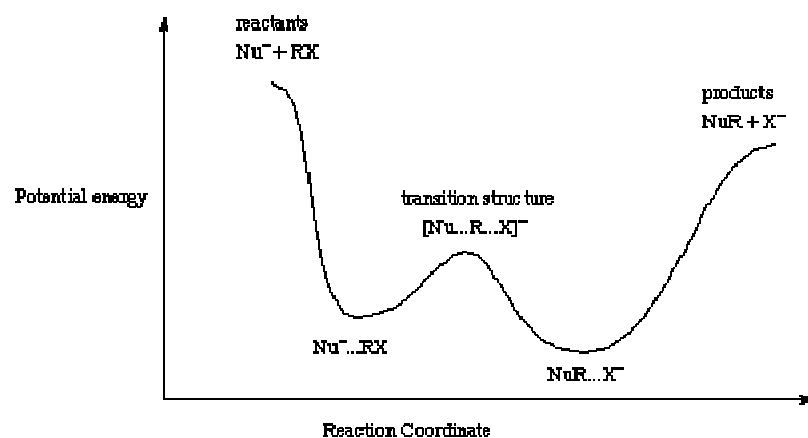
L. Kajian interaksi antar molekul

Apakah sifat sejumlah molekul yang sama berbeda dengan molekul tunggal. Apakah sifat molekul dipengaruhi oleh molekul yang ada di sekitarnya. Simulasi komputer sangat membantu dalam menentukan model interaksi antar molekul.



M. Kajian mekanisme reaksi.

Hal ini menyangkut kajian molekul pada keadaan khusus, seperti keadaan transisi yang mungkin mempunyai sifat berbeda dari molekul dalam keadaan normal.



I.3 BAGAIMANA MELAKUKAN PENELITIAN DI BIDANG KIMIA KOMPUTASI ?

A. Mengapa Kimia komputasi penting untuk pembelajaran kimia ?

Ada beberapa alasan yang dapat disampaikan yaitu :

1. Model merupakan sesuatu yang kita ajarkan. Mahasiswa memerlukan belajar untuk “berfikir seperti molekul berpikir”. Untuk melakukan ini mereka memerlukan untuk dapat “melihat” apa yang molekul lihat dan “merasa” apa yang dirasakan molekul. Model memberikan kita gambaran yang paling baik dan secara langsung dari dunia molekul.
2. Pemodelan merupakan alat terbaik untuk belajar tentang teori kimia. VSEPR, struktur Lewis, orbital molekul Huckel adalah cara yang baik untuk mengubah

teori ke dalam prediksi kimia. Metode komputasi modern memberikan hasil pengujian yang jauh lebih baik dari prediksi teoritis.

3. Model mudah untuk digunakan, tidak mahal dan aman. Pemodelan merupakan pendidikan yang bersahabat dengan mahasiswa.

B. Apakah pemodelan molekul harus menggantikan kimia eksperimental ?

Tentu saja tidak. Tujuan akhir dari kimia tidak akan berubah dengan pemodelan molekul. Pada tingkat praktis kita ingin belajar bagaimana membuat sesuatu (sintesis) dan bagaimana menggambar sesuatu yang harus dibuat (analisis). Pada tataran intelektual, kita ingin mengetahui “aturan” yang menggambarkan perilaku kimia. Pendidikan kimia modern masih memerlukan pelatihan praktis dalam eksperimen, selain itu juga memerlukan pelatihan dalam pemodelan.

C. Penelitian di bidang Kimia Komputasi

Jika menggunakan kimia komputasi untuk menjawab suatu permasalahan kimia, hal yang tak terhindarkan adalah mempelajari bagaimana menggunakan perangkat lunak. Masalah yang tersembunyi dari aktivitas ini adalah kita memerlukan pengetahuan tentang seberapa baik jawaban yang akan kita dapat. Beberapa daftar pertanyaan yang dapat dibuat antara lain : Apa yang ingin kita diketahui dan Bagaimana keakuratan perhitungannya ? Jika kita tidak dapat menjawab pertanyaan tersebut, kita tidak akan mendapatkan proyek penelitian.

Seberapa akurat akan dapat kita prediksi hasilnya ? Dalam kimia analitik, kita dapat mengerjakan sejumlah pengukuran yang identik kemudian dicari standar deviasi untuk mengukur keakuratannya. Dengan eksperimen komputasi, melakukan perhitungan untuk hal yang sama dengan metode yang sama akan selalu memberikan hasil yang secara eksak sama. Cara yang dapat dilakukan untuk mengukur keakuratan hasil adalah memperkirakan kesalahan perhitungan dengan membandingkan sejumlah perhitungan serupa dengan data eksperimen, sehingga harus tersedia artikel dan kompilasi data yang berkaitan dengan penelitian. Jika data eksperimen tidak ada, kita harus mempunyai metode yang *reasonable* -berdasar pada asumsi sesuai dengan pengetahuan kita- sebelum kita menerapkan pada masalah

yang akan kita kaji dan melakukan analisa tentang ketelitian hasil yang akan kita peroleh. Jika seseorang hanya memberitahukan bahwa metodenya adalah metode yang paling baik, kemungkinannya adalah mereka mempunyai sejumlah informasi tersimpan yang banyak, atau mereka tidak tahu apa yang mereka bicarakan. Berhati-hati jika seseorang memberi tahu bahwa suatu program sangat baik hanya karena itu satu-satunya program yang mereka tahu bagaimana meng-gunakannya, bukan berdasar pada jawaban atas kualitas dari program tersebut dalam menghasilkan data.

Seberapa lama kita harapkan perhitungan akan selesai ? Jika pengetahuan kita sempurna, kita akan memberitahu kepada komputer pribadi untuk memberikan kita penye-lesaian eksak persamaan Schroedinger. Namun demikian sering perhitungan *ab initio* akan memerlukan waktu yang lama dan mungkin akan memerlukan satu dekade untuk perhitungan tunggal, walaupun kita mempunyai mesin dengan memori dan ruang simpan yang cukup. Sejumlah metode tersedia untuk setiap situasi yang kita dihadapi. Cara yang terbaik adalah memilih metode yang sesuai dengan masalah yang akan kita teliti. Dengan demikian langkah yang harus diambil adalah melihat di kepustakaan dan mempertim-bangkan berapa lama waktu yang diperlukan.

Pendekatan apa yang harus dibuat ? Apakah pende-katan yang digunakan dalam perhitungan sudah signifikan dengan masalah yang dikaji ? Ini menyangkut bagaimana cara kita mengatasi permasalahan yang kita hadapi, jangan sampai kita menghasilkan perhitungan yang bersifat “sampah”. Sebagai contoh, untuk meneliti gerakan vibrasioal yang bersifat tak harmonik tidak mungkin diperoleh dari perhitungan dengan pendekatan osilator harmonik.

Jika kita dapat jawaban akhir dari semua pertanyaan di atas, kita sekarang siap untuk melakukan perhitungan. Sekarang kita harus menentukan perangkat lunak yang ada, berapa harganya dan bagaimana cara menggunakannya. Perlu dicatat bahwa, dua program yang sejenis mungkin akan menghitung sifat yang berbeda, sehingga kita harus meyakinkan diri mengenai program apa yang diperlukan.

Jika kita belajar bagaimana menggunakan sebuah program, kita mungkin akan mengerjakan banyak perhi-tungan yang salah hanya karena kesalahan data masukan. Untuk itu jangan melakukan perhitungan dengan molekul proyek kita, lakukan percobaan penghitungan yang sangat mudah, misalnya dengan

menggunakan molekul air. Dengan demikian kita tidak perlu membuang waktu yang banyak untuk berinteraksi dengan perangkat lunak yang akan kita gunakan.

1.3 Pemodelan Molekul dalam Kurikulum

Berikut disampaikan pentingnya pemodelan molekul dalam pembelajaran pada jenjang strata 1 bagi mahasiswa kimia. Beberapa contoh diberikan untuk dapat lebih memahami ruang lingkup dan manfaat belajar pemodelan molekul.

A. Mengapa pemodelan molekul penting untuk pembelajaran kimia ?

Ada beberapa alasan yang dapat disampaikan yaitu :

1. Model merupakan sesuatu yang kita ajarkan. Mahasiswa memerlukan belajar untuk “berfikir seperti molekul berpikir”. Untuk melakukan ini mereka memerlukan untuk dapat “melihat” apa yang molekul lihat dan “merasa” apa yang dirasakan molekul. Model memberikan kita gambaran yang paling baik dan secara langsung dari dunia molekul.
2. Pemodelan merupakan alat terbaik untuk belajar tentang teori kimia. VSEPR, struktur Lewis, orbital molekul Huckel adalah cara yang baik untuk mengubah teori ke dalam prediksi kimia. Metode komputasi modern memberikan hasil pengujian yang jauh lebih baik dari prediksi teoritis.
3. Model mudah untuk digunakan, tidak mahal dan aman. Pemodelan merupakan pendidikan yang bersahabat dengan mahasiswa.

B. Apakah pemodelan molekul harus menggantikan kimia eksperimental ?

Tentu saja tidak. Tujuan akhir dari kimia tidak akan berubah dengan pemodelan molekul. Pada tingkat praktis kita ingin belajar bagaimana membuat sesuatu (sintesis) dan bagaimana menggambar sesuatu yang harus dibuat (analisis). Pada tataran intelektual, kita ingin mengetahui “aturan” yang menggambarkan perilaku kimia. Pendidikan kimia modern masih memerlukan pelatihan praktis dalam eksperimen, selain itu juga memerlukan pelatihan dalam pemodelan.

C. Kerapatan elektron

Kerapatan elektron menunjukkan lokasi elektron, harga yang besar dari kerapatan menunjukkan posisi atomi (sesuai dengan eksperimen difraksi sinar-X) dan harga yang lebih kecil dari kerapatan elektron (bagian luar) akan mengindikasikan ukuran molekul total.

Tidak seperti model struktur konvensional, kerapatan elektron mengasumsikan tidak didasarkan pada ada dan tidaknya ikatan sehingga dapat dimanfaatkan untuk mengelucidasi ikatan. Sebagai contoh, kerapatan elektron untuk diboran ditunjukkan tidak adanya ikatan boron-boron.

Kerapatan elektron memungkinkan penggambaran ikatan dalam keadaan transisi yang informasinya tidak dapat dihasilkan secara langsung dari eksperimen. Sebagai contoh, kerapatan elektron untuk keadaan transisi untuk pirolisis dari etil format menghasilkan asam format dan etena, menunjukkan bahwa ikatan CO hampir terputus total dan hidrogen berada di tengah antara karbon dan oksigen.

D. Potensial elektrostatik

Potensial elektrostatik adalah energi interaksi dari pusat muatan positif (elektrofil) dengan inti dan elektron dari molekul. Potensial elektrostatik negatif menunjukkan daerah yang cenderung pada serangan elektrofil. Sebagai contoh, potensial elektrostatik negatif pada benzena (kiri) menunjukkan bahwa serangan elektrostatik harus terjadi pada sistem π -di atas dan di bawah bidang cincin- sedangkan potensial elektrofil yang berkait untuk piridin (kanan) menunjukkan bahwa elektrofil harus menyerang nitrogen dalam bidang σ , dan tidak pada sistem π dari cincin.

Kimia elektrofilik dari dua molekul yang kelihatannyua mirip bisa jadi sangat berbeda.

E. Peta potensial elektrostatik

Harga yang cukup kecil dari kerapatan elektron merupakan ukuran molekul keseluruhan dan bentuk molekul (seperti yang dimodelkan secara konvensional dengan *CPK* dan *space-filling*). Potensial elektrostatik kemudian dapat dipetakan ke dalam kerapatan elektron dengan

menggunakan warna untuk menyatakan nilai potensialnya. Model yang dihasilkan dapat menggambarkan ukuran molekul, bentuk dan harga potensial elektrostatik sekaligus. Sebagai contoh, potensial elektrostatik benzena dapat dipetakan pada kerapatan elektron. Warna “merah” menunjukkan harga negatif dari potensial elektrostatik, sedangkan warna biru menunjukkan harga positif dari potensial.

Peta potensial elektrostatik mengandung informasi tentang distribusi dari muatan dalam molekul. Sebagai contoh, peta potensial elektrostatik dari bentuk β -alanin ditunjukkan berharga negatif pada karboksilat (merah) dan positif untuk amoniak (biru) dengan dipisahkan oleh rantai karbon netral (hijau). Hal ini konsisten dengan struktur resonansi yang dikenal.

Peta potensial elektrostatik juga memberikan informasi tentang delokalisasi muatan. Sebagai contoh, peta potensial elektrostatik untuk kation benzil (tegak lurus) menunjukkan bahwa muatan positif (biru) dilokalisasi pada karbon benzylik, sedangkan muatan dalam kation planar (kiri) terdelokalisasi penuh. Hal ini sesuai dengan aturan umum dari resonansi konvensional.

F. Orbital Molekul

Orbital molekul merupakan penyelesaian dari pendekatan persamaan mekanika kuantum dari gerakan elektron yang didapatkan sebagai hasil penjumlahan dan penyelesaian atomik (orbital atom), seperti halnya molekul dibuat sebagai kombinasi atom. Orbital molekul untuk molekul sederhana seringkali diinterpretasikan dalam istilah ikatan kimia. Sebagai contoh, asetilena.

atau sebagai pasangan elektron tak terikat (nonbonded), seperti pada contoh lain dalam sulfur tetrafluorida.

Orbital molekul tak terisi juga dapat memberikan informasi berguna. Sebagai contoh, orbital molekul terendah yang tak terisi (The Lower-Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) dalam kation benzil planar (kiri) menunjukkan bahwa muatan positif terdelokal menjauh dari karbon benzylik ke dalam posisi cincin orto dan para. LUMO berposisi tegak lurus dengan kation benzylik (kanan) berada hampir terkumpul pada karbon benzylik. Hal ini sesuai dengan argumen resonansi konvensional

Mengapa penggambaran orbital molekul digunakan disamping struktur Lewis konvensional ?

1. Penggambaran orbital molekul sering lebih sederhana (compact) daripada struktur Lewis.
2. Deskripsi orbital molekul memberikan informasi kuantitatif tentang distribusi muatan molekul. Deskripsi Lewis sangat kualitatif.
3. Deskripsi orbital molekul lebih umum diterapkan daripada deskripsi Lewis.

G. Peta orbital molekul

Orbital molekul dapat juga dipetakan pada permukaan kerapatan elektron. Sebagai contoh, peta dari LUMO sikloheksanon yang dinyatakan dengan spot biru menunjukkan harga maksimum dari LUMO, yang menunjukkan sisi untuk serangan nukleofilik, dan mengantisipasi baik ditinjau dari “kimia karbonik” dan “kimia Michael” yang dikenal untuk enon.

H. Model yang dapat bergerak

Model tidak dibatasi hanya untuk gambar statis. “Sinema” dapat digunakan untuk menggambarkan vibrasi dalam molekul stabil seperti pada molekul air.

Gerakan sepanjang koordinat reaksi diperlukan secara detail dalam memahami mekanisme reaksi. Sebagai contoh gerakan sepanjang koordinat reaksi untuk pirolisis etil format menunjukkan perpindahan secara bersamaan dari atom nitrogen ke oksigen karbonil sepanjang pemutusan ikatan karbon-oksigen.

I. Pemodelan molekul dalam kurikulum

Mengerjakan kimia dengan pemodelan molekul merupakan gerakan bertahap dalam berbagai langkah, dan tidak berbeda dengan mengerjakan kimia eksperimental, yaitu mendefinisikan masalah, menyusun model, melakukan perhitungan dan analisis hasil.

J. Pendekatan buku kerja (*Workbook*)

Metode ini hanya menekankan pada analisis hasil pada mahasiswa. Keunggulan pendekatan ini adalah diperlukannya sumber daya yang kecil (perangkat keras dan lunak, pelatihan mahasiswa dll.), sementara mahasiswa dapat bekerja dengan model yang berkualitas tinggi dan tergaransi, sehingga terjadi juga kontrol maksimum antara mahasiswa-model.

Setiap masalah menggunakan satu atau lebih model dan mahasiswa memerlukan melihat dan memperhatikan model tersebut untuk menyelesaikan masalah. Model terdapat pada CD-ROM yang tersedia dalam Workbook dan dapat dilihat di PC.

Semua model memerlukan beberapa tipe informasi yang diperoleh dari perhitungan orbital molekul yang dapat berisi informasi tentang struktur, energi dan muatan atom. Banyak model juga memerlukan data orbital molekul, kerapatan elektron permukaan dan peta potensial elektrostatik, bahkan pengolahan dengan sistem grafik. Model untuk molekul konformasi, intermediet reaktif, keadaan transisi dan kompleks lemak. Jumlah model yang terlibat juga dapat dianimasi.

K. Permukaan Energi potensial (PES)

Permukaan energi potensial adalah peta dari energi vs koordinat reaksi. Grafik ini menghubungkan reaksi dan produk melalui keadaan transisi.

Energi minimum berkait dengan struktur keseimbangan, energi maksimum berkait dengan struktur keadaan transisi.

Energi relatif dari struktur keseimbangan menentukan stabilitas relatif dari reaktan dan produk (reaksi termodinamik)

Energi keadaan transisi relatif terhadap struktur keseimbangan menentukan informasi tentang kesulitan relatif bergerak antara mereka (reaksi kinetik).

Jalur reaksi lengkap mungkin mengandung beberapa langkah dan melibatkan beberapa keadaan transisi dan energi tinggi dari intermediet reaktif.

Diagram seperti ini menggambarkan mekanisme reaksi, langkah penentu laju reaksi yang terjadi melalui keadaan transisi dengan energi tinggi.

Pemodelan molekul merupakan alat utama untuk menghitung energi yang diberikan oleh suatu struktur molekul. Jadi langkah pertama dalam mendesain kajian pemodelan molekul adalah mendefinisikan masalah yang melibatkan hubungan antara struktur dan energi. Terdapat dua konsep yang berbeda dari cara interpretasi energi yaitu mekanika molekular dan mekanika kuantum.

L. Model mekanika molekul

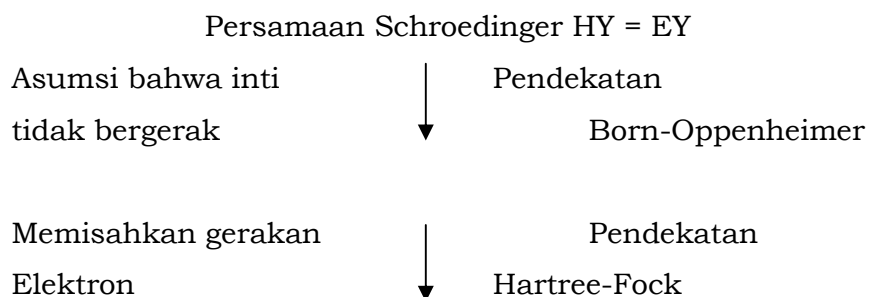
Mekanika molekul menggambarkan energi molekul sebagai fungsi sederhana yang menghitung besarnya distorsi dari jarak ikatan dan sudut 'ideal'. Juga diperhitungkan untuk interaksi van der Waals dan Columob dari atom-atom tak berikatan.

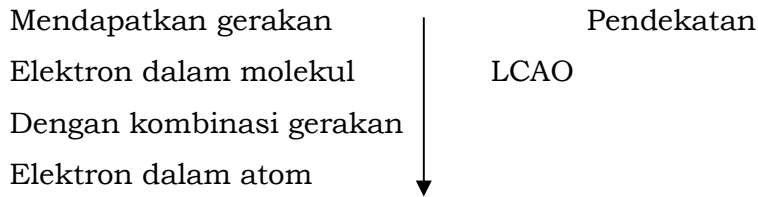
M. Model mekanika kuantum

Mekanika kuantum menggambarkan energi molekul sebagai interaksi antara inti dan elektron yang diberikan oleh persamaan Schroedinger. Penyelesaian (fungsi gelombang) untuk atom hidrogen adalah seperti yang sudah dikenal yaitu orbital atom s, p, d dst.

Kuadrat dari fungsi gelombang memberikan kebolehjadian untuk menemukan elektron. Hal ini mencerminkan kerapatan elektron, seperti yang diperoleh pada eksperimen difraksi sinar-X.

Persamaan Schroedinger mudah untuk dituliskan untuk atom dengan banyak elektron dan molekul, namun demikian tidak mungkin diselesaikan secara numerik. Pendekatan diperlukan untuk menyelesaikannya.





Metode Orbital Molekul

N. Pemodelan molekul dalam kuliah

Model molekul dapat diterapkan pada hampir semua kuliah kimia. Mereka tidak hanya unggul dalam diskusi dengan gambar yang baik, tetapi lebih penting dari itu adalah mahasiswa dapat “melihat” dan “memikirkan” seperti yang mereka rasakan mereka. Mereka membebaskan pengajar dari keterbatasan papan tulis dan memungkinkan pengujian dan diskusi dengan molekul “nyata”.

O. Visualisasi Ikatan Kimia

Apa yang menjadi ukuran bahwa ikatan kimia suatu senyawa berbeda dengan ikatan antar atom dalam senyawa lain ? Lihatlah pada kerapatan elektron.

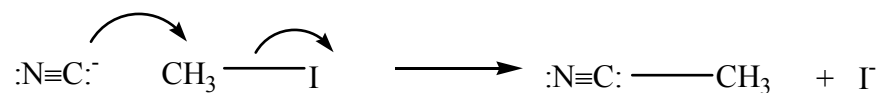
Ukuran dari permukaan kerapatan elektron menunjukkan ukuran awan elektron. Awan elektron H paling besar pada H₂ dan paling kecil pada HF. Hal ini sebagai petunjuk bahwa atom dalam molekul tidak berbagi elektron secara sama.

Gambaran yang lebih jelas datang dari peta potensial elektrostatik, yang menunjukkan bahwa warna merah membatasi daerah dengan kelebihan muatan negatif dan warna biru membatasi daerah dengan muatan positif.

Hidrogen florida dan litium hidrida kelihatan sangat mirip, kecuali bahwa hidrogen dalam HF bermuatan positif sedangkan hidrogen pada LiH bermuatan negatif.

P. Reaksi S_N2

Pemodelan molekul memerlukan pengetahuan tentang reaksi S_N2



Animasi reaksi menunjukkan secara jelas inversi dari atom karbon, tetapi ada pertanyaan penting lainnya antara lain :

- a. Mengapa sianida menyerang dari karbon dan bukan nitrogen ? Apakah hal ini tidak bertentangan dengan kenyataan bahwa elektronegatif nitrogen lebih besar daripada karbon ?

Lihatlah pada HOMO (*highest-occupied molecular orbital*) dari sianida. Hal ini menunjukkan dimana elektron yang paling mungkin berada.

Terlihat bahwa elektron terkonsentrasi secara besar pada karbon, berarti bahwa sianida merupakan nukleofil karbon.

- b. Mengapa iodida lepas mengikuti serangan oleh sianida ?

Lihat pada LUMO dari metiliodida. Hal ini dimana elektron akan pergi.

Ini adalah antibonding antara karbon dan iodin yang berarti bahwa ikatan CI terputus selama penyerangan oleh nukleofil.

- c. Kita mengajarkan pada mahasiswa bahwa reaksi bromida lebih cepat dengan metil bromida daripada dengan tert-butil bromida karena pengaruh sterik yaitu dengan naiknya kesesakan pada keadaan transisi.

Hal ini tidaklah nyata. Model *space-filling* dari dua keadaan transisi menunjukkan keduanya tidaklah bersesakan.

Apa yang terjadi adalah jarak ikatan karbon-bromin pada keadaan transisi dalam sistem tert-butil lebih besar daripada yang terdapat pada sistem metil.

Hal ini akan menaikkan pemisahan muatan, yang secara jelas dapat dilihat dari peta potensial elektrostatik untuk dua keadaan transisi tersebut. Hal ini yang menyebabkan penurunan laju reaksi.

Q. Molekul yang fleksibel

Interkonversi bentuk anti dan gauche (*gauche*) pada n-butana dapat divisualisasi dengan model struktur konvensional.

Trans-1,2-dimetilsikloheksana mengalami perubahan konformasi yang sama dengan n-butana. Kesulitan bagi pengajar adalah menggambarkan bahwa perubahan konformasi ini tidak dapat dengan mudah divisualisasi dengan model konvensional. Halangan ini secara nyata dapat diatasi dengan model molekular.

Animasi menunjukkan bahwa perubahan konformasi dalam trans-dimetilsikloheksana tidaklah terlalu berbeda dari yang terjadi dalam n-butana. Ada dua langkah penting dalam mekanisme flipping cincin, yang setiap perubahan melibatkan rotasi ikatan karbon-karbon. Tiga keadaan minimum dengan kondisi semua ikatan antar atom dapat digambarkan dalam bentuk staggered (bersilang). Dua keadaan transisi melibatkan interaksi eklips.

R. Interaksi Intermolekul

Asam asetat diketahui membentuk dimer ikatan hidrogen yang stabil. Bagaimana struktur yang sebenarnya ?

Selain memberikan mahasiswa struktur yang benar, berikan mereka alat untuk mencari jawabannya sendiri.

a. Alat energi

Energi mengikuti urutan $A < C < B$ (A paling baik). Hal ini karena cincin beranggota 6 (seperti pada C) lebih umum daripada cincin beranggota delapan (seperti pada A).

b. Alat potensial elektrostatik

Lihat pada peta potensial elektrostatik pada asam asetat.

Atom yang bermuatan positif dan mereka akan bersifat sebagai donor ikatan hidrogen. Atom yang lebih bermuatan negatif dan mereka akan bertindak sebagai aseptor ikatan hidrogen. Model akan menjawab dan mengikuti penandaan dari struktur dimer yang tepat.

S. Bagaimana struktur kristal benzena, bentuk bersusun atau saling tegak lurus ?

Tinjauan dari faktor energi menunjukkan bahwa dimer benzena bersusun terdisosiasi ke dalam dua benzena, sedangkan dimer tegak lurus berkumpul bersama. Hal ini tidak dapat dijelaskan dengan baik, kenapa ?

Alat potensial elektrostatik secara jelas menunjukkan bahwa cincin tersusun menghasilkan interaksi elektrostatik tidak diinginkan, sedangkan penataan saling tegak lurus cincin benzena menghasilkan interaksi elektrostatik yang disenangi oleh sistem π dan σ .

T. BAGAIMANA MELAKUKAN PROYEK PENELITIAN DI BIDANG KIMIA KOMPUTASI ?

Jika menggunakan kimia komputasi untuk menjawab suatu permasalahan kimia, hal yang tak terhindarkan adalah mempelajari bagaimana menggunakan perangkat lunak. Masalah yang tersembunyi dari aktivitas ini adalah kita memerlukan pengetahuan tentang seberapa baik jawaban yang akan kita dapat. Beberapa daftar pertanyaan yang dapat dibuat antara lain : Apa yang ingin kita diketahui dan Bagaimana keakuratan perhitungannya ? Jika kita tidak dapat menjawab pertanyaan tersebut, kita tidak akan mendapatkan proyek penelitian.

Seberapa akurat akan dapat kita prediksi hasilnya ? Dalam kimia analitik, kita dapat mengerjakan sejumlah pengukuran yang identik kemudian dicari standar deviasi untuk mengukur keakuratannya. Dengan eksperimen komputasi, melakukan perhitungan untuk hal yang sama dengan metoda yang sama akan selalu memberikan hasil yang secara eksak sama. Cara yang dapat dilakukan untuk mengukur keakuratan hasil adalah memperkirakan kesalahan perhitungan dengan membandingkan sejumlah perhitungan serupa dengan data eksperimen, sehingga harus tersedia artikel dan kompilasi data yang berkaitan dengan penelitian. Jika data eksperimen tidak ada, kita harus mempunyai metoda yang *reasonable* -berdasar pada asumsi sesuai dengan pengetahuan kita- sebelum kita menerapkan pada masalah yang akan kita kaji dan melakukan analisa tentang ketelitian hasil yang akan kita peroleh. Jika seseorang hanya memberitahukan bahwa metodenya adalah metoda yang paling baik, kemungkinannya adalah mereka mempunyai sejumlah informasi tersimpan yang banyak, atau mereka tidak tahu apa yang mereka bicarakan. Berhati-hati jika seseorang memberi tahu bahwa suatu program sangat baik hanya karena itu satu-satunya program yang mereka tahu bagaimana menggunakannya, bukan berdasar pada jawaban atas kualitas dari program tersebut dalam menghasilkan data.

Seberapa lama kita harapkan perhitungan akan selesai ? Jika pengetahuan kita sempurna, kita akan memberitahu kepada komputer pribadi untuk memberikan kita penyelesaian eksak persamaan Schroedinger. Namun demikian sering perhitungan ab initio akan memerlukan waktu yang lama dan mungkin akan memerlukan satu dekade untuk perhitungan tunggal, walaupun kita mempunyai mesin dengan memori dan ruang simpan yang cukup. Sejumlah metoda tersedia untuk setiap situasi yang kita dihadapi. Cara yang terbaik adalah memilih metoda yang sesuai dengan masalah yang akan kita teliti. Dengan demikian langkah yang harus diambil adalah melihat di kepustakaan dan mempertimbangkan berapa lama waktu yang diperlukan.

Pendekatan apa yang harus dibuat ? Apakah pendekatan yang digunakan dalam perhitungan sudah signifikan dengan masalah yang dikaji ? Ini menyangkut bagaimana cara kita mengatasi permasalahan yang kita hadapi, jangan sampai kita menghasilkan perhitungan yang bersifat “sampah”. Sebagai contoh, untuk meneliti gerakan vibrasioal yang bersifat takharmonik tidak mungkin diperoleh dari perhitungan dengan pendekatan osilator harmonik.

Jika kita dapat jawaban akhir dari semua pertanyaan di atas, kita sekarang siap untuk melakukan perhitungan. Sekarang kita harus menentukan perangkat lunak yang ada, berapa harganya dan bagaimana cara menggunakannya. Perlu dicatat bahwa, dua program yang sejenis mungkin akan menghitung sifat yang berbeda, sehingga kita harus meyakinkan diri mengenai program apa yang diperlukan.

Jika kita belajar bagaimana menggunakan sebuah program, kita mungkin akan mengerjakan banyak perhitungan yang salah hanya karena kesalahan data masukan. Untuk itu jangan melakukan perhitungan dengan molekul proyek kita, lakukan percobaan penghitungan yang sangat mudah, misalnya dengan menggunakan molekul air. Dengan demikian kita tidak perlu membuang waktu yang banyak untuk berinteraksi dengan perangkat lunak yang akan kita gunakan.

BAB II

METODE KIMIA KOMPUTASI

Dalam bab ini akan dibahas tentang metode kimia komputasi secara umum dan sekaligus dapat dibedakan kemampuan masing-masing metode tersebut dalam meng-analisis struktur dan sifat senyawa. Juga akan dibahas tentang beberapa sifat yang dapat diturunkan dari perhitungan kimia komputasi. Bab II ini akan memberikan dasar bagi penjelasan rinci tentang metode kimia komputasi pada bab III, IV dan V.

Tujuan Instruksional Khusus:

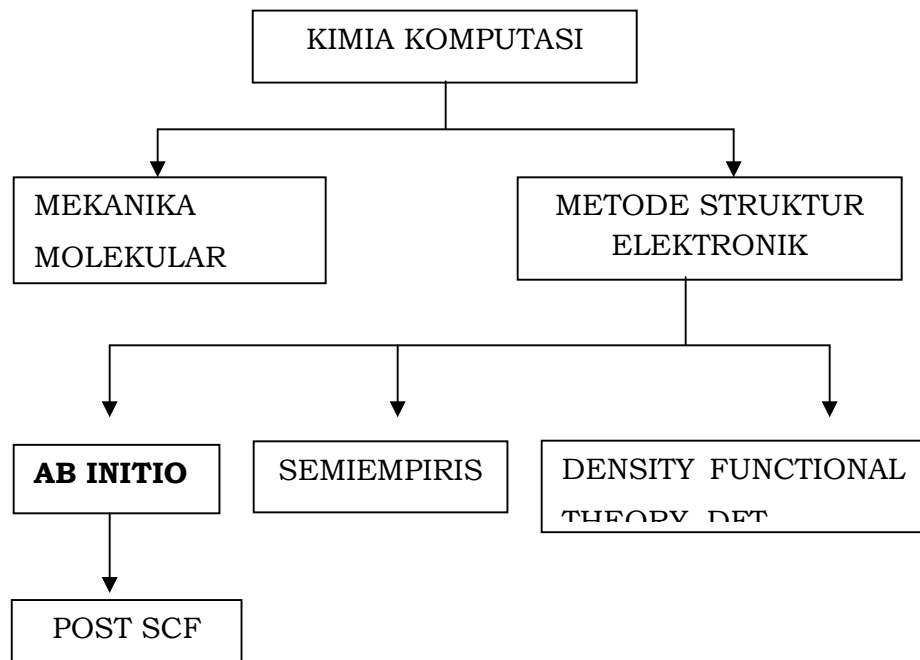
Setelah mengikuti mata kuliah ini, mahasiswa akan dapat membedakan penggunaan beberapa macam metode kimia komputasi untuk keperluan mendapatkan sifat dan energi suatu senyawa.

2.1 PERBANDINGAN METODE KIMIA KOMPUTASI

Metode kimia komputasi dapat dibedakan menjadi 2 bagian besar yaitu mekanika molekular dan metode struktur elektronik yang terdiri dari *ab initio* dan semiempiris. Metode yang sekarang berkembang pesat adalah teori kerapatan fungsional (*density functional theory*, DFT).

Banyak aspek dinamik dan struktur molekul dapat dimodelkan menggunakan metode klasik dalam bentuk dinamik dan mekanika molekular. Medan gaya (*Force Field*) klasik didasarkan pada hasil empiris yang merupakan nilai rata-rata dari sejumlah besar data parameter molekul. Karena melibatkan data dalam jumlah besar, hasilnya baik untuk sistem standar, namun demikian banyak pertanyaan penting dalam kimia yang tidak dapat semuanya terjawab dengan pendekatan empiris. Jika ada keinginan untuk mengetahui lebih jauh tentang struktur atau sifat lain yang bergantung pada distribusi kepadatan elektron, maka penyelesaiannya harus didasarkan pada pendekatan yang lebih teliti dan bersifat umum yaitu kimia kuantum. Pendekatan ini juga dapat menyelesaikan permasalahan non-standar, yang pada umumnya metode mekanika molekular tidak dapat diaplikasikan.

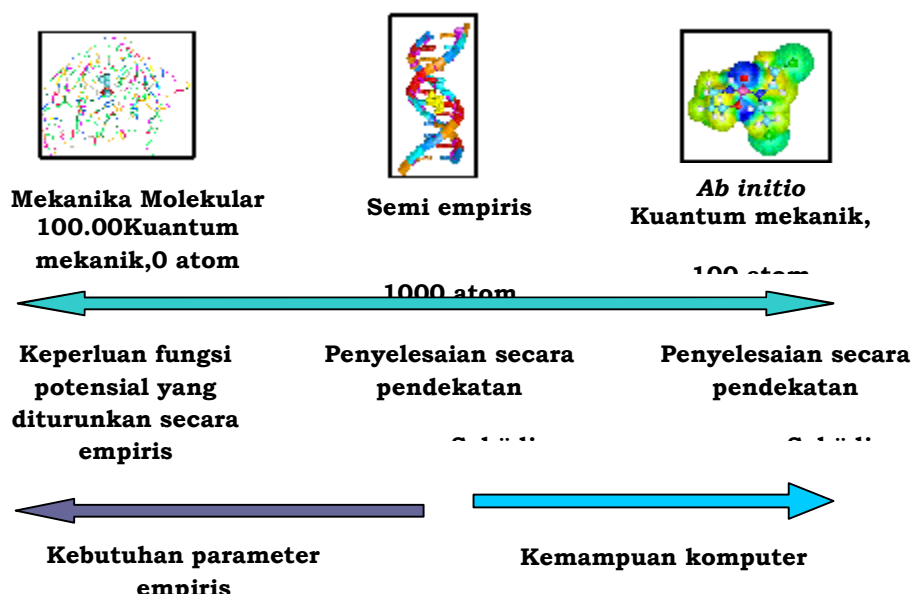
Kimia kuantum didasarkan pada postulat mekanika kuantum. Untuk memperjelas pendekatan ini akan dipaparkan secara singkat beberapa aspek dasar dari teori kimia kuantum yang berkaitan dengan penerapan secara praktis dalam pemodelan molekul, sehingga kita dapat menjawab beberapa pertanyaan, “Kapan kita harus menggunakan metode kimia kuantum di samping mekanika molekul?”, “Metode kimia kuantum mana yang harus dipilih”, dan “Tingkat kualitas mana yang didapatkan dari pendekatan yang diterapkan dalam perhitungan.”



Gambar 2.1 Pembagian metode kimia komputasi

Dalam kimia kuantum, sistem digambarkan sebagai fungsi gelombang yang dapat diperoleh dengan menyelesaikan persamaan Schrödinger. Persamaan ini berkaitan dengan sistem dalam keadaan stasioner dan energi mereka dinyatakan dalam operator Hamiltonian. Operator Hamiltonian dapat dilihat sebagai aturan untuk mendapatkan energi terasosiasi dengan sebuah fungsi gelombang yang

menggambarkan posisi dari inti atom dan elektron dalam sistem. Dalam prakteknya, persamaan Schrödinger tidak dapat diselesaikan secara eksak sehingga beberapa pendekatan harus dibuat. Pendekatan dinamakan ***ab initio*** jika metode tersebut dibuat tanpa menggunakan data empiris, kecuali untuk tetapan dasar seperti massa elektron dan tetapan Planck yang diperlukan untuk sampai pada prediksi numerik. Jangan mengartikan kata *ab initio* sebagai penyelesaian eksak. Teori *ab initio* adalah sebuah konsep perhitungan yang bersifat umum dari penyelesaian persamaan Schrödinger yang secara praktis dapat diprediksi tentang keakuratan dan kesalahannya.



Gambar 2.2 Karakterisasi metode kimia komputasi

Kelemahan metode *ab initio* adalah kebutuhan yang besar terhadap kemampuan dan kecepatan komputer. Dengan demikian penyederhanaan perhitungan dapat dimasukkan ke dalam metode *ab initio* dengan menggunakan beberapa parameter empiris sehingga dihasilkan metode kimia komputasi baru yang dikenal dengan **semiempiris**. Metode semiempiris dapat diterapkan dalam sistem yang besar dan menghasilkan fungsi gelombang elektronik yang baik sehingga sifat elektronik dapat diprediksi. Dibandingkan dengan perhitungan *ab initio*, realibilitas metode semiempiris agak rendah dan penerapan metode semiempiris bergantung pada ketersediaan parameter empiris seperti halnya pada mekanika molekul.

Secara umum, kimia kuantum hanya dapat diterapkan pada sistem yang kecil untuk mendapatkan ketelitian yang tinggi. Metode ini dapat memprediksi sifat

elektronik seperti momen elektronik, polarizabilitas, tetapan pergeseran kimia pada NMR dan ESR, dan juga dapat diterapkan pada sistem non-standar yang tidak mungkin diselesaikan dengan meka-nika molekul karena tidak tersedianya parameter yang mempunyai validitas tinggi. Sebagai contoh adalah sistem konjugasi ikatan π , senyawa organometalik atau sistem lain yang mempunyai jenis ikatan tidak umum, keadaan eksitasi, zat antara reaktif dan secara umum struktur dengan efek elektronik yang tidak umum.

2.2 PERSAMAAN SCHRÖDINGER

Energi dan fungsi gelombang sistem dalam keadaan stasioner dapat dihasilkan dengan mencari penyelesaian per-samaan Schrödinger :

$$\hat{H}\psi = E\psi$$

dalam persamaan ini $\hat{H}$ adalah operator hamiltonian yang menyatakan energi kinetik dan potensial dari sistem yang mengandung elektron dan inti atom. Energi ini analog dengan energi kinetik mekanika klasik dari partikel dan interaksi elektrostatik Coulombik antara inti dan elektron. ψ adalah fungsi gelombang, satu dari penyelesaian persamaan eigen-value. Fungsi gelombang ini bergantung pada posisi elektron dan inti atom. Hamiltonian disusun oleh tiga bagian yaitu energi kinetik inti, energi kinetik elektron dan energi potensial inti dan elektron.

Persamaan Schrödinger : $\hat{H}\psi_{e,n} = E\psi_{e,n}$

Hamiltonian : $\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{e,n}$

Empat pendekatan yang biasanya diterapkan adalah:

- Tak gayut waktu, sistem dalam keadaan stasioner terhadap waktu.
- Mengabaikan efek relativitas, hal ini memberikan garansi bahwa elektron bergerak tidak akan lebih lambat dari kecepatan cahaya. Koreksi perlu dilakukan untuk atom yang mempunyai muatan inti yang sangat besar.
- Pendekatan Born-Oppenheimer, pemisahan gerakan inti dan elektron.
- Pendekatan orbital, elektron berada/menempati daerah dalam ruang tertentu di sekitar inti.

Pendekatan Born-Oppenheimer diterapkan dengan pe-misahan fungsi gelombang untuk inti dan elektron. Fungsi gelombang total merupakan hasil perkalian dua faktor,

$$\text{Bohrn-Oppenheimer : } \psi_{e,n} = \chi_n \psi_e$$

Pendekatan ini didasarkan pada fakta bahwa elektron begitu ringan relatif terhadap inti sehingga gerakan elektron dapat mudah mengikuti gerakan inti. Dari segi eksperimental, pendekatan ini dapat dibuktikan kebenarannya. Dari pendekatan ini kita dapat menghitung fungsi gelombang elektronik, ψ_e yang didapatkan sebagai penyelesaian persamaan Schrödinger elektronik,

$$\hat{H}_e(R_n)\psi(r_e) = E_e(R_n)\psi(r_e)$$

Persamaan ini masih mengandung posisi inti walaupun bukan sebagai variabel tetapi sebagai parameter.

Hamiltonian elektronik mengandung 3 suku : energi kinetik, interaksi elektrostatik antara elektron dan inti, dan tolakan elektrostatik antar elektron. Dalam rangka menyederhanakan pernyataan dan untuk membuat persamaan tak bergantung pada harga percobaan dari konstanta fisika, digunakan unit atom sebagai berikut,

$e = 1$, muatan elektron

$m = 1$, massa elektron

$\hbar = 1$, konstanta Planck dibagi (2π)

Turunan unit atom untuk panjang dan energi adalah :

$$1 \text{ bohr} = a_o = \frac{h^2}{me^2} = 0.529 \text{ \AA}$$

$$1 \text{ hartree} = \frac{e^2}{a_o} = 4.35988 \times 10^{-18} \text{ J} = 627.51 \text{ kcal/mol}$$

dengan unit tersebut, Hamiltonian elektronik dituliskan :

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_r - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

simbul ∇ ("del squared") adalah operator Laplace

$$\nabla_r = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2}$$

Energi total dalam model BO didapatkan dengan menambahkan energi tolakan inti pada energi elektronik.

$$E_{total} = E_e + E_n \quad E_n = \sum_{A < B}^N \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|}$$

Energi total didefinisikan sebagai energi potensial hipersurface $E = f(Q)$ yang dapat digunakan untuk menyelesaikan secara parsial terhadap persamaan Schrödinger untuk gerakan inti.

$$[\hat{T}_n + E(R_n)]\psi(R_n) = \varepsilon_n \psi(R_n)$$

2.3 PENYELESAIAN PERSAMAAN SCHRÖDINGER ELEKTRONIK HARTREE-FOCK. TEORI SELF-CONSISTENT FIELD (SCF).

Persamaan Schrödinger elektronik mengandung dua suku yang bekerja pada satu elektron dalam waktu t , yaitu energi kinetik dan tarikan elektron-inti, dan sebuah suku yang menggambarkan tolakan pasangan elektron. Suku yang kedua ini bergantung pada koordinat dari dua elektron, penentuan suku ini menyebabkan kesulitan dalam perhitungan dan hanya dapat diselesaikan secara memuaskan hanya pada sistem yang kecil.

$$\hat{H}^1 = \sum_i^n \hat{H}_i^1 = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|}$$

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}}$$

Untuk mengatasi masalah ini pendekatan partikel independen diperkenalkan: interaksi setiap elektron dengan semua elektron yang lain dalam sistem, diperlakukan sebagai nilai rata-rata.

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_i^n V_i^{av}$$

Dengan demikian persamaan Schrödinger yang pada awalnya bergantung pada koordinat χ (menyatakan koordinat spasial dan spin) dari semua elektron dapat direduksi menjadi satu set persamaan :

$$\sum_{i=1}^n (\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) \psi(x_1, x_2, \dots, x_n) = E \psi(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$(\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) \phi(x_i) = \hat{F}_i \phi(x_i) = \varepsilon_i \phi(x_i)$$

Fungsi gelombang $\phi_i(x_i)$ dinamakan orbital spin elektron tunggal (*one-electron spin-orbital*).

Masalah berikutnya adalah untuk setiap elektron, energi potensial yang disebabkan oleh pengaruh semua elektron yang lain dalam sistem harus diketahui, tetapi harga awalnya tidak diketahui. Dalam prakteknya, orbital awal (sebagai nilai awal) ditetapkan dan nilai ini dimodifikasi secara iteratif sampai didapatkan penyelesaian medan taat-mandiri (*Self-Consistent Field, SCF*) yang dapat dinyatakan sebagai penyelesaian terhadap persamaan Hartree-Fock.

$$(\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av})\phi_i = \hat{F}\phi_i = \varepsilon_i\phi_i$$

Perlu diingat bahwa konvergensi dari prosedur SCF bukan merupakan suatu harga yang tergaransi, banyak teknik telah dikembangkan untuk mempercepat proses konvergensi. Dalam prakteknya, kesulitan sering terjadi dengan sistem yang strukturnya 'tidak umum' yaitu struktur molekul yang beberapa elektronnya tidak diketahui secara pasti pada atom mana mereka terikat .

Eigenvalue diinterpretasikan sebagai energi orbital. Energi orbital mempunyai interpretasi fisik sebagai: Harga eigenvalue memberikan sejumlah energi yang diperlukan untuk mengeluarkan elektron dari orbital molekul yang berkaitan dengan harga negatif dari potensial ionisasi yang didapatkan dari eksperimen (Teori Koopman).

Hal lain dalam penyelesaian persamaan Schrödinger elektronik adalah fungsi gelombang haruslah ternormalkan dan mengikuti aturan Pauli. Kondisi normalisasi dihubungkan dengan interpretasi dari fungsi gelombang sebagai fungsi distribusi yang jika diintegrasikan untuk seluruh ruang, haruslah menghasilkan nilai satu.

$$\int \psi^* \psi dx = 1 \text{ dalam notasi bra-ket dapat dituliskan sebagai } \langle \psi | \psi \rangle = 1$$

Aturan Pauli menyatakan bahwa fungsi gelombang haruslah berubah tandanya jika dua koordinat elektronik independen saling bertukarkan.

$$\psi_n(x_1, x_2, \dots, x_k, \dots, x_l, \dots, x_m) = -\psi_n(x_1, x_2, \dots, x_l, \dots, x_k, \dots, x_m)$$

Untuk sistem dua elektron, orbital spin $\phi_1(x_1, y_1, z_1, \sigma_1)$ dan $\phi_2(x_2, y_2, z_2, \sigma_2)$ (σ merupakan jenis spin yang dapat berupa α atau β dapat dikombinasikan sebagai berikut

$$\psi_n = \frac{1}{\sqrt{2}} \{ \phi_1(x_1, \dots, \sigma_1) \phi_2(x_2, \dots, \sigma_2) - \phi_2(x_1, \dots, \sigma_1) \phi_1(x_2, \dots, \sigma_2) \}$$

Sesuai dengan definisi dari determinan, produk anti simetri ini dapat dinyatakan sebagai :

$$\psi_n = \begin{vmatrix} \varphi_1(x_1, \dots, \sigma_1) & \varphi_1(x_2, \dots, \sigma_2) \\ \varphi_2(x_1, \dots, \sigma_1) & \varphi_2(x_2, \dots, \sigma_2) \end{vmatrix}$$

Jenis dari fungsi gelombang ini dikenal dengan nama determinan Slater, yang sering disingkat dengan :

$$\psi_n = n^{-\frac{1}{2}} |\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n|$$

Sebagai sifat penting dari prosedur SCF, penyelesaian-nya didasarkan pada prinsip variasional (*variational principle*) yang menyatakan bahwa harga harapan dari energi terevaluasi dari fungsi gelombang tak eksak selalu lebih tinggi dari energi eksaknya.

$$E_\psi = \frac{\langle \psi | H | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} \geq E_{\psi_{\text{eksak}}}$$

Sebagai konsekuensinya, energi terendah yang ber-kaitan dengan pendekatan fungsi gelombang yang terbaik dari energi minimisasi ekivalen dengan fungsi gelombang teroptimasi. Energi dari determinan Slater pada perhitungan Hartree-Fock dapat dinyatakan dalam bentuk interaksi elektron tunggal dan ganda untuk sistem dalam keadaan dasar yaitu :

$$E = \sum_i^{\text{occ}} H_{ii}^1 + \sum_{i < j}^{\text{occ}} [(ii|jj) - (ij|ij)] \quad \text{occ} = \text{occupied (terisi)}$$

$$\hat{H}_{ii}^1 = \langle i | \hat{H}_i^1 | j \rangle = \int \varphi_i^*(x_1) \hat{H}_i^1 \varphi_j(x_1) dx_1$$

$$(ij | kl) = \iint \varphi_i^*(x_1) \varphi_j^*(x_1) \frac{1}{r_{12}} \varphi_k(x_1) \varphi_l(x_2) dx_1 dx_2$$

Integral dua-elektron (ii|jj) menggambarkan tolakan antara dua elektron yang terletak dalam satu orbital yang dikenal dengan integral Coulomb, (ij|ij) dinamakan integral terpindahkan (*exchange integral*).

Dalam banyak hal keunggulan metode ini dapat diterapkan dengan anggapan bahwa elektron dengan spin berlawanan membentuk pasangan dan mengisi orbital spasial yang sama. Pendekatan ini dinamakan metode Hartree-Fock terbatas (*Restricted Hartree-Fock, RHF*) disamping ada pendekatan yang lain yaitu Hartree-Fock takterbatasan (*Unrestricted Hartree-Fock, UHF*). Keunggulan dari metode RHF adalah

momen magnetik bersesuaian dengan spin elektron ditiadakan secara eksak untuk elektron berpasangan dalam orbital spasial yang sama, sehingga fungsi gelombang SCF merupakan eigenvalue dari operator spin. Fungsi gelombang UHF lebih fleksibel daripada RHF sehingga dapat menghasilkan penyelesaian yang mendekati eksak dan menghasilkan energi terhitung yang lebih rendah. Dalam prakteknya metode RHF hampir selalu digunakan untuk sistem sel tertutup (*closed shell*), sedangkan UHF diperuntukkan bagi sistem sel terbuka (*open shell*). Energi total untuk keadaan dasar sel tertutup RHF dapat dituliskan sebagai berikut :

$$E_{total} = E_n + 2 \sum_i^{occ} H_{ii} + \sum_{ij}^{occ} (ii | jj) - \sum_{ij}^{occ} (ij | ij)$$

Energi orbital dalam kasus ini adalah :

$$\varepsilon_i = H_{ii} + \sum_{ij}^{occ} [2(ii | jj) - (ij | ij)]$$

2.4 SIFAT YANG DITURUNKAN DARI FUNGSI GELOMBANG

Fungsi gelombang elektronik yang dihitung berdasar-kan metode kimia kuantum *ab initio* dan semiempiris dapat digunakan untuk menurunkan besaran kuantitatif dari molekul seperti sifat kelistrikan dan muatan.

Sifat Listrik

Momen dipol listrik μ dari molekul terkait langsung dengan posisi inti dan

$$\mu = 2.5416 \left[\sum_A^N Z_A r_A - \sum_{\mu}^N \sum_{\nu}^N P_{\mu\nu} \langle \mu | r | \nu \rangle \right]$$

fungsi gelombang elektronik.

Momen dipol dapat digambarkan sebagai suku pertama dari ekspansi medan listrik yang terdapat dalam molekul, suku yang lebih tinggi berikutnya adalah momen kuadrupol. Juga dimungkinkan untuk mendapatkan momen dipol dan polarisabilitas secara langsung dari turunan energi pada medan listrik molekul.

Potensial elektrostatik dari molekul menyatakan inter-aksi antara distribusi muatan molekul dan sebuah muatan dari molekul dengan seluruh muatan pada setiap posisi p.

$$\varepsilon_p = \sum_A \frac{Z_A}{r_{Ap}} - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \frac{\langle \mu | \nu \rangle}{r_{Ap}}$$

Perhitungan potensial listrik molekul permukaan molekul (dinyatakan sebagai kerapatan elektron total) dapat menandai bagaimana molekul akan berinteraksi dengan molekul polar atau spesies bermuatan. Visualisasi dari fenomena ini dapat digambarkan dengan baik menggunakan pengkodean berwarna.

Muatan Atom

Walaupun konsep seperti muatan atomik atau dipol ikatan digunakan secara luas dalam MM, tidak ada definisi khusus dari muatan atomik dalam sebuah molekul. Biasanya muatan atomik digunakan untuk menandai kepadatan elektron pada atom dalam molekul. Analisis populasi Mulliken merupakan metode yang sering diterapkan dalam penentuan muatan atomik. Distribusi kepadatan elektron merupakan kebolehhadian mendapatkan sebuah elektron dalam elemen volume dr dinyatakan sebagai :

$$\rho(r) = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \phi_{\mu} \phi_{\nu}$$

Pengintegrasian pada seluruh ruang yang ditinjau akan menghasilkan jumlah total elektron.

$$\int \rho(r) dr = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} = n$$

Persamaan di atas dapat dipisahkan menjadi dua suku, yaitu diagonal dan non-diagonal. Suku pertama menyatakan total populasi dari orbital basis dan suku kedua menyatakan populasi tumpang tindih.

$$\sum_{\mu} P_{\mu\mu} + 2 \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} = n$$

$P_{\mu\nu}$ adalah total populasi dari ϕ_{μ} ; $\phi_{\mu\nu} = 2 P_{\mu\nu} S_{\mu\nu}$ merupakan populasi tumpang tindih dari ϕ_{μ} dan ϕ_{ν} . Dalam prosedur populasi Mulliken, tumpang tindih dianggap sebagai penggunaan bersama antar atom yang memberikan kontribusi yang tergambarkan dalam muatan yang bergantung pada setiap orbital basis.

$$q_{\mu} = P_{\mu\mu} + \sum_{\mu \neq \nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu}$$

Penjumlahan muatan dalam orbital digabungkan dengan yang berasal dari setiap atom akan menghasilkan muatan atom. Kelemahan analisis populasi Mulliken adalah himpunan basis tertentu (*extended*, pada umumnya) akan menghasilkan data “*unphysical*” misalnya muatan lebih dari 2e, yang disebabkan dari kenyataan bahwa orbital basis terpusatkan pada satu atom pada dasarnya juga dapat menggambarkan kepadatan elektron pada inti atom yang lain. Analisis populasi didasarkan pada orbital atomik natural tidak mempunyai masalah seperti itu.

RANGKUNGAN KONSEP

Metode kimia komputasi secara garis besar dibedakan atas mekanika molekular dan metode struktur elektronik. Mekanika molekular didasarkan pada mekanika klasik dan dapat digunakan untuk menentukan sifat senyawa yang mempunyai massa molekul besar. Metode struktur elektronik dapat berupa *ab initio*, semiempiris dan DFT. Ketiga metode ini dapat menentukan sifat senyawa yang didominasi oleh peran elektron seperti muatan atom dan spektra UV. Namun demikian metode struktur elektronik ini memerlukan kemampuan komputer yang tinggi.

SOAL-SOAL LATIHAN

1. Jika Saudara diminta untuk menentukan perhitungan sifat-sifat molekul air dengan menggunakan program kimia HyperChem.

- a. Metode perhitungan kimia yang mana yang diperkirakan cocok ? Molekular mekanik, semiempiris atau *ab initio*, jelaskan jawaban Saudara.
- b. Tentukan parameter perhitungan yang harus Saudara masukkan sebagai input program HyperChem, sesuai dengan jawaban Saudara pada 1a.
2. Beberapa mahasiswa diberikan tugas menganalisis sifat suatu senyawa organik sederhana (BM rendah). Data yang ingin didapatkan adalah **muatan atom, momen dipol, dan energi total sistem**, sedemikian hingga data tersebut dapat dibandingkan dengan data eksperimen. Apakah pernyataan berikut benar atau salah, jelaskan pilihan Saudara.
 - a. Metode mekanika molekular dapat digunakan untuk maksud tersebut.
 - b. Metode semiempiris merupakan metode yang paling sesuai untuk tujuan di atas.
 - c. Metode *ab initio* memerlukan waktu yang terlalu lama untuk mencapai tujuan di atas.
3. Secara umum operator Hamilton yang berkait dengan energi suatu molekul dalam persamaan Schrödinger dituliskan sebagai berikut :

$$\hat{H}_T = \sum_A \sum_B \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_i \sum_j \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m_i} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{h^2}{8\pi^2 m_A} \nabla_A^2$$

- d. Jelaskan arti masing-masing suku dalam persamaan di atas.
- e. Jelaskan tentang pendekatan Born-Oppenheimer yang dapat digunakan dalam penyederhanaan rumusan di atas. Tunjukkan suku yang mana yang dianggap tetap, jika kita menggunakan pendekatan Born-Oppenheimer.

BAB III

MEKANIKA MOLEKULAR

Bab Mekanika Molekular membahas tentang salah satu metode kimia komputasi yang diperuntukkan bagi perhitungan senyawa yang mempunyai massa molekul besar. Juga akan diberikan penjelasan tentang penyusunan medan gaya dalam mekanika molekular, parameterisasi, aplikasi, kelemahan dan kekuatan metode mekanika molekular.

Tujuan Instruksional Khusus:

Setelah mengikuti matakuliah ini, mahasiswa akan dapat menyebutkan keunggulan dan keterbatasan metode mekanika molekular dalam pemodelan molekul

3.1 PENGERTIAN MEKANIKA MOLEKULAR

Mekanika molekul merupakan suatu metode empiris yang digunakan untuk menyatakan energi potensial dari molekul sebagai fungsi dari variabel geometri. Elektron tidak dipertimbangkan secara eksplisit dan fungsi energi potensial bergantung pada posisi inti. Fungsi energi potensial ini sama dengan pendekatan Born-Oppenheimer yaitu didasarkan pada permukaan energi potensial pada tingkat inti atom. Dalam hal ini gerakan elektron dihitung sebagai rerata relatif terhadap pengaruh gerakan inti. Sistem elektronik dimasukkan secara implisit dengan pemilihan yang tepat dari parameter yang berasal dari data eksperimen.

Pada metode ini molekul digambarkan sebagai kumpulan atom yang berinteraksi dengan atom yang lain dengan fungsi analitik sederhana yang didasarkan pada persamaan mekanika klasik. Parameter yang digunakan dalam perhitungan energi diturunkan dari *data base* struktur yang diperoleh secara eksperimen dan atau metode mekanika kuantum. Persamaan dan parameter yang digunakan untuk mendefinikan potensial energi permukaan sebuah molekul dalam mekanika molekular merujuk pada sekumpulan angka yang dinamakan medan gaya (*Force Field*).

Secara umum medan gaya disusun untuk suatu golongan yang spesifik dari molekul. Medan gaya yang dapat digunakan untuk semua golongan senyawa belum

tersedia sampai sekarang. Medan gaya ini berbeda dalam bentuk fungsional dari pernyataan analitik dan dalam himpunan parameternya. Beberapa contoh medan gaya mekanika molekular antara lain AMBER, CHARMM, GROMOS, MM3 dan lain-lain.

Model mekanika molekular dikembangkan untuk men-diskripsikan struktur dan sifat-sifat molekular sesederhana mungkin. Bidang aplikasi mekanika molekular meliputi:

- Molekul yang tersusun oleh ribuan atom
- Molekul organik, oligonukleotida, peptida dan sakarida
- Molekul dalam lingkungan vakum atau berada dalam pelarut
- Senyawa dalam keadaan dasar
- Sifat-sifat termodinamika dan kinetika (melalui dinamika molekular)

Kecepatan komputasi yang tinggi dari mekanika molekular memungkinkan kita untuk menerapkannya dalam *docking* protein, pencarian energi konformasi dan dinamika molekular yang membutuhkan evaluasi energi yang sangat banyak.

Metode mekanika molekular didasarkan atas prinsip-prinsip berikut :

- Inti dan elektron dipandang sebagai partikel bak atom (*atom-like*)
- Partikel bak-atom tersebut berbentuk sferis (jari-jari diperoleh dari data eksperimen) dan memiliki muatan neto.
- Interaksi didasarkan pada potensial klasik dan pegas (hukum Hooke)
- Interaksi harus dispesifikasikan terlebih dahulu untuk atom-atom yang dipelajari.
- Interaksi menentukan distribusi ruang dari partikel dan energinya.

3.2 ANATOMI MEKANIKA MOLEKULAR

Di dalam model mekanika molekular (MM) atom-atom dipandang sebagai bola pejal dan ikatan antar atom sebagai pegas. Persamaan deformasi pegas dapat digunakan untuk menggambarkan kemampuan ikatan untuk merentang (*stretch*), membengkok (*bend*) dan memilin (*twist*).

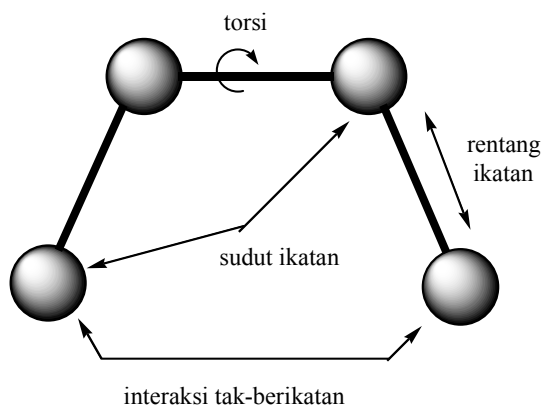
Model MM juga didasarkan pada energi atom-atom tak berikatan (*non-bonded atom*) yang berinteraksi melalui tolakan van der Waals dan tolakan elektrostatik.

Sifat-sifat tersebut di atas paling mudah untuk digambarkan secara matematis jika atom-atom dipandang sebagai bola dengan jari-jari yang spesifik.

Pada prinsipnya tujuan dari model MM adalah meramalkan energi berkaitan dengan konformasi tertentu dari molekul. Akan tetapi energi MM tidak memiliki makna sebagai kuantitas mutlak. Hanya perbedaan energi antara dua atau lebih konformasi yang mempunyai arti. Persamaan energi MM secara sederhana dapat dinyatakan sebagai :

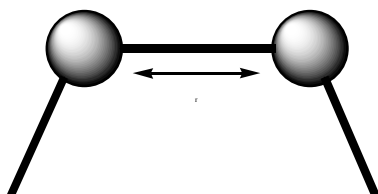
Energi = energi rentangan + energi bengkokan + energi torsi + energi interaksi tak-berikatan

Persamaan di atas bersama-sama dengan data eksperimen yang diparameterisasi dalam rangka menggambarkan perilaku bermacam-macam atom dan ikatan disebut dengan *Force-Field* (medan gaya). Sampai saat ini bermacam-macam medan gaya telah dikembangkan. Untuk menyempurnakan ketelitian model MM tersebut, beberapa medan gaya melibatkan perhitungan *coupling* antara ikatan dan rentangan antar ikatan-ikatan yang berdekatan. Bentuk persamaan matematis dari suku-suku energi bervariasi dari satu medan gaya ke medan gaya yang lain.



Gambar 3.1 Sudut torsi, sudut ikatan, interaksi bukan ikatan dan rentangan ikatan

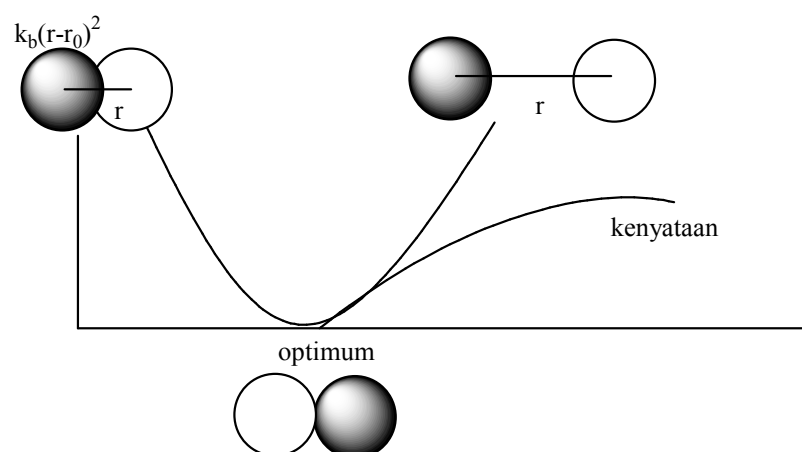
$$E = \sum_{ikatan} k_b (r - r_0)^2$$



Gambar 3.2 Rentangan ikatan dan persamaan energi rentangan

3.2.1 Energi rentangan (stretching energy)

Persamaan energi rentangan didasarkan atas hukum Hooke. Parameter k_b mengontrol kemiringan dari pegas ikatan, sementara r_0 adalah panjang ikatan dalam keseimbangan. Persamaan ini mengestimasi energi yang berkaitan dengan vibrasi di sekitar panjang ikatan kesetimbangan. Persamaan energi rentangan mengikuti persamaan parabola seperti terlihat di dalam gambar 3.2.

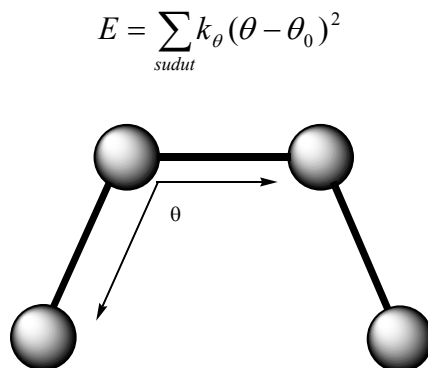


Gambar 3.3 Kurva energi rentangan vs jarak

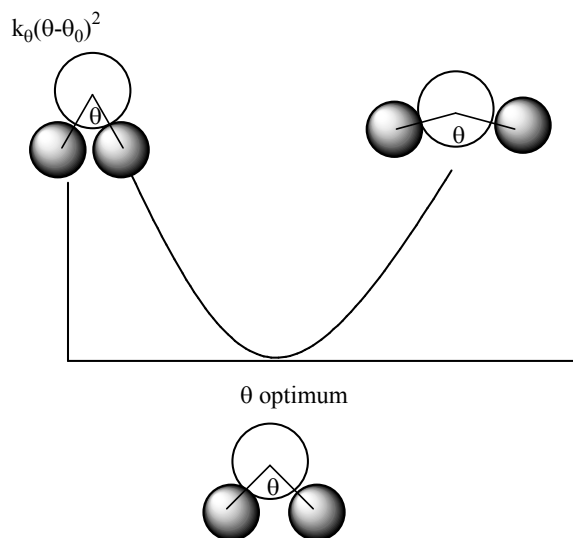
3.2.2 Energi Bengkokan (*Bending Energy*)

Persamaan energi bengkokan juga didasarkan pada hukum Hooke. Parameter k_θ mengontrol kemiringan pegas sudut, sementara θ_0 menunjukkan sudut kesetimbangan. Persamaan ini mengestimasi energi yang berkaitan dengan vibrasi di sekitar sudut ikat keseimbangan (*equilibrium bond angle*).

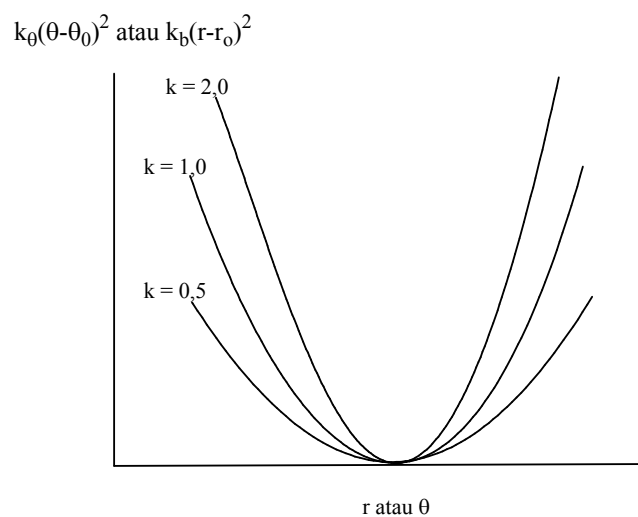
Parameter untuk bengkokan sudut ditandai untuk setiap ikatan tiga atom berdasar tipe mereka, misalnya C-C-C, C-O-C, C-C-H dan lain-lain. Efek dari parameter k_b dan k_θ adalah untuk memperlebar atau menajamkan kemiringan parabola. Semakin besar nilai k , semakin banyak energi yang diperlukan untuk mendeformasi sebuah sudut (atau ikatan) dari nilai keseimbangannya. Kurva potensial yang dangkal dicapai untuk nilai k di antara 0,0 dan 1,0. Potensial Hooke ditunjukkan pada gambar 3.5 dan 3.6.



Gambar 3.4 Energi sebagai fungsi sudut ikat



Gambar 3.5 Kurva harmonis energi sebagai fungsi sudut ikat

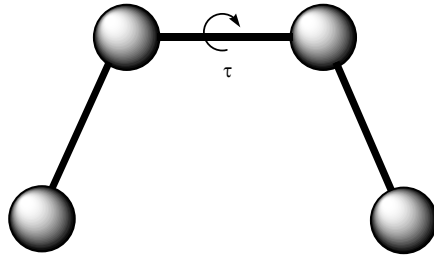


Gambar 3.6 Efek k terhadap energi sebagai fungsi sudut ikatan

3.2.3 Energi torsi (*torsion energy*)

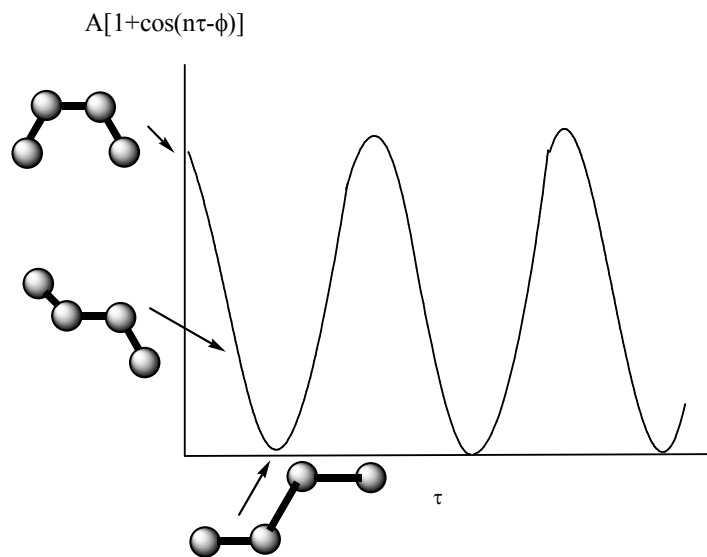
Energi torsi dimodelkan dengan fungsi periodik sederhana, seperti ditunjukkan pada gambar 3.7.

$$E = \sum_{\text{torsi}} A(1 + \cos(n\tau - \phi))$$



Gambar 3.7 Sudut torsi dan persamaan energi torsi

Energi torsi dalam mekanika molekul lebih dimaksudkan untuk digunakan mengoreksi suku energi yang tersisa daripada untuk menggambarkan proses fisika. Energi torsi mewakili jumlah energi yang harus ditambahkan atau dikurangi dari suku-suku energi rentangan + energi bengkokan + energi interaksi tak-berikatan, agar energi total sesuai dengan eksperimen atau hasil kalkulasi mekanika kuantum untuk suatu model sudut dihedral. Sebagai contoh digambarkan sudut torsi pada etana.



Gambar 3.8 Hubungan energi dan sudut torsi etana

Parameter A mengontrol amplitudo kurva, parameter n mengontrol periodisitasnya, π adalah fasa dan τ adalah sudut rotasi. Parameter-parameter tersebut ditentukan dari *fitting* kurva. Bentuk parameter untuk rotasi torsi ditandai dengan 4 atom berikatan seperti C-C-C-C, C-O-C-N, H-C-C-H dan lain-lain.

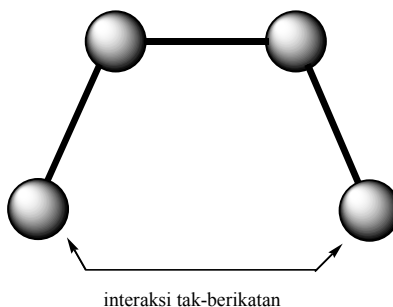
Perlu diingat bahwa n merefleksikan tipe simetri dalam sudut dihedral. Misalnya energi ikatan $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ akan ber-ulang setiap 120° . Secara konvensi konformasi cis dari suatu sudut dihedral dapat dianggap sama dengan sudut torsi nol. Parameter π dapat digunakan untuk menyelaraskan potensial torsi ke keadaan rotamerik awal dari molekul yang energinya sedang dikomputasi.

3.2.4 Energi tak-berikatan (*non-bonded energy*)

$$E = \sum_i \sum_j \frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

suku van der Waals

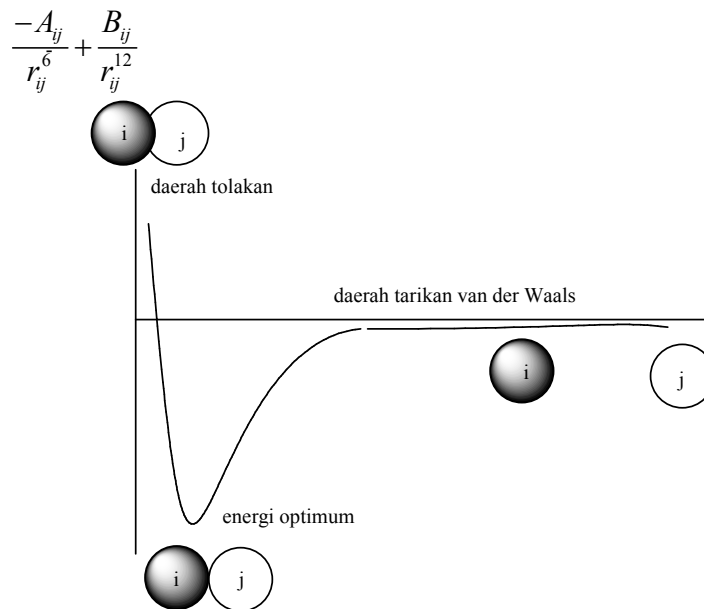
suku elektrostatik



Gambar 3.9 Energi tak-berikatan dan persamaan energi tak-berikatan

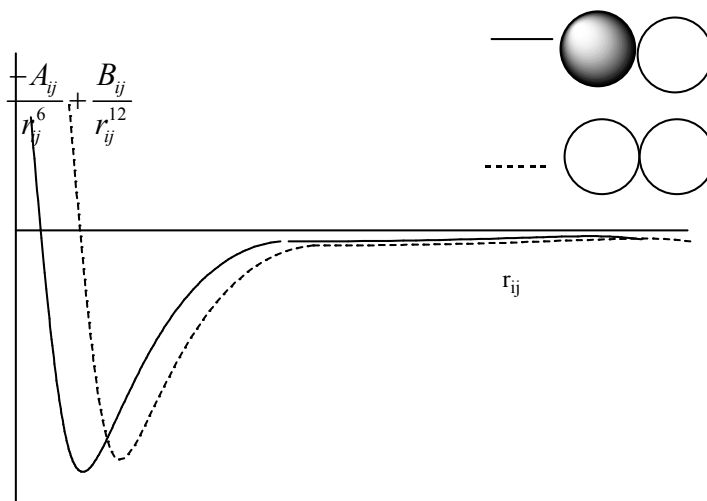
Energi tak-berikatan mewakili jumlah energi semua interaksi tak-berikatan antara atom i dan j . Energi tak-berikatan memperhitungkan tarikan, tolakan van der Waals dan interaksi elektrostatik. Tolakan van der Waals terjadi pada jarak yang pendek dan hilang jika atom-atom yang berinteraksi menjauh satu sama lain dalam beberapa angstrom. Tolakan terjadi jika jarak antara atom-atom yang berinteraksi memendek kurang dari jumlah jari-jari kontak. Suku energi yang mendiskripsikan

tarikan/tolakan sering dimodelkan dengan persamaan 6-12 seperti ditunjukkan pada gambar 3.10.



Gambar 3.10 Kurva energi bukan ikatan sebagai fungsi jarak

Parameter *A* dan *B* mengontrol kedalaman dan posisi (jarak antar atom) dari sumur energi potensialnya untuk suatu pasangan atom-atom yang berinteraksi secara bukan ikatan (misalnya C:C, O:C dan O:H). *A* menyatakan derajat “stickiness” dari tarikan van der Waals dan *B* menentukan derajat “hardness” dari atom.



Gambar 3.11 Variasi A dan B terhadap energi bukan ikatan

Parameter *A* dapat diperoleh dari pengukuran polarizabilitas atomik, atau dapat dihitung dengan mekanika kuantum. Parameter *B* biasanya diturunkan dari data kristalografi sebagai hasil observasi jarak kontak antara atom dalam keadaan berbeda dalam kristal pada berbagai variasi molekul.

Kontribusi elektrostatik dimodelkan dengan memakai suatu potensial Coulomb. Energi elektrostatik merupakan suatu fungsi muatan pada atom-atom tak-berikatan, jarak antar atomnya dan suatu ekspresi dielektrik molekul yang memperhitungkan besarnya interaksi elektrostatik dengan lingkungannya (misalnya pelarut atau molekul itu sendiri). Sering dielektrik molekul diatur pada suatu harga yang tetap antara 1,0 dan 5,0. Suatu variasi linear dielektrik yang tergantung jarak ($1/r$) kadang-kadang digunakan untuk menerangkan kenaikan dalam lingkungan *bulk* jika pemisahan antara atom-atom yang berinteraksi bertambah.

Muatan parsial atomik dapat dihitung untuk molekul yang kecil menggunakan teknik *ab initio* atau semempiris. Beberapa program menandai muatan menggunakan aturan atau *template* terutama untuk makromolekul. Dalam medan gaya, potensial torsi dikalibrasi dengan metode perhitungan muatan.

3.3 OPTIMISASI DALAM MM

Informasi yang didapatkan dari hasil optimasi terhadap suatu struktur molekul antara lain geometri molekul, panas pembentukan, energi, momen dipol, potensial ionisasi, kepadatan muatan dan lain-lain. Informasi ini didapatkan untuk molekul dalam keadaan fasa gas atau keadaan vakum. Jarang sekali perhitungan dengan memasukkan pengaruh solvasi.

Optimasi dalam istilah proses matematika dimaksudkan untuk menyatakan bahwa suatu struktur didapatkan dengan proses penghitungan dengan cara membandingkan struktur yang terhitung dengan struktur sebelumnya. Struktur dimodifikasi untuk membuat lebih konsisten dengan informasi parameter yang ada

dalam program. Beberapa prosedur matematika telah digunakan untuk menentukan bagaimana geometri akan berubah dari satu langkah ke langkah berikutnya.

Metode optimasi yang umum adalah “*steepest descent*”, metode Newton-Raphson, metode simplek, metode Fletcher-Powell atau kombinasi dari metode-metode tersebut. Metode kombinasi dilakukan untuk mendapatkan efisiensi tinggi. Misalnya *steepest descent* merupakan metode paling mudah dalam pemrograman dan mudah dipahami tetapi sangat lambat untuk mencapai konvergen jika berada pada permukaan energi potensial. Namun demikian metode ini sangat baik dalam mengoreksi abnormalitas pada awal perhitungan. Program menyimpan perubahan geometri sampai harga spesifik *cut-off* dicapai, pada saat ini molekul dikatakan telah teroptimasi. Harga *cut-off* spesifik dikenal dengan istilah kriteria konvergensi. Kriteria konvergensi yang umum adalah perubahan dalam energi, antara struktur terhitung terakhir dengan struktur terakhir kedua yang harus lebih kecil dari 0,5 kJoule. Secara umum kriteria konvergensi berdasar pada perubahan energi atau perubahan geometri atau keduanya.

Selama proses optimasi, komponen yang memberikan kontribusi pada energi dihitung. Setiap perubahan geometri akan diikuti dengan penghitungan energi. Proses ini diulangi terus sampai perubahan dalam energi antara satu iterasi dan gerakan selanjutnya berada di bawah harga *cut-off*. Struktur kemudian dikatakan telah teroptimasi. Seringkali diperlukan untuk mengoptimasi beberapa konformasi yang berbeda sehingga didapatkan konformasi dengan energi terendah dari molekul. Dengan demikian perlu dilakukan pengaturan kembali oleh peneliti tentang konformasi molekul, tidak hanya berdasarkan *default* komputer.

3.4 JENIS MEDAN GAYA

Mekanika molekul memerlukan banyak sekali parameter yang dimasukkan dalam program. Harga ini termasuk panjang ikatan keseimbangan, sudut ikatan, tetapan gaya, dan degenerasi sudut torsi untuk ikatan yang berputar. Untuk parameter yang berkait pada molekul, setiap atom haruslah mempunyai tipe tertentu.

Medan gaya yang digunakan dalam optimasi dapat dibedakan menjadi dua bagian yaitu medan gaya yang:

1. Digunakan untuk molekul kecil dengan semua atom termasuk hidrogen diikutkan dalam perhitungan. Ini dinamakan pendekatan “semua atom”
2. Untuk molekul biologi, protein atau asam nukleat digunakan “hanya atom esensial”. Di sini mayoritas atom hidrogen dihilangkan dari struktur, dalam upaya menurunkan waktu perhitungan. Hanya hidrogen yang diperlukan saja - yaitu hidrogen yang terkoneksi pada heteroatom yang dinamakan hidrogen esensial- diikutkan dalam perhitungan. Untuk mengkompensasi pendekatan ini, karbon diperluas dengan jejari van der Waals yang mengkompensasi hilangnya hidrogen. Metode ini dikenal dengan pendekatan “*united atom*”.

Berikut beberapa jenis medan gaya yang sering digunakan dalam kimia komputasi:

MM+

- Sesuai untuk sebagian besar spesies non-biologi.
- Berdasarkan MM2 (1977) yang disusun oleh N.L. Allinger
- Menggunakan himpunan parameter 1991.
- Akan menjadi parameter default dalam kasus parameter MM2 tidak tersedia

AMBER

- Sesuai untuk digunakan pada polipeptida dan asam nukleat dengan semua atom hidrogen diikutkan dalam perhitungan.
- Medan gaya AMBER force field disusun oleh Kollman.

OPLS

- Didesain untuk perhitungan asam nukleat dan peptida.
- OPLS disusun oleh Jorgensen.
- Parameter interaksi tak berikatan dioptimasi dari perhitungan dengan pelarut termasuk di dalamnya.

BIO+

- Dikhususkan untuk perhitungan makromolekul.
- Medan gaya CHARMM disusun oleh Karplus.

- Disusun Primarily designed to explore macromolecules.
- Termasuk parameter CHARMM untuk perhitungan asam amino.

2.4.1 RANGKUMAN KONSEP

Metode mekanika molekular sangat bermanfaat untuk digunakan dalam memodelkan senyawa dengan masa molekul besar. **Kelemahan metode** ini adalah tidak dapat menjelaskan fenomena kimia yang sangat bergantung pada perilaku elektron dan medan gaya sangat spesifik digunakan untuk jenis senyawa tertentu. **Kelebihan metode** ini adalah dapat dilakukan dengan cepat dan tidak memerlukan kapasitas komputer yang handal.

2.4.2

2.4.3 SOAL LATIHAN

- Salah satu metode kimia komputasi yang digunakan untuk menentukan energi dari suatu senyawa adalah Mekanika Molekular. Persamaan mekanika molekular dinyatakan sebagai berikut :

$$E = \sum_{ikatan} k_b (r - r_0)^2 + \sum_{sudut} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{torsi} A [1 + \cos(n\tau - \phi)] \\ + \sum_i \sum_j \frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

- Jelaskan makna masing-masing suku dalam persamaan di atas sehingga dapat dijelaskan kontribusi setiap komponen penentu besaran energi tersebut.
 - Jelaskan kekuatan dan kelemahan metode mekanika molekular dalam penentuan sifat senyawa.
- Kestabilan bentuk kursi dan bentuk perahu dari senyawa sikloheksana dapat ditentukan dengan menentukan struktur yang paling stabil dari bentuk-bentuk tersebut. Dari perhitungan mekanika molekul dengan medan gaya AMBER, dihasilkan data energi struktur berikut:

Konformasi	Energi <i>Single point</i> (kkal/mol)	Energi teroptimasi (kkal/mol)
Kursi	3,6094	3,1102
Perahu	14,3245	11,4719

- a. Mengapa energi terhitung hasil optimasi selalu lebih rendah dari energi *single point*. Jelaskan apa yang terjadi pada proses optimasi.
 - b. Struktur mana yang lebih stabil dari dua bentuk sikloheksana tersebut. Gambarkan strukturnya. Sebe-rapa besar (kkal/mol) kestabilan bentuk yang Saudara pilih relatif dari bentuk lainnya.
3. Keuntungan penggunaan metode mekanika molekul adalah dapat digunakan untuk menganalisis senyawa dengan massa molekul tinggi. Berikan suatu gambaran umum tentang manfaat metode ini dan juga kelemahan yang mungkin terjadi dan cara pengatasannya.

BAB IV METODA AB INITIO DALAM KIMIA KOMPUTASI

PENDAHULUAN

Banyak aspek dinamik dan struktur molekular dapat dimodelkan berdasar metoda klasik menggunakan dinamika molekular dan mekanika molekular (*molecular mechanics*, MM). Medan-gaya (*Force Field*) klasik disusun berdasar pada data empiris sejumlah besar molekul yang dinyatakan dalam harga rata-ratanya. Namun demikian banyak pertanyaan penting dalam kimia yang tidak dapat semuanya terjawab dengan pendekatan empiris. Jika ada keinginan untuk mengetahui lebih jauh tentang struktur atau sifat lain yang bergantung pada distribusi kepadatan elektron, maka penyelesaiannya harus didasarkan pada pendekatan yang lebih mendasar dan bersifat umum yaitu **Kimia Kuantum**. Pendekatan kimia kuantum juga dapat menyelesaikan permasalahan non-standar, yang pada umumnya tidak dapat diselesaikan dengan metoda mekanika molekular.

Kimia kuantum didasarkan pada postulat **mekanika kuantum**. Untuk memperjelas pendekatan ini akan dipaparkan secara singkat beberapa aspek dasar dari teori kimia kuantum yang berkaitan dengan penerapan secara praktis dalam pemodelan molekul, sehingga kita dapat menjawab beberapa pertanyaan seperti, "Kapan kita harus menggunakan metoda kimia kuantum disamping mekanika molekular ?", "Metoda kimia kuantum mana yang harus dipilih", dan "Seberapa besar tingkat kualitas yang dicapai dari pendekatan yang diterapkan dalam perhitungan ?"

Dalam kimia kuantum, sistem digambarkan sebagai fungsi gelombang yang dapat diperoleh dengan menyelesaikan persamaan Schroedinger. Persamaan ini berkait dengan sistem dalam keadaan stasioner dan energi mereka dinyatakan dalam operator Hamiltonian. Operator Hamiltonian dapat dilihat sebagai aturan untuk mendapatkan energi terasosiasi dalam sebuah fungsi gelombang yang menggambarkan posisi dari inti atom dan elektron dalam sistem. Dalam prakteknya, persamaan Schroedinger tidak dapat diselesaikan secara eksak sehingga beberapa pendekatan harus dibuat. Pendekatan dinamakan **ab initio** jika metoda tersebut dibuat tanpa menggunakan informasi empiris, kecuali untuk konstanta dasar seperti massa elektron, konstante Planck dll. yang diperlukan

untuk sampai pada prediksi numerik. Jangan mengartikan kata *ab initio* sebagai penyelesaian eksak, teori *ab initio* dikembangkan sebagai sebuah konsep yang bersifat umum dan keunggulan secara praktis dari metoda ini adalah keberhasilan dan kesalahan perhitungan sedikit banyak dapat diprediksi.

Ketidakunggulan metoda *ab initio* kimia kuantum adalah kebutuhan yang besar terhadap kemampuan komputer. Beberapa pendekatan dapat diterapkan ke dalam metoda *ab initio* dengan memasukkan beberapa parameter empiris sehingga dihasilkan metoda baru yang dikenal dengan **semiempiris** kimia kuantum. Metoda semiempiris dapat diterapkan dalam sistem yang sedang dan menghasilkan fungsi gelombang elektronik yang memadai untuk dapat memprediksi sifat elektronik. Dibandingkan dengan perhitungan *ab initio*, realibilitas metoda ini rendah dan penerapan metoda semiempiris dibatasi pada ketersediaan parameter empiris seperti halnya pada mekanika molekular.

Secara umum, kimia kuantum hanya dapat diterapkan pada sistem yang kecil untuk mendapatkan ketelitian yang tinggi. Metoda ini dapat memprediksi sifat elektronik seperti momen elektronik, polarizabilitas, tetapan pergeseran kimia pada NMR dan ESR, dan juga dapat diterapkan pada sistem non-standar yang tidak mungkin diselesaikan dengan mekanika molekular karena tidak tersedianya parameter yang valid. Sebagai contoh adalah sistem konjugasi ikatan pi, senyawa organometalik atau sistem lain yang mempunyai jenis ikatan non-standar seperti struktur keadaan tereksitasi, zat antara reaktif dan secara umum struktur dengan efek elektronik yang non-standar.

PERSAMAAN SCHROEDINGER

Energi dan fungsi gelombang sistem dalam keadaan stasioner diberikan oleh penyelesaian persamaan Schroedinger :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

dalam persamaan ini $\hat{H}$ adalah operator Hamiltonian yang menyatakan energi kinetik dan potensial dari sistem yang mengandung elektron dan inti atom. Energi ini analog dengan energi kinetik mekanika klasik dari partikel dan interaksi elektrostatik Coulombik antara inti dan elektron. ψ adalah fungsi gelombang, satu dari penyelesaian persamaan *eigenvalue*. Fungsi gelombang ini bergantung pada posisi elektron dan inti atom. Hamiltonian disusun oleh tiga komponen energi yaitu energi kinetik inti, energi kinetik elektron dan energi potensial inti dan elektron.

$$\text{Persamaan Schroedinger} : \hat{H}\psi_{e,n} = E\psi_{e,n} \quad (2)$$

$$\text{Hamiltonian} : \hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{e,n} \quad (3)$$

Empat pendekatan biasanya diterapkan pada penyelesaian persamaan Schroedinger, yaitu

- e. Tak bergantung waktu, sistem dalam keadaan stasioner terhadap waktu.
- f. Mengabaikan efek relativitas, hal ini memberikan garansi bahwa elektron bergerak tidak akan lebih lambat dari kecepatan cahaya. Koreksi perlu dilakukan untuk atom yang mempunyai muatan inti yang sangat besar.
- g. Pendekatan Born-Oppenheimer, pemisahan gerakan inti dan elektron.
- h. Pendekatan orbital, elektron menempati daerah dalam ruang tertentu di sekitar inti.

Pendekatan Born-Oppenheimer diterapkan dengan pemisahan fungsi gelombang untuk inti dan elektron. Fungsi gelombang total merupakan hasil perkalian dua faktor,

$$\text{Born-Oppenheimer} : \psi_{e,n} = \chi_n \psi_e \quad (4)$$

Pendekatan ini didasarkan pada fakta bahwa elektron begitu ringan relatif terhadap inti sehingga gerakan elektron dapat mudah mengikuti gerakan inti, atau dengan kata lain gerakan inti atom dapat dianggap konstan. Dari segi eksperimental, pendekatan ini dapat dibuktikan kebenarannya. Dari pendekatan ini kita dapat menghitung fungsi gelombang elektronik, ψ_e yang didapatkan sebagai penyelesaian persamaan Schroedinger elektronik,

$$\hat{H}_e(R_n)\psi(r_e) = E_e(R_n)\psi(r_e) \quad (5)$$

Persamaan ini masih mengandung posisi inti walaupun bukan sebagai variabel melainkan sebagai parameter.

Hamiltonian elektronik mengandung 3 term: energi kinetik, interaksi elektrostatik antara elektron dan inti, dan tolakan elektrostatik antar elektron. Dalam rangka menyederhanakan pernyataan dan untuk membuat persamaan tak bergantung pada harga percobaan dari konstanta fisika, digunakan unit atom sebagai berikut,

$e = 1$, muatan elektron

$m = 1$, massa elektron

$\hbar = 1$, konstanta Planck dibagi (2π)

Turunan unit atom untuk panjang dan energi adalah :

$$1 \text{ bohr} = a_o = \frac{h^2}{me^2} = 0.529 \text{ \AA}$$

$$1 \text{ hartree} = \frac{e^2}{a_o} = 4.35988 \times 10^{-18} \text{ J} = 627.51 \text{ kcal/mol}$$

dengan unit tersebut, Hamiltonian elektronik dituliskan :

$$\hat{H}_e = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_r^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

simbul ∇_r^2 ("del squared") adalah operator Laplace

$$\nabla_r^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (7)$$

Energi total dalam model BO didapatkan dengan menambahkan energi tolakan inti pada energi elektronik.

$$E_{total} = E_e + E_n \quad E_n = \sum_{A < B}^N \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (8)$$

Energi total didefinisikan sebagai energi potensial hipersurface $E = f(Q)$ yang dapat digunakan untuk menyelesaikan secara parsial terhadap persamaan Schroedinger untuk gerakan inti.

$$[\hat{T}_n + E(R_n)]\psi(R_n) = \varepsilon_n \psi(R_n) \quad (9)$$

PENYELESAIAN PERSAMAAN SCHROEDINGER ELEKTRONIK HARTREE-FOCK. TEORI SELF-CONSISTENT FIELD (SCF)

Persamaan Schroedinger elektronik mengandung dua term yang bekerja pada satu elektron dalam waktu t , yaitu energi kinetik dan tarikan elektron-inti, dan sebuah term yang menggambarkan tolakan pasangan elektron. Term yang kedua ini bergantung pada koordinat dari dua elektron, penentuan term ini menimbulkan kesulitan dalam perhitungan dan dapat diselesaikan secara memuaskan hanya pada sistem yang kecil.

$$\hat{H}^1 = \sum_i^n \hat{H}_i^1 = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} \quad (10)$$

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (11)$$

Untuk mengatasi masalah ini pendekatan partikel independen diperkenalkan : interaksi setiap elektron dengan semua elektron yang lain dalam sistem, diperlakukan sebagai nilai rata-rata.

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_i^n V_i^{av} \quad (12)$$

Dengan demikian persamaan Schroedinger yang pada awalnya bergantung pada koordinat χ (menyatakan koordinat spasial dan spin) dari semua elektron dapat direduksi menjadi satu set persamaan :

$$\sum_{i=1}^n (\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) \psi(x_1, x_2, \dots, x_n) = E \psi(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (13)$$

$$(\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) \phi(x_i) = \hat{F}_i \phi(x_i) = \varepsilon_i \phi(x_i) \quad (14)$$

Fungsi gelombang $\phi_i(x_i)$ dinamakan orbital spin elektron tunggal (*one-electron spin-orbital*).

Masalah berikutnya adalah untuk setiap elektron, energi potensial yang disebabkan oleh pengaruh semua elektron yang lain dalam sistem harus ditentukan, tetapi harga awalnya tidak diketahui. Dalam prakteknya, orbital awal (sebagai nilai awal) ditetapkan dan nilai ini dimodifikasi secara iteratif sampai didapatkan penyelesaian medan keajekan diri (*Self-Consistent Field, SCF*) yang dapat dinyatakan sebagai penyelesaian terhadap **persamaan Hartree-Fock**.

$$(\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) \phi_i = \hat{F}_i \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (15)$$

Perlu diingat bahwa konvergensi dari prosedur SCF bukan merupakan suatu harga yang tergaransi, banyak teknik telah dikembangkan untuk mempercepat proses konvergensi. Dalam prakteknya, kesulitan sering terjadi dengan sistem yang strukturnya non-standar yaitu struktur molekul yang beberapa elektronnya tidak diketahui secara pasti pada atom mana mereka terikat .

Eigenvalue diinterpretasikan sebagai energi orbital. Energi orbital mempunyai interpretasi fisik sebagai : Mereka memberikan sejumlah energi yang diperlukan untuk mengeluarkan elektron dari orbital molekul yang berkaitan dengan harga negatif dari potensial ionisasi yang didapatkan dari eksperimen (Teori Koopman).

Hal lain dalam penyelesaian persamaan Schroedinger elektronik adalah fungsi gelombang haruslah ternormalkan dan mengikuti aturan Pauli. Kondisi normalisasi dihubungkan dengan interpretasi dari fungsi gelombang sebagai fungsi distribusi yang jika diintegrasikan untuk seluruh ruang, haruslah menghasilkan nilai satu.

$\int \psi^* \psi dx = 1$, dalam notasi *bra-ket* dapat dituliskan sebagai $\langle \psi | \psi \rangle = 1$

Aturan Pauli menyatakan bahwa fungsi gelombang haruslah berubah tandanya jika dua koordinat elektron independen saling bertukarkan.

$$\psi_n(x_1, x_2, \dots, x_k, \dots, x_l, \dots, x_m) = -\psi_n(x_1, x_2, \dots, x_l, \dots, x_k, \dots, x_m) \quad (16)$$

Untuk sistem dua elektron, orbital spin $\phi_1(x_1, y_1, z_1, \sigma_1)$ dan $\phi_2(x_2, y_2, z_2, \sigma_2)$, (σ merupakan jenis spin yang dapat berupa α atau β) dapat dikombinasikan sebagai berikut

$$\psi_n = \frac{1}{\sqrt{2}} \{ \phi_1(x_1, \dots, \sigma_1) \phi_2(x_2, \dots, \sigma_2) - \phi_2(x_1, \dots, \sigma_1) \phi_1(x_2, \dots, \sigma_2) \} \quad (17)$$

Sesuai dengan definisi dari determinan, produk antisimetri ini dapat dinyatakan sebagai :

$$\psi_n = \begin{vmatrix} \phi_1(x_1, \dots, \sigma_1) & \phi_1(x_2, \dots, \sigma_2) \\ \phi_2(x_1, \dots, \sigma_1) & \phi_2(x_2, \dots, \sigma_2) \end{vmatrix} \quad (18)$$

Jenis dari fungsi gelombang ini dikenal dengan nama **determinan Slater**, yang sering disingkat dengan :

$$\psi_n = n^{-\frac{1}{2}} |\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n| \quad (19)$$

Sifat penting dari prosedur SCF adalah penyelesaiannya didasarkan pada prinsip variasional (*variational principle*) yang menyatakan bahwa harga harapan dari energi terevaluasi dari fungsi gelombang tak eksak selalu lebih tinggi dari energi eksaknya.

$$E_\psi = \frac{\langle \psi | H | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} \geq E_{\psi_{\text{eksak}}} \quad (20)$$

Sebagai konsekuensinya, energi terendah yang berkaitan dengan pendekatan fungsi gelombang terbaik merupakan energi minimisasi yang ekivalen dengan fungsi gelombang teroptimasi. Energi dari determinan Slater pada perhitungan Hartree-Fock dapat dinyatakan dalam bentuk interaksi elektron tunggal dan ganda untuk sistem dalam keadaan dasar yaitu :

$$E = \sum_i^{\text{occ}} H_{ii}^1 + \sum_{i < j}^{\text{occ}} [(ii|jj) - (ij|ij)] \quad \text{occ} = \text{occupied (terisi)} \quad (21)$$

$$\hat{H}_{ii}^1 = \langle i | \hat{H}_i^1 | j \rangle = \int \phi_i^*(x_1) \hat{H}_i^1 \phi_j(x_1) dx_1 \quad (22)$$

$$(ij | kl) = \iint \phi_i^*(x_1) \phi_j^*(x_1) \frac{1}{r_{12}} \phi_k(x_1) \phi_l(x_2) dx_1 dx_2 \quad (23)$$

Integral elektron-ganda ($ii|jj$) menggambarkan tolakan antara dua elektron yang terletak dalam satu orbital yang dikenal dengan integral Coulomb, ($ij|ij$) dinamakan integral terpindahkan (*exchange integral*).

Metoda ini dapat diterapkan dengan anggapan bahwa elektron dengan spin berlawanan membentuk pasangan dan mengisi orbital spasial yang sama. Pendekatan ini dinamakan metoda Hartree-Fock terbatas (*Restricted Hartree-Fock, RHF*) disamping ada pendekatan yang lain yaitu Hartree-Fock takterbatasan (*Unrestricted Hartree-Fock, UHF*). Keunggulan dari metoda RHF adalah momen magnetik bersesuaian dengan spin elektron ditiadakan secara eksak untuk elektron berpasangan dalam orbital spasial yang sama, sehingga fungsi gelombang SCF merupakan eigenvalue dari operator spin. Fungsi gelombang UHF lebih fleksibel daripada RHF sehingga dapat menghasilkan penyelesaian yang mendekati eksak dan menghasilkan energi terhitung yang lebih rendah. Dalam prakteknya metoda RHF hampir selalu digunakan untuk sistem sel tertutup (*closed shell*), sedangkan UHF diperuntukkan bagi sistem sel terbuka (*open shell*). Energi total untuk keadaan dasar sel tertutup RHF dapat dituliskan sebagai berikut :

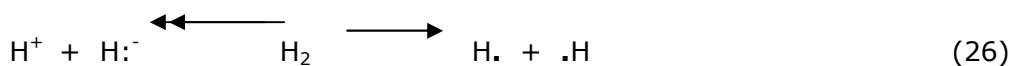
$$E_{total} = E_n + 2 \sum_i^{occ} H_{ii} + \sum_{ij}^{occ} (ii|jj) - \sum_{ij}^{occ} (ij|ij) \quad (24)$$

Energi orbital dalam kasus ini adalah :

$$\varepsilon_i = H_{ii} + \sum_{ij}^{occ} [2(ii|jj) - (ij|ij)] \quad (25)$$

KELEMAHAN METODA HARTREE-FOCK : KORELASI ELEKTRON

Teori SCF-RHF mempunyai beberapa kekurangan. Ditinjau contoh disosiasi molekul H_2 berikut :



'Disosiasi katastrophe' terjadi karena atom H terdisosiasi tidak dapat digambarkan dengan orbital terisi dua -molekul H_2 terdisosiasi menjadi H^+ dan H^- sehingga atom H digambarkan sebagai orbital terisi dua dari H^- . Masalah ini tidak terjadi jika penghitungan energi menggunakan metoda UHF, walaupun metoda ini mempunyai kelemahan karena tidak memberikan keadaan spin yang murni.

Keterbatasan lain dari metoda HF secara umum berasal dari pendekatan partikel independen sehingga korelasi gerakan elektron diabaikan. Beda antara energi

eksak (dinyatakan sebagai Hamiltonian) dan energi HF dinamakan **energi korelasi**.

$$E_{\text{korelasi}} = E_{\text{eksak}} - E_{\text{HF}} < 0$$

Walaupun E_{HF} diperkirakan sebesar 99% dari E_{eksak} , perbedaan energi mungkin penting secara kimia.

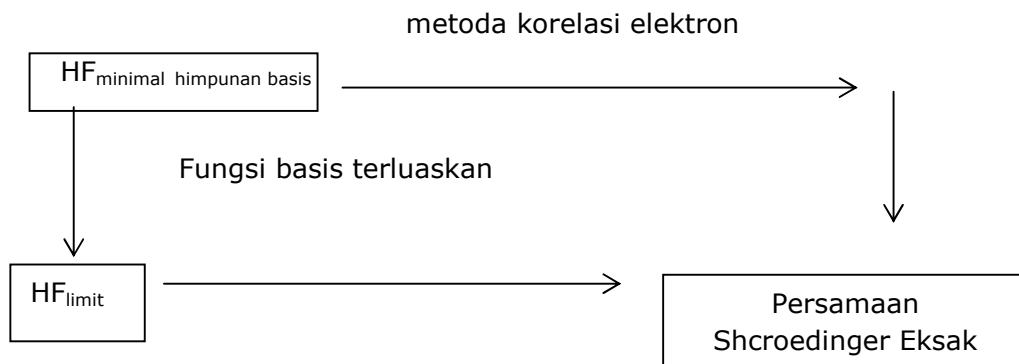
Beberapa pendekatan yang telah dicoba untuk menghitung energi korelasi setelah perhitungan HF diselesaikan (Post-HF) adalah :

1. Interaksi konfigurasi (*configuration interaction, CI*).
2. Teori perturbasi Moeller-Plesset (*MP perturbation theory*)
3. Multi-konfigurasi SCF (*Multi-configuration SCF, MCSCF or Complete Active Space SCF, CAS-SCF*).

Teori HF menyatakan fungsi gelombang sebagai determinan tunggal dari Slater. Konsep dari CI adalah penyusunan kembali determinan Slater yang melibatkan orbital "*virtual*" tidak terisi dari perhitungan HF. Fungsi gelombang total ditulis sebagai :

$$\Psi = \phi_{\text{HF}} + \sum_{ij^*} C_{ii}^s \phi_i^{j^*} + \sum_{ijk^*l^*} C_{ijk^*l^*}^D \phi_{ij}^{k^*l^*} + \dots \quad (27)$$

Dalam prinsipnya, energi korelasi eksak dapat diperoleh dari perhitungan CI penuh (*full CI*) dengan mengeksitasi semua orbital *virtual* dalam perhitungan energi. Kelemahan metoda ini adalah tidak memungkinkan melakukan perhitungan CI penuh untuk sistem yang besar. CI-penuh hanya mungkin dapat diterapkan pada sistem kecil yang mengandung beberapa atom. Metoda ini akan menjadi semakin rumit dengan semakin besarnya himpunan basis (*basis sets*) yang digunakan. Dengan demikian secara teoritis penyelesaian persamaan Schroedinger eksak tidak dapat ditemukan.



Walaupun untuk sistem kecil, jumlah konfigurasi tereksitasi cukup besar. Cara terpopuler untuk memangkas ekspansi CI adalah dengan hanya melibatkan satu

atau dua kali konfigurasi tereksitasi (CI-SD). Energi dihitung sebagai nilai harapan dari Hamiltonian untuk CISD sebagai berikut :

$$E = \frac{\langle \psi | H | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} = E_{HF} + \sum_{i < j} \sum_{k^* < l^*} C_{ijk^*l^*}^D [(ij | k^* l^*) - (ik^* | jl^*)] \quad (28)$$

Untuk menghitungnya, diperlukan integral elektron ganda untuk seluruh orbital molekul. Penghitungan ini sangat memakan waktu walaupun integral untuk seluruh orbital atom tersedia.

$$(ij | kl) = \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} C_{i\mu} C_{j\nu} C_{k\lambda} C_{l\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma) \quad (29)$$

Secara umum, CI bukanlah merupakan metoda praktis dalam perhitungan energi korelasi karena CI penuh tidaklah mungkin, konvergensi ekspansi CI sangat lambat dan transformasi integral memakan waktu. Penyebab yang lain adalah CI bersifat tidak taat-ukuran, artinya bahwa perhitungan dua spesies yang terpisah dalam jarak yang besar tidak memberikan energi yang sama sebagai jumlah dari perhitungan energi spesies yang terpisah. Hal ini disebabkan karena perbedaan pemilihan konfigurasi eksitasi dari dua macam perhitungan tersebut. Keunggulan metoda CI adalah sifatnya yang variasional, sehingga energi terhitung selalu lebih besar dari pada energi eksak.

Walaupun CI tidak terrekomenasi sebagai metoda yang diterapkan pada keadaan dasar, namun CIS dapat membantu dalam penghitungan energi potensial permukaan bagi sistem dalam keadaan tereksitasi.

Metoda pendekatan lain dalam menghitung korelasi elektron yang sangat populer akhir-akhir ini adalah teori perturbasi MP. Ide dasar dari metoda ini adalah perbedaan antara operator Fock dan Hamiltonian eksak dapat dipandang sebagai perturbasi.

$$\hat{H} = \hat{F} + \hat{V} \quad (30)$$

Koreksi dapat dibuat pada setiap tingkat energi dan fungsi gelombang :

$$E = E_{HF} + E^{(1)} + E^{(2)} + E^{(3)} + \dots \quad (31)$$

$$\Psi = \Psi_{HF} + \Psi^{(1)} + \Psi^{(2)} + \Psi^{(3)} + \dots \quad (32)$$

Metoda yang paling populer adalah koreksi pada tingkat yang paling rendah yaitu MP2.

$$E_{korr}^{MP2} = \sum_{ijk^*l^*} \frac{2(ik^* | jl^*) - (il^* | jk^*)}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_{k^*} - \epsilon_{l^*}} (ik^* | jl^*) \quad (33)$$

Dalam prakteknya keunggulan dari metoda MP2 adalah cepat (secepat perhitungan SCF) dan bersifat taat-ukuran. Kelemahan adalah tidak bersifat variasional sehingga estimasi energi korelasi bisa sangat terlalu besar. Metoda MP2 harus diterapkan dengan menggunakan himpunan basis yang cukup besar (6-31G* atau lebih besar). Tingkat yang lebih tinggi dan lebih kompleks dari MPn adalah MP3 dan MP4 yang memerlukan waktu penghitungan yang semakin besar. Sebagai contoh, pentana (C_5H_{12}) dengan himpunan basis 6-31G(d) (99 fungsi basis) memerlukan waktu 4 kali lebih besar dari waktu penghitungan SCF dan 90 kali lebih lambat untuk penghitungan pada level MP4.

Multikonfigurasi SCF atau CASSCF adalah metoda yang penghitungan orbital HF teroptimasi dilakukan secara simultan dengan prosedur CI. Hal ini berguna dalam mempelajari permasalahan yang tidak dapat diselesaikan hanya dengan SCF, misalnya pada sistem dalam keadaan tereksitasi, atau untuk menghasilkan eigenvalue awal yang akan digunakan dalam perhitungan CI selanjutnya.

$$\Psi_{MCSCF} = \sum_{i=1}^n C_{\lambda} | \phi_{k1} \phi_{k2} \phi_{k3} \dots \phi_{kn} | \quad (34)$$

Metoda MCSCF memerlukan kehati-hatian dalam menentukan himpunan basis dan secara khusus dalam menentukan ruang aktifnya, dan pada umumnya metoda ini tidak digunakan dalam penghitungan energi secara rutin. Berbeda dengan HF, MPn dan CI, metoda MCSCF tidak memerlukan "kimia model" karena setiap masalah memerlukan pilihan strategi yang berbeda.

Metoda MCSCF sangat bermanfaat untuk mempelajari proses yang melibatkan peralihan energi potensial permukaan seperti yang terjadi pada reaksi fotokimia. Kombinasi MP2 dengan MCSCF sekarang dikembangkan secara intensif oleh Ross dkk, dan kelihatannya akan merupakan metoda yang berhasil dalam penyelesaian sistem dalam keadaan tereksitasi.

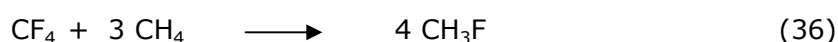
Perlu dicatat adanya perkembangan metoda khusus yang dikenal dengan teori fungsional kerapatan (*density functional theory, DFT*). Dalam DFT integral elektron ganda dihitung tidak menggunakan metoda konvensional. Metoda ini juga menjanjikan dari segi kecepatan proses, sehingga nampaknya metoda ini akan memberikan sumbangan yang besar di kemudian hari terutama jika kita berhadapan dengan sistem yang besar.

PERHITUNGAN ENERGI

Perhitungan *ab initio* memberikan energi mutlak dari sistem dengan inti atom yang diam dan elektron bergerak di sekitarnya. Energi ini secara numerik sangat besar, sebagai contoh untuk energi HF sikloheksana dengan himpunan basis 6-31G* sebesar -234,2080071 a.u. yang sama dengan 146967,86 kkal/mol. Untuk itulah diperlukan metoda penghitungan yang akurat karena perbedaan energi yang kecil mungkin akan sangat signifikan secara kimia.

Energi mutlak tidaklah secara langsung dapat digunakan. Pada penghitungan panas pembentukan senyawa berdasar teori G1 dan G2, struktur molekular dan frekuensi pertama kali ditentukan dengan HF/6-31G*. Frekuensi digunakan dalam penentuan energi titik-nol (*zero-point energy*). Kemudian struktur dioptimasi pada tingkat MP2, selanjutnya pengaruh penggunaan himpunan basis dievaluasi untuk berbagai tingkat teori untuk menjamin proses ekstrapolasi antara CI penuh dan HF. Akhirnya energi vibrasi titik-nol ditambahkan. Prosedur ini dapat menentukan panas pembentukan senyawa dengan ketelitian <2 kkal/mol relatif terhadap data eksperimen.

Perhitungan panas pembentukan reaksi-reaksi isodermik pada umumnya menghasilkan ketelitian yang tinggi. Reaksi isodermik adalah reaksi yang melibatkan jumlah ikatan setiap tipe formal tetap dan hanya terjadi pertukaran pada hubungan dalam berikatan antar atom, sebagai contoh :



Perubahan energi (kkal/mol) untuk reaksi ini adalah :

		STO-3G	3-21G	6-31G*//STO-3G	Eksperiment
ΔE_1	2.6	4.8	4.1	5.0	(5.7)
ΔE_2	53.5	62.4	49.6	49.3	(52.8)

Harga yang tertera dalam tanda kurung tidak termasuk koreksi untuk perubahan energi titik-nol.

KUALITAS HASIL PERHITUNGAN AB INITIO

Satu keunggulan dari perhitungan *ab initio* MO adalah teori ini memungkinkan pendefinisian dari "kimia model". Kimia model teoritis terdiri dari suatu metoda (HF, MP2, dll) dan himpunan basis. Secara filosofi, kimia model haruslah dapat berlaku umum dan terbukti pada sebanyak mungkin sistem kimia sehingga dapat

dipercaya daya gunanya. Cara uji semacam ini berguna karena realibilitas dan ketelitian kimia model dapat secara sistematis diperkirakan.

GEOMETRI

Jika geometri keseimbangan menjadi titik perhatian, model *ab initio* HF dan MP2 dengan menggunakan himpunan basis yang cukup besar akan menghasilkan data yang baik. HF/6-31G* atau MP2/6-31G* dianggap metoda yang bagus dan memadai untuk menentukan geometri dari molekul organik. Dalam banyak hal himpunan basis 3-21G bahkan STO-3G dapat memberikan hasil yang baik. Panjang ikatan yang dihitung dengan tingkat HF selalu lebih besar, berkisar 0.01-0.02 Å sebagai akibat pengabaian korelasi elektron. Untuk senyawa logam transisi dan organometalik hasilnya kurang memadai. Himpunan basis dengan ukuran besar tidak dapat diterapkan menggunakan program dan kemampuan komputer yang dicapai sekarang. Selain itu korelasi elektron dapat sangat penting artinya sehingga metoda semacam DFT diharapkan dapat memberikan andil dalam penyelesaian perhitungan untuk sistem yang besar.

FREKUENSI VIBRASIONAL

Disebabkan oleh ketersediaan turunan kedua dari fungsi gelombang HF dan MP2, perhitungan frekuensi vibrasional dan mode normal dari molekul organik hampir menjadi kajian rutin. Hasil perhitungan dengan metoda HF dengan himpunan basis kecil menghasilkan data yang baik. Frekuensi secara konsisten terprediksi lebih besar disebabkan pengabaian korelasi elektron dan ketidakharmonisan. Penskalaan secara menyeluruh terhadap frekuensi terhitung dengan faktor 0.89 ± 0.01 memberikan hasil yang sesuai dengan data eksperimen pada hampir semua kasus. Untuk MP2 faktor skala haruslah mendekati angka 1.0

ENERGI

Perhitungan yang teliti dari energi mutlak atau relatif merupakan bahan kajian yang terus-menerus dilakukan. Perbedaan energi konformasi tidak secara baik dihitung dengan metoda HF atau MP2 menggunakan himpunan basis kecil seperti 6-31G* atau yang lebih kecil. Tentu saja kebutuhan akan ketelitian sangat diperlukan dalam hal ini. Selain itu perbandingan dalam sistem homolog

(sekelompok) sering dapat dihitung secara teliti, misalnya pengaruh substitusi gugus metil pada deret alkana. Energi reaksi dapat diprediksi dengan baik, khususnya pada reaksi isodermik. Jika jumlah dari jenis ikatan formal berubah, metoda korelasi elektron harus diterapkan.

REAKSI KIMIA

Kualitas dari prediksi struktur keadaan transisi sangat sulit diverifikasi dengan cara membandingkan dengan hasil eksperimen, sehingga cara yang ditempuh adalah dengan membandingkan kecepatan konvergensi perhitungan relatif terhadap tingkat kehandalan metoda yang diterapkan. Energi keadaan transisi dapat dihubungkan dengan energi aktivasi eksperimental. Dalam prakteknya, metoda teoritis dapat menghasilkan ketelitian yang memadai dalam memprediksi energi aktivasi relatif. Yang terpenting dalam perhitungan ini bukan pada harga energi mutlak tetapi prediksi energi kompleks transisi relatif dibandingkan dengan produk atau reaktan dengan ketelitian 1 sampai 2 kkal/mol, dan ini memadai untuk beberapa reaksi semacam Diels-Alder.

SIFAT YANG DAPAT DITURUNKAN DARI FUNGSI GELOMBANG

Fungsi gelombang elektronik yang dihitung berdasarkan metoda kimia kuantum ab initio dan semiempiris dapat digunakan untuk menurunkan besaran kuantitatif dari molekul, seperti sifat kelistrikan dan muatan.

Sifat Listrik

Momen dipol listrik dari molekul terkait langsung dengan posisi inti dan fungsi gelombang elektronik.

$$\mu = 2.5416 \left[\sum_A^N Z_A r_A - \sum_{\mu}^N \sum_{\nu}^N P_{\mu\nu} \langle \nu | r | \nu \rangle \right]$$

Momen dipol dapat digambarkan sebagai term pertama dari ekspansi medan listrik yang terdapat dalam molekul. Term yang lebih tinggi berikutnya adalah momen kuadrupol. Juga dimungkinkan untuk mendapatkan momen dipol dan polarisabilitas secara langsung dari turunan energi pada medan listrik molekul.

Potensial elektrostatik dari molekul menyatakan interaksi antara distribusi muatan molekul dan sebuah muatan dari molekul dengan seluruh muatan pada setiap posisi p .

$$\varepsilon_p = \sum_A \frac{Z_A}{r_{Ap}} - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \frac{\langle \mu | \nu \rangle}{r_{Ap}}$$

Perhitungan potensial listrik molekular permukaan molekul (dinyatakan sebagai kerapatan elektron total) dapat menandai bagaimana molekul akan berinteraksi dengan molekul polar atau spesies bermuatan. Visualisasi dari fenomena ini dapat digambarkan dengan baik menggunakan pengkodean berwarna.

Muatan Atom

Walaupun konsep muatan atomik atau dipol ikatan digunakan secara luas dalam molekular mekanik, tidak ada definisi khusus dari muatan atomik dalam sebuah molekul. Biasanya muatan atomik digunakan untuk menandai kepadatan elektron pada atom dalam molekul. Analisis populasi Mulliken merupakan metoda yang sering diterapkan dalam penentuan muatan atomik. Distribusi kepadatan elektron merupakan kebolehjadian mendapatkan sebuah elektron dalam elemen volume dr dinyatakan sebagai:

$$\rho(r) = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \phi_{\mu} \phi_{\nu}$$

Pengintegrasian pada seluruh ruang yang ditinjau akan menghasilkan jumlah total elektron.

$$\int \rho(r) dr = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} = n$$

Persamaan di atas dapat dipisahkan menjadi dua term, yaitu diagonal dan non-diagonal. Term pertama menyatakan total populasi dari orbital basis dan term kedua menyatakan populasi tumpang tindih.

$$\sum_{\mu}^N P_{\mu\mu} + 2 \sum_{\mu}^N \sum_{\nu}^N P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} = n$$

P merupakan populasi. Dalam prosedur Mulliken populasi, tumpang tindih dianggap sebagai penggunaan bersama antar atom yang memberikan kontribusi yang menggambarkan dalam muatan yang bergantung pada setiap orbital.

$$q_{\mu} = P_{\mu\mu} + \sum_{\mu \neq \nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu}$$

Penjumlahan muatan dalam orbital digabungkan dengan yang berasal dari setiap atom akan menghasilkan muatan atom. Kelemahan analisis populasi Mulliken dalam himpunan basis tertentu (extended, pada umumnya) akan menghasilkan data "unphysical" misalnya muatan lebih dari 2e, yang disebabkan dari kenyataan bahwa orbital basis terpusatkan pada satu atom pada dasarnya juga dapat menggambarkan kepadatan elektron pada inti atom yang lain. Analisis populasi didasarkan pada orbital atomik natural tidak mempunyai masalah seperti itu.

BAB V

KIMIA KUANTUM SEMIEMPIRIS

Pada Bab V akan dibahas satu metode kimia komputasi yang paling banyak digunakan oleh mahasiswa dalam melakukan perhitungan kimia komputasi yaitu metode semi-empiris. Juga akan dibahas tentang jenis, aplikasi, kekuatan dan kelemahan metode semiempiris dalam memodelkan senyawa. Dengan pembahasan metode semiempiris ini, akan dapat dibandingkan secara lengkap tentang tiga metode kimia komputasi dalam pemodelan molekul.

Tujuan Instruksional Khusus:

Setelah mengikuti matakuliah ini, mahasiswa akan dapat menyebutkan keunggulan dan keterbatasan metode semi-empiris dan membandingkannya dengan perhitungan mekanika molekular dan *ab initio* dalam pemodelan molekul.

5.1 PENDAHULUAN

Metode kimia kuantum *ab initio* mempunyai keterbatasan dalam penerapan secara praktis karena keperluan yang besar terhadap waktu-CPU dan ruang simpan dalam cakram (*disk*) atau memori dari komputer. Pada tingkat HF, masalah terletak pada besarnya jumlah integral dua-elektron yang harus dievaluasi. Tanpa metode khusus, perhitungan ini sebanding dengan pangkat empat dari jumlah fungsi basis. Untuk sistem yang besar, integral antara orbital terpusat pada atom yang berjauhan tidak perlu dihitung karena harganya mendekati nol. MP2 (Möller-Plesset orde 2) secara normal memerlukan waktu sebanding dengan pangkat lima dari jumlah fungsi basis. Dengan demikian, masih tersedia kesempatan untuk mengembangkan pendekatan yang lebih banyak, dengan masih memperhitungkan penyelesaian secara kimia kuantum sehingga sifat-sifat elektronik masih dapat diturunkan. Pendekatan ini dikenal dengan **metode kimia kuantum semiempiris**.

Metode semiempiris berdasar pada pendekatan HF. Matrik Fock disusun dan persamaan HF diselesaikan secara iteratif. Pendekatan dilakukan terhadap penyusunan matrik Fock, atau dalam penyederhanaan pada pernyataan energi

sistem. Ditinjau ulang bagaimana elemen matrik Fock dinyatakan sebagai integral pada keseluruhan fungsi basis atomik.

$$F_{\mu\nu} = \langle \mu | \hat{F} | \nu \rangle = \langle \mu | \hat{H} | \nu \rangle + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} [(\mu\nu | \lambda\sigma)] - \frac{1}{2} (\mu\lambda | \nu\sigma)$$

P adalah matrik kerapatan yang didefinisikan sebagai :

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{occ} C_{i\lambda} C_{i\sigma}$$

Untuk menyederhanakan, pendekatan *zero differential overlap (ZDO)* mengasumsikan bahwa :

$$\varphi_{\mu}(r)\varphi_{\nu}(r) = 0 \quad \text{untuk } \mu \neq \nu$$

yang berpengaruh pada persamaan berikut :

$$S_{\mu\nu} = \langle \mu | \nu \rangle = \delta_{\mu\nu}; \quad \delta_{\mu\nu} = 0 \text{ jika } \mu \neq \nu \text{ dan } \delta_{\mu\nu} = 1 \text{ jika } \mu = \nu$$

Hal ini dapat diterima jika orbital basis atomik terortogonalisasikan. Sebagai hasil dari pendekatan ZDO, banyak integral elektron ganda dapat terhilangkan.

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} (\mu\mu | \lambda\lambda)$$

Pendekatan lain dari metode semiempiris adalah hanya mempertimbangkan elektron valensi. Elektron dalam (*core*) dihitung sebagai fungsi tolakan *core-core* bersama-sama dengan energi tolakan inti.

Pada metode semiempiris yang terkenal sekarang (MNDO, AM1, PM3), pendekatan ZDO hanya diterapkan pada fungsi basis pada atom yang berbeda. Ini dinamakan pendekatan *NDDO (neglect of diatomic differential overlap)*.

Langkah selanjutnya adalah mengganti beberapa integral dengan parameter tertentu, baik berupa nilai yang tetap atau bergantung pada jarak antar atom sesuai dengan himpunan basis yang diterapkan. Pada kasus ini parameter empiris didapatkan dengan penurunan dari data pengukuran sifat atom atau molekul diatomik. Pada metode semiempiris modern, parameter seringkali tanpa bermakna

secara fisik karena parameter tersebut dioptimasi untuk memberikan kedekatan dengan sifat molekular yang dihasilkan dari perhitungan eksperimental.

Perbedaan metode semiempiris yang satu dengan yang lain terletak pada pendekatannya (misalnya tolakan *core-core*) dan secara khusus pada nilai dari parameter tersebut. Berbeda dengan pendekatan mekanika molekular, hanya parameter untuk atom tunggal dan untuk pasangan atom yang diperlukan. Jumlah parameter yang dipublikasikan semakin banyak akhir-akhir ini.

Metode semiempiris dapat dioptimalkan untuk keperluan yang berbeda. Metode MNDO, AM1 dan PM3 dirancang untuk memproduksi panas pembentukan dan struktur dari sejumlah besar molekul organik. Metode semi empiris yang lain dioptimasi khusus untuk spektroskopi misalnya INDO, ZINDO atau CNDO yang melibatkan perhitungan CI dan cukup baik dalam memprediksi keadaan transisi elektronik dalam daerah spektra UV/VIS.

Beberapa metode yang lebih sederhana masih cukup berguna. Dalam metode Hückel dan extended Hückel, keselu-ruhan integral elektron ganda diganti dengan sebuah para-meter diatomik tunggal (integral resonansi), sehingga tidak perlu melakukan prosedur SCF. Metode ini telah diterapkan secara kualitatif dan semikuantitatif terhadap sistem yang mengandung ikatan π dan sistem organometalik.

Untuk sistem elektron π , penerapan ZDO dilakukan dengan memasukkan hanya pusat π (orbital atomik p) ke dalam perhitungan, dan selanjutnya dijalankan prosedur SCF. Sebagai contoh adalah metode Pariser-Parr-Pople yang juga memasukkan perhitungan CI. Metode ini sangat sukses dalam memprediksi spektra serapan optis dari molekul organik ter-konjugasi.

Pada program MM2 dan MM3, perhitungan elektron π digunakan untuk pengaturan “tetapan gaya” dan harga panjang ikatan untuk menyusun orde ikatan. Orde ikatan π antara dua atom disederhanakan sebagai jumlah keseluruhan MO dari produk koefisien dari fungsi basis pada atom dalam MO dikalikan dengan jumlah pengisian dari MO

$$P_{rs}^{\pi} = \sum_i n_i C_{ri} C_{si}$$

Berdasar bentuk geometri yang diberikan, perhitungan elektron π dapat dikerjakan dan orde ikatan dapat dihitung, Kemudian medan gaya dapat diatur, tetapan gaya

untuk uluran dan puntiran dikalikan dengan suatu faktor tertentu dan panjang ikatan keseimbangan untuk ikatan antar pusat ikatan π dapat dihitung. Jika perubahan geometri sangat besar, perlakuan elektron π diulangi untuk mengatur medan gaya pada situasi yang baru, untuk perhitungan elektron π , sistem π diperlakukan sebagai sistem planar.

Tujuan akhir dari metode semiempiris adalah aturan untuk mengetahui bagaimana mengevaluasi setiap integral yang terdapat pada persamaan Hartree-Fock-Roothan sehingga determinan sekuler dapat dibuat (elemen matrik) dan diselesaikan untuk orbital molekul.

Parameterisasi dari metode semiempiris ini dapat bersumber dari data eksperimen maupun dari hasil perhitungan *ab initio* yang lebih teliti. Itulah sebabnya harus dilakukan pemilihan metode semiempiris dengan memperhatikan golongan senyawa yang akan dianalisis.

5.2 COMPLETE NEGLECT OF DIFFERENTIAL OVERLAP (CNDO, POPL 1965) JUGA DIKENAL DENGAN ZDO (ZERO DIFFERENTIAL OVERLAP).

Beberapa pendekatan dari metode ini dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Himpunan basis disederhanakan dengan hanya memper-timbangkan orbital s dan p, yang dinyatakan sebagai kombinasi linear dari fungsi Slater, $\sum_a A_a [\exp(-\zeta_a r) Y]$, A merupakan tetapan normalisasi dan Y adalah harmonis sferis nyata.
2. Persamaan sekuler digunakan untuk menentukan eigen-value energi orbital, integral overlap $S_{ij} = \delta_{ij}$.
3. Diagonal integral satu-elektron diparameterisasi sebagai

$$\langle \mu | \nabla^2 + \sum_b (Z_b / R_{AB}) | \mu \rangle = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{AB}, \mu \in$$

A , Z adalah jumlah atom valensi, R_{AB} jarak antara atom A dan B , $U_{\mu\mu}$ adalah parameter yang disusun atas dasar potensial ionisasi pada elektron dalam orbital μ , dan $V_{AB} = f(Z_A, Z_B, R_{AB})$.

4. *Off-diagonal* integral satu-elektron diparameterisasi sebagai

$$\langle \mu | \nabla^2 + \sum_B (Z_B / R_{AB}) | \nu \rangle = \beta_{AB} S_{\mu\nu},$$

$\mu \in A, \nu \in B, \beta_{AB}$ (dinamakan integral resonansi) yang membentuk harga tunggal untuk setiap pasangan A dan B , dan $S_{\mu\nu}$ adalah integral tumpang tindih yang dihitung dari himpunan basis (bagian 1).

5. Integral dua-elektron diparameterisasi sebagai $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$ sehingga hanya integral yang tidak nol mempunyai μ dan ν sebagai orbital yang identik pada atom yang sama dan λ dan σ juga sebagai orbital yang identik pada atom yang sama, tetapi atom kedua harus berbeda dengan atom pertama.
6. Untuk integral dua-elektron yang masih tersisa, $\langle \mu\mu | \lambda\lambda \rangle = \gamma_{AB}$, $\mu \in A$ dan $\lambda \in B$, dan jika $A \neq B$ maka $\gamma_{AB} = f(Z_A, Z_B, R_{AB})$ yaitu persamaan parametrik yang bergantung hanya pada jarak antar atom untuk setiap pasangan atom. Jika $A = B$, γ_{AA} sebagai suatu tetapan.

Perlu dicatat bahwa pada metode ini berlaku hubungan sebagai berikut $\langle C2sC2s | H1sH1s \rangle = \langle C2p_x C2p_x | H1sH1s \rangle$, yang merupakan kelemahan pada penerapan metode ini. Hasil analisis dengan metode CNDO agak jelek, terutama disebabkan karena poin 6. CNDO sekarang menjadi metode yang hanya penting bagi keperluan pendidikan, yaitu sebagai penjelasan perkembangan metode semiempiris.

5.3 INTERMEDIATE NEGLECT OF DIFFERENTIAL OVER-LAP (INDO, POPLE 1967).

Perbedaan relatif terhadap metode CNDO adalah :

1. Parameter resonansi $\beta_{AB} = \frac{1}{2}(\beta_A + \beta_B)$.

Hal ini mereduksi jumlah total parameter secara substansial.

2. Pada pusat atom yang sama, $\langle ss | ss \rangle$, $\langle ss | pp \rangle$, $\langle pp | pp \rangle$, $\langle pp | p'p' \rangle$ dan $\langle sp | sp \rangle$ diparameterisasi secara terpisah, utamanya difitting terhadap data spektroskopi. Parameter dinamakan secara berturut-turut sebagai G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p^2} dan L_{sp} . Perlu dicatat bahwa pada pusat atom yang berbeda, integral ini mempunyai bentuk yang sama dengan yang dinyatakan dalam CNDO (poin 6).

INDO masih memprediksi data struktur molekul dengan kualitas rendah, tetapi cukup baik untuk analisis spektroskopi elektronik. ZINDO (Kode untuk INDO dari

Zerner) dan INDO/S (INDO untuk spektroskopi) masih digunakan secara luas karena ketersediaan parameter untuk setiap atom dalam tabel periodik dan memperhitungkan elektron pada orbital d dan f.

5.4 MODIFIED INTERMEDIATE NEGLECT OF DIFFERENTIAL OVERLAP (MINDO/3 DEWAR, 1975)

Tujuan dari metode ini adalah meningkatkan kegunaan dari teori seperti INDO dan membuatnya bersifat lebih umum. Matrik Fock pada MINDO/3 mempunyai bentuk persamaan :

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} Z_B \lambda_{AB} + \sum_{v \in A} (P_{vv} G_{\mu v} - \frac{1}{2} P_{\mu v} L_{\mu v}) + \sum_{B \neq A} P_{BB} \gamma_{AB} \quad \mu \in A$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB} S_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AB}, \quad \mu \in A, \nu \in B \text{ (B dapat sama dengan A)}$$

Semua suku sudah didefinisikan di atas kecuali P yang menyatakan matrik kerapatan.

Setiap atom mempunyai 8 parameter (β , $U_{\mu\mu}$, ξ untuk orbital Slater, G_{ss} , G_{sp} , G_{pp} , G_{p^2} dan L_{sp}) dan setiap pasangan atom mempunyai satu parameter (γ). Setiap parameter ini difitting sedemikian hingga model akhir sesuai dengan data eksperimental, yang termasuk panas pembentukan, potensial ionisasi, momen dipol dan frekuensi infra merah untuk himpunan pengujian yang cukup. Prosedur fitting seperti ini membuat terjadinya kesulitan ketika harus menambahkan atom baru pada himpunan parameter.

Metode MINDO/3 merupakan metode semiempiris yang secara sukses digunakan secara luas, walaupun sekarang sudah diganti dengan Hamiltonian yang lebih baru.

5.5 NEGLECT OF DIATOMIC DIFFERENTIAL OVERLAP (NDDO, POPLE 1965)

Bentuk dari integral INDO memungkinkan untuk membedakan orbital s dan p pada atom pusat tetapi tidak memper-timbangkan perbedaan orientasi dari orbital p pada pusat atom tetangganya. Dengan INDO, semua rotamer mempunyai energi yang sangat mirip. Untuk meningkatkan kemampuan metode ini, NDDO memperlakukan semua integral dalam bentuk $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$ $\mu, \nu \in A$ dan $\lambda, \sigma \in B$ tetapi tidak mempunyai kesamaan pada ν dan λ tidak mempunyai kesamaan dengan σ . Dengan kata lain interaksi s, p_x , p_y dan p_z diperhitungkan pada setiap fragmen diatomik, tetapi awan muatan individual yang dimasukkan pada atom berbeda, ditiadakan.

NDDO menyisakan 100 integral untuk setiap pasangan atom berat, dari 4096 (8^4) integral yang mungkin. Perlu diperhatikan bahwa integral tersebut dapat berkurang jika mereka mempunyai simetri yang sama).

5.6 MODIFIED NEGLECT OF DIATOMIC OVERLAP (MNDO)

Kunci pengembangan dari formulasi metode MINDO/3 dan NDDO adalah :

1. Integral tidak diparameterisasi, tetapi didekati menggunakan multipol klasik jika memungkinkan dengan ketentuan sebagai berikut:
 - Awan muatan s-s diperlakukan sebagai muatan titik (*point charge*) pada inti
 - Awan muatan s-p diperlakukan sebagai dipol sepanjang aksis orbital p
 - Awan muatan p-p diperlakukan sebagai kkuadrupol sepanjang aksis orbital p
 - Awan muatan p-p' diperlakukan sebagai kuadrupol dalam bidang dari orbital p.
 - Interaksi elektrostatik dari awan muatan sekarang dapat dihitung secara analitis sebagai integral untuk semua momen multipol.
2. Suku $Z_B \gamma_{AB}$ pada MINDO/3 diganti dengan $Z_B \langle \mu\nu | s_B s_B \rangle$ yaitu tolakan inti yang sebanding dengan tolakan dengan elektron valensi s pada atom B.
3. Parameter empiris baru, α , untuk mengatur tolakan antar inti :

$$= Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (\exp(-\alpha_A r_{AB}) + \exp(-\alpha_B r_{AB}))$$

Matrik Fock dinyatakan sebagai :

$$\begin{aligned}
F_{\mu\mu} &= U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} Z_B \langle \mu\mu | s_B s_B \rangle + \sum_{v \in A} P_{vv} [\langle \mu\mu | vv \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu v | \mu v \rangle] + \\
&\quad \sum_B \sum_{\lambda \in B} \sum_{\sigma \in B} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu | \lambda\sigma \rangle \\
F_{\mu\nu} (\mu, \nu \text{ keduanya pada } A) &= - \sum_{B \neq A} Z_B \langle \mu\nu | s_B s_B \rangle + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} [3 \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle - \langle \mu\mu | vv \rangle] + \\
&\quad \sum_B \sum_{\lambda \in B} \sum_{\sigma \in B} P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle \\
F_{\mu\nu} (\mu \text{ pada } A, \nu \text{ pada } B) &= \frac{1}{2} (\beta\mu + \beta\nu) S_{\mu\nu} - \frac{1}{2} \sum_{\lambda \in A} \sum_{\sigma \in B} P_{\mu\nu} \langle \mu\lambda | \lambda\sigma \rangle
\end{aligned}$$

MNDO mempunyai tujuh parameter atomik (Uss, Upp, ζ , β_s , β_p , α dan satu yang termasuk dalam perhitungan interaksi multipol (pada dasarnya pemisahan antara titik muatan yang digunakan untuk menggambarkan dipol), dan tidak ada parameter diatomik. Integral yang tidak diatur sama dengan nol pada asumsi CNDO dihitung sebagai interaksi multipol.

Metode ini memerlukan 20% lebih lama dibandingkan dengan MINDO/3 dan memberikan hasil yang lebih baik. Parameter atom yang sekarang tersedia adalah untuk atom H, Li, Be, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I, Sn, Hg dan Pb. Thiel telah mengembangkan metode ini dengan memasukkan perhitungan untuk orbital d.

5.7 AUSTIN MODEL 1 (AM1)

Dinamakan Austin Model 1 karena disusun oleh Dewar ketika berada di University of Texas di **Austin**.

Hanya satu kunci penyelesaian yang berbeda dengan metode MNDO yaitu: Penggunaan suku baru dalam menggambarkan interaksi antar inti. Tolakan dalam MNDO diperlakukan sebagai jarak kontak van der Waals. Suku baru dapat secara luas mengoreksi defisiensi ini :

$$\begin{aligned}
E_{AB} &= Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_{i=1} [a_i^A \exp(-b_i^A (r_{AB} - c_i^A)^2) + \\
&\quad a_i^B \exp(-b_i^B (r_{AB} - c_i^B)^2)]
\end{aligned}$$

a , b , dan c merupakan parameter dalam fungsi gaussian yang berasosiasi dengan atom yang ditunjukkan pada tanda pangkat (*superscript*). AM1 mempunyai 14 parameter per atom (beberapa atom mempunyai parameter fungsi gaussian lebih dari atau lebih kecil dari yang disebutkan).

5.8 PARAMETERIZED MODEL 3 (PM3)

Dinamakan demikian karena ini parameterisasi ke tiga dari NDDO, dengan MNDO dan AM1 sebagai yang pertama dan kedua.

Hampir sama dengan bentuk AM1. Perbedaan filosofi digunakan untuk memilih parameter untuk PM3 dan AM1. Kedua Hamiltonian sangat baik dan cukup berguna untuk sistem yang bervariasi secara luas (pada khususnya untuk senyawa organik). Data yang dihasilkan dari metode ini tidak selalu benar, dan sering menunjukkan kekuatan dan kelemahan dari pada variasi analisis struktur dan energi molekul.

Perkembangan lanjut dari metode semiempiris adalah :

1. Memasukkan orbital *d*, yang sangat penting bagi spesies organometalik dan hipervalen, misalnya MNDO/d yang di-kemukakan oleh Thiel dan Voitzuk. Metode ini memberi-kan lebih banyak parameter karena terdapat 5 macam orbital *d*. Juga model awan muatan untuk menyederhakan penyelesaian integral tidak seumum seperti yang harus digunakan untuk orbital *d*.
2. Logam transisi
SINDO1 yang dikemukakan oleh Li, Correa de Mallo dan Jug (1992). PM3/tm yang terdapat pada program komputer SPARTAN. Problem utama dari penggunaan metode ini adalah ketidakcocokan data eksperimen dengan parameterisasi.
3. Interaksi Konfigurasi (CI).
Beberapa yang dikenal adalah VAMP dari Tim Clark (AM1/SOS), ZINDO (INDO/CI) dan lain-lain. Penting untuk menggambarkan pertukaran elektron dan korelasi yang signifikan. Pentingnya untuk spektroskopi elektronik yang akurat (UV/VIS), dan energi serta geometri sistem dengan lebih dari satu keadaan elektronik *low-lying*. Akan lebih baik kalau digunakan pendekatan teori *ab initio*.
4. Model Fragmen
Pada dasarnya, metode ini menggunakan konsep perhitungannya dengan teori level rendah (CNDO) untuk sistem *bulk* molekul yang besar, kemudian menggunakan teori tingkat tinggi (AM1) untuk daerah yang khusus yang menjadi perhatian.
5. Kombinasi mekanika kuantum-mekanika molekular (QM/ MM).

Metode ini mirip dengan model fragmen dan sangat berguna untuk sistem biologis. MM dapat diterapkan pada *bulk* dari biomolekul, sedangkan interaksi khusus dimodelkan dengan mekanika kuantum

5.9 KUALITAS DARI HASIL SEMIEMPIRIS

Metode semiempiris diparameterisasi berdasar pada sifat khas dari kumpulan molekul yang mempunyai kesamaan sifat. Penerapan parameter ini dalam perhitungan senyawa yang “sejenis” dengan kelompok senyawa yang dipakai menyusun parameter akan tinggi kebenarannya, tetapi untuk senyawa yang jauh berbeda, maka realibilitasnya rendah. Dalam kasus demikian, metode *ab initio* dengan tingkat yang rendah pun -himpunan basis yang kecil- masih berdaya guna dan lebih luas aplikasinya.

Untuk struktur molekul dan panas pembentukan dari molekul dengan sistem tertutup, MNDO, AM1 dan PM3 cukup baik, tapi secara umum AM1 dan PM3 lebih disukai. Kesalahan mutlak dari panjang ikatan dengan menggunakan metode PM3 sebesar 0,036 Å dan sedikit lebih besar untuk AM1 dan MNDO. Kesalahan pada sudut ikatan adalah 3 sampai 4 derajat, angka ini masih lebih besar dibandingkan dengan hasil perhitungan *ab initio*, tentu dengan waktu perhitungan yang lebih lama.

Beberapa catatan kemampuan umum dari metode semiempiris:

1. Sterik.

MNDO memberikan overestimasi dari pengaruh kesesakan sterik (sebagai contoh, neopentana memberikan panas pembentukan sangat tinggi). Kebalikannya, cincin beranggota 4 terlalu stabil dengan MNDO (kubena diprediksi terlalu stabil sebesar 50 kkal/mol). AM1 dan PM3 dapat dijalankan lebih baik dengan energi cincin beranggota-4, tetapi masih memprediksi mereka sebagai bentuk planar yang berbeda dengan eksperimen. AM1 dan PM3 juga jelek dalam memprediksi cincin beranggota-5, yang diprediksi dengan bentuk terlalu datar (misalnya pada furanosa). Metode AM1 dan PM3 cukup baik untuk memprediksi cincin beranggota 6.

2. Keadaan transisi.

MNDO overestimasi untuk memprediksi kebanyakan ha-langan reaksi karena hal ini mempunyai kecenderungan untuk overestimasi dalam menghitung tolakan antar atom yang terpisah pada jarak van der Waals. AM1 dan PM3 dapat mengoreksi cukup besar atas kesalahan ini.

3. Spesies bermuatan

Spesies bermuatan diperlakukan kurang teliti dibanding-kan dengan senyawa netral. Anion pada khususnya sulit diprediksi karena menggunakan orbital atom dalam himpunan basis *LCAO* tidak terlalu diffuse, karena hanya menggunakan orbital valensi yang sederhana.

4. Radikal cenderung diprediksi dengan overestimasi oleh metode semiempiris.
5. Senyawa aromatis secara konsisten dihitung terlalu tinggi dengan menggunakan metode MNDO, AM1 dan PM3, dengan kesalahan berkisar antara 4 kkal/mol.
6. Hipervalensi diprediksi sangat jelek karena fungsi orbital d tidak merupakan bagian dari himpunan basis yang digunakan dalam perhitungan.
7. Ikatan hidrogen dihitung dengan baik untuk geometri dan energi secara umum dengan Hamiltonian PM3. Tetapi jarak oksigen-oksigen dalam air dimer lebih baik ditentukan dengan AM1.
8. Geometri ditunjukkan dengan tabel berikut 5.1:

Tabel 5.1 Kemampuan beberapa metode semiempiris dalam analisis geometri molekul

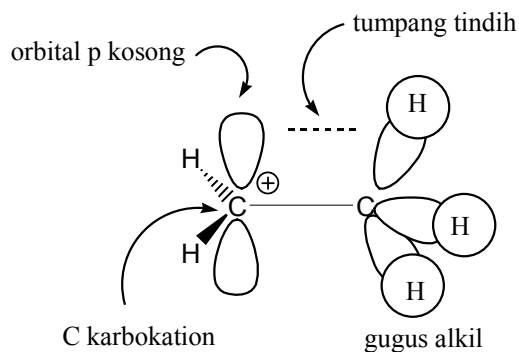
Metode	Kesalahan		
	Panjang ikatan (Å)	Sudut ikat (°)	Dihedral (°)
<u>MNDO</u>	0,054	4,3	21,6
AM1	0,050	3,3	12,5
PM3	0,036	3,9	14,9

2.4.4 RANGKUMAN KONSEP

Metode semiempiris dibedakan atas dasar pendekatan parameterisasi data eksperimen dan penyederhanaan perhitungan integral dalam prosedur SCF. Pada umumnya metode ini baik cukup baik dalam memprediksi sifat molekul. Untuk keperluan khusus, seperti analisis spektra, harus dilakukan pemilihan metode semiempiris yang parameterisasinya didasarkan pada data spektroskopi.

2.4.5 SOAL LATIHAN

1. Metode semiempiris merupakan suatu metode perhitungan kimia komputasi yang dapat dijalankan lebih cepat dari-pada *ab initio*. Jelaskan mengapa demikian. Jelaskan pendekatan/penyederhanaan perhitungan yang digunakan pada metode semiempiris. Apakah metode semi-empiris memerlukan pemilihan himpunan basis? Jelaskan jawaban Saudara.
2. Peristiwa hiperkonjugasi pada karbokation dapat digambarkan sebagai berikut :



Mengacu pada hasil perhitungan dengan menggunakan metode kimia komputasi semiempiris AM-1, untuk ***t*-butil karbokation**, jelaskan beberapa hal berikut :

- a. Apakah Anda dapat melihat perbedaan panjang ikatan C-H dari atom yang terlibat dalam hiperkonjugasi dan yang tidak terlibat ? Bagaimana panjang ikatan dapat menunjukkan adanya pengaruh dari hiperkonjugasi ? Berikan penjelasan dengan menggambarkan struktur hasil hiperkonjugasi untuk *t*-butil karbokation.
- b. Uji panjang ikatan C-C. Jenis ikatan C-C yang mana yang mempunyai panjang ikatan paling kecil ? Apakah panjang ikatan C-C menunjukkan tentang derajat hiperkonjugasi ?
- c. Uji sudut ikat dalam setiap karbokation. Bagaimana sudut ikat yang diharapkan pada karbokation (yaitu berdasarkan hibridisasi) ? Adakah terjadi

deviasi dari sudut ikat tersebut dalam setiap karbokation ? Berikan penjelasan yang mungkin untuk terjadinya deviasi tersebut.

- d. Uji muatan pada atom H. Apakah setiap atom H mempunyai muatan tinggi ? Apakah nilai positif dari atom H menunjukkan derajat partisipasi dalam hiperkonjugasi pada ikatan C-H ?

3. Perhatikan data perhitungan kimia komputasi dengan program HyperChem menggunakan metode AM-1 tentang kestabilan termodinamik dari kesetimbangan bentuk keto-enol berikut. Energi yang dimaksud adalah beda energi antara bentuk enol dan keto.

Senyawa	Energi
2,4-pentanadion	-3.36
3-metil-2,4-pentanadion	-3.27
3-etil-2,4-pentanadion	-1.25
3-propil-2,4-pentanadion	-1.32
3-n-butil-2,4-pentanadion	-1.36
3-t-butil-2,4-pentanadion	+12.44
3-fenil-2,4-pentanadion	+17.91

- a. Untuk memprediksi sifat senyawa berdasar perhitungan kimia komputasi selalu didahului dengan proses optimisasi geometri. Mengapa demikian ? Apa yang terjadi selama proses optimisasi geometri ? Kapan optimasi geometri dinyatakan selesai ?
- b. Jika saudara mendapatkan data perhitungan dengan dua metode yang berbeda (AM1 vs PM3) apakah Saudara dapat secara langsung membandingkan energi hasil perhitungan tersebut dan menyimpulkan bahwa yang berharga negatif lebih akurat ? Jelaskan jawaban Saudara.
- c. Pada umumnya bentuk enol dari senyawa diketon lebih stabil daripada bentuk keto. Mengapa demikian ?
- d. Jelaskan kaitan antara ukuran dari substituen pada C-3 senyawa 2,4-pentanadion dengan pergeseran keseimbangan ke arah bentuk keto.

- e. Jelaskan adanya perubahan kestabilan ekstrem yang dapat terjadi jika gugus yang besar (seperti fenil) tersubstitusi pada C-3 untuk bentuk diketo ? Gambarkan struktur senyawa tersebut berdasarkan hasil optimasi.
 - f. Gambarkan bentuk keto dan enol dari senyawa 3-phenyl-2,4-pentanedion berdasarkan hasil optimasi struktur dengan program HyperChem.
4. Hasil perhitungan kimia komputasi untuk senyawa metanol dengan berbagai metode kimia komputasi disajikan dalam tabel berikut:

Metode	Energi total (kkal/mol)	Momen dipol (D)	Panjang C-O (Å)	Panjang O-H (Å)	Sudut COH (°)
MM+	0,060439	1,069	1,4014	0,942114	107,41
AM-1	-1162,89	1,621	1,41046	0,964112	107,161
STO-3G	-71253,20	1,509	1,43299	0,991131	103,855
3-21	-71785,84	2,122	1,44097	0,965795	110,335
6-31G	-72156,16	2,286	1,43061	0,950192	113,404
6-31G*	-72185,83	1,867	1,39966	0,946307	109,446
6-31G**	-72192,91	1,834	1,39859	0,942278	109,65
Eksperimen		1,70			108,50

- a. Jelaskan fakta bahwa metode MM+ tidak mampu menentukan secara tepat momen dipol dari metanol.
- b. Jelaskan apa yang dimaksud dengan notasi himpunan basis yang terdapat pada metode *ab initio* di atas (STO-3G, 3-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31G**)
- c. Pilih himpunan basis mana yang tepat untuk penentuan sifat metanol, jelaskan alasan Saudara.
- d. Apakah Saudara dapat menggunakan parameter energi total (kolom ke-2) untuk menentukan ketepatan metode kimia komputasi dalam penentuan sifat metanol? Jelaskan.
- e. Dengan melihat hasil perhitungan di atas, tentukan metode mana yang paling tepat untuk menentukan sifat dari metanol. Jelaskan jawaban Saudara

BAB VI

METODE KORELASI ELEKTRON

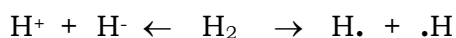
Pada Bab VI akan dibahas secara singkat beberapa metode *Post-SCF* yang dapat menghitung 1-5% bagian energi molekul yang tidak dapat ditentukan hanya dengan metode *ab initio*. Penekanan akan diberikan pada pemaparan beberapa jenis metode korelasi elektron yang sering digunakan dalam pemodelan molekul. Bab ini merupakan kelanjutan dari pembahasan metode kimia komputasi *ab initio*.

Tujuan Instruksional Khusus:

Setelah mengikuti mata kuliah ini, mahasiswa akan dapat membedakan beberapa jenis perhitungan korelasi elektron sebagai koreksi terhadap metode perhitungan SCF.

6.1 PENDAHULUAN

Teori SCF-RHF (SCF dengan dalam sel tertutup) mem-punyai beberapa kekurangan. Ditinjau peristiwa disosiasi molekul H_2 berikut :



'Disosiasi katastrop' terjadi karena atom H terdisosiasi tidak dapat digambarkan dengan orbital terisi dua, sehingga molekul H_2 cenderung terdisosiasi menjadi H^+ dan H^- sehingga atom H digambarkan sebagai orbital terisi dua dari H^- . Masalah ini tidak terjadi jika penghitungan energi menggunakan metode UHF, walaupun metode ini mempunyai kelemahan karena tidak memberikan keadaan spin yang murni.

Keterbatasan lain dari metode HF secara umum berasal dari pendekatan partikel independen sehingga korelasi gerakan elektron diabaikan. Beda antara energi eksak (dinyatakan sebagai Hamiltonian) dan energi HF dinamakan **energi korelasi**.

$$E_{\text{korelasi}} = E_{\text{eksak}} - E_{\text{HF}} < 0$$

Walaupun E_{HF} diperkirakan sebesar 99% dari E_{eksak} , perbedaan energi mungkin penting secara kimia.

Kelemahan metode Hartree-Fock yang utama adalah pengabaian korelasi gerakan elektron. Pengabaian ini mengakibatkan banyak kelemahan dalam deskripsi

struktur elek-tronik. Salah satu akibat yang penting adalah pada peristiwa disosiasi, metode Hartree-Fock sel tertutup sering tidak dapat mendeskripsikan secara tepat ketika inti bergerak ke pemi-sahan tak terhingga.

Sesungguhnya gerakan elektron saling berhubungan dan mereka saling menghindar satu sama lain, lebih daripada yang diperkirakan oleh metode Hartree-Fock, sehingga mem-berikan energi yang lebih rendah. Beda antara energi eksak (dinyatakan sebagai Hamiltonian) dan energi Hartree-Fock dinamakan energi korelasi.

Beberapa pendekatan yang telah dicoba untuk meng-hitung energi korelasi setelah perhitungan Hartree-Fock dise-lesaikan (Post-HF) adalah :

1. Interaksi konfigurasi (*Configuration Interaction, CI*)
2. Teori Perturbasi Møller-Plesset (*Møller-Plesset Perturbation Theory*)
3. Multi-konfigurasi medan keajekan mandiri (*Multi-configura-tion Self Consistent Field, MCSCF* atau *Complete Active Space Self Consistent Field, CASSCF*)
4. *Coupled Cluster*

Dalam seleksi metode untuk studi korelasi, kriteria yang harus dipenuhi adalah :

1. Dapat didefinisikan secara baik dan dapat diaplikasikan pada berbagai penataan inti dan sejumlah elektron
2. Taat ukuran (*size consistent*)
3. Kebutuhan komputasi tidak meningkat secara cepat dengan meningkatnya ukuran molekul
4. Energi elektronik harus variasional

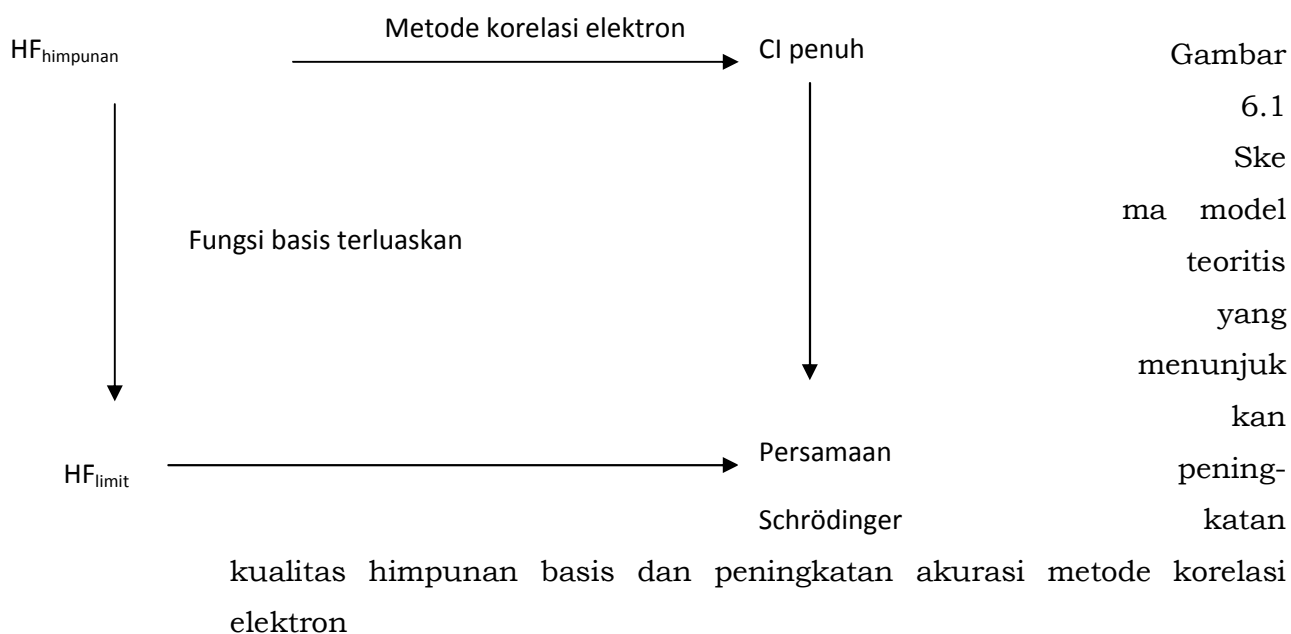
6.2 METODE INTERAKSI KONFIGURASI (CONFIGURA-TION INTER-ACTION, CI)

Konsep dari CI adalah penyusunan kembali determinan Slater yang melibatkan orbital "virtual" tidak terisi dari perhitungan Hartree-Fock. Fungsi gelombang total ditulis sebagai :

$$\Psi_{CI} = a_0\Phi_{SCF} + \sum_S a_S\Phi_S + \sum_D a_D\Phi_D + \sum_T a_T\Phi_T \dots = \sum_i a_i\Phi_i$$

Φ_{SCF} , Φ_s , Φ_D , Φ_T masing-masing merupakan determinan HF, determinan tereksitasi tunggal (*singlet*), tereksitasi ganda (*doublet*), tereksitasi *triplet*, dan a_0 , a_s , a_D , a_T merupakan koefisien dari masing-masing determinan tersebut.

Pada prinsipnya, energi korelasi eksak dapat diperoleh dari perhitungan CI penuh (*full CI*) dengan mengeksitasi-kan semua orbital "virtual" dalam perhitungan energi. Kelemahan metode ini adalah tidak memungkinkan melakukan perhitungan CI penuh untuk sistem yang besar, mungkin hanya dapat dilakukan pada sistem kecil yang berisi beberapa atom. Metode ini akan menjadi semakin rumit dengan semakin besarnya himpunan basis yang digunakan. Dengan demikian secara teoritis penyelesaian persamaan Schrödinger eksak tidak dapat ditemukan.



Walaupun untuk sistem yang kecil, jumlah konfigurasi tereksitasi cukup besar. Cara terpopuler untuk memangkas ekspansi CI adalah dengan hanya melibatkan satu kali konfigurasi tereksitasi (*Configuration Interaction, Single, CIS*), atau dua kali konfigurasi tereksitasi (*Configuration Interaction, Doubles, CID*), atau gabungan keduanya (*Configuration Interaction, Singles and Doubles, CISD*).

Secara umum, CI bukanlah merupakan metode praktis dalam perhitungan energi korelasi karena CI penuh tidaklah mungkin, konvergensi ekspansi CI sangat lambat dan transformasi integral memakan waktu. Penyebab yang lain adalah CI bersifat tidak taat-ukuran, artinya perhitungan dua spesies yang terpisah dalam jarak yang besar tidak memberikan energi yang sama sebagai jumlah dari perhitungan

energi spesies yang terpisah. Hal ini disebabkan karena perbedaan pemilihan konfigurasi eksitasi dari dua macam perhitungan tersebut. Keunggulan metode CI adalah sifatnya yang variasional, sehingga energi terhitung selalu lebih besar daripada energi eksak. Teori HF menyatakan fungsi gelombang sebagai determinan tunggal dari Slater. Konsep dari CI adalah penyusunan kembali determinan Slater yang melibatkan orbital “*virtual*” tidak terisi dari perhitungan HF. Fungsi gelombang total ditulis sebagai :

$$\Psi = \phi_{HF} + \sum_{ij^*} C_{ii}^S \phi_i^{j^*} + \sum_{ijk^*l^*} C_{ijk^*l^*}^D \phi_{ij}^{k^*l^*} + \dots$$

Energi dihitung sebagai nilai harapan dari Hamiltonian untuk CISD sebagai berikut :

$$E = \frac{\langle \Psi | H | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = E_{HF} + \sum_{i < j} \sum_{k^* < l^*} C_{ijk^*l^*}^D [(ij | k^* l^*) - (ik^* | jl^*)]$$

Untuk menghitungnya, diperlukan integral elektron ganda untuk seluruh orbital molekul. Penghitungan ini memerlukan waktu sangat banyak walaupun integral untuk seluruh orbital atom tersedia.

$$(ij | kl) = \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} C_{i\mu} C_{j\nu} C_{k\lambda} C_{l\sigma} (\mu\nu | \lambda\sigma)$$

Walaupun CI tidak terrekomenasi sebagai metode yang diterapkan pada keadaan dasar, namun CIS dapat membantu dalam penghitungan energi potensial permukaan bagi sistem dalam keadaan tereksitasi.

6.3 TEORI PERTURBASI MØLLER-PLESSET

Ide dasar dari metode perturbasi adalah perbedaan antara hamiltonian referensi dan hamiltonian eksak dapat dipandang sebagai perturbasi.

$$H = H_0 + \lambda H'$$

H adalah operator Hamiltonian eksak, H_0 adalah operator Hamiltonian order nol (Hamiltonian referensi), H' adalah operator Hamiltonian perturbasi, dan λ adalah parameter yang menunjukkan besarnya perturbasi.

Untuk mengaplikasikan teori perturbasi, maka hamiltonian yang tidak mengalami perturbasi harus dipilih. Pemilihan yang paling umum adalah

menjadikannya sebagai penjumlahan dari operator-operator Fock. Metode ini disebut metode Møller-Plesset.

Eigenfungsi dari operator Hamiltonian eksak adalah Ψ_i , yang bersesuaian dengan energi E_i . Eigenfungsi dari Hamiltonian order nol ditulis sebagai $\Psi_i^{(0)}$ dengan energi $E_i^{(0)}$. Fungsi gelombang keadaan dasar adalah $\Psi_0^{(0)}$ dan energi keadaan dasar adalah $E_0^{(0)}$.

$$\Psi_i = \Psi_i^{(0)} + \lambda \Psi_i^{(1)} + \lambda^2 \Psi_i^{(2)} + \dots = \sum_{n=0} \lambda^n \Psi_i^{(n)}$$

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots = \sum_{n=0} \lambda^n E_i^{(n)}$$

$E_i^{(1)}$ adalah koreksi energi order pertama, $E_i^{(2)}$ adalah koreksi energi order kedua, dan seterusnya.

Metode yang paling populer adalah koreksi pada tingkat yang paling rendah yaitu MP2.

$$E_{kor}^{MP2} = \sum_{ijk^*l^*} \frac{2(ik^*|jl^*) - (il^*|jk^*)}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_{k^*} - \epsilon_{l^*}} (ik^*|jl^*)$$

Dalam prakteknya keunggulan dari metode MP2 adalah cepat (secepat perhitungan SCF) dan bersifat taat-ukuran. Kelemahan adalah tidak bersifat variasional sehingga estimasi energi korelasi bisa terlalu besar. Metode MP2 harus diterapkan dengan menggunakan himpunan basis yang cukup memadai/besar (6-31G* atau lebih besar). Tingkat yang lebih besar dan kompleks dari MPn adalah MP3 dan MP4 yang memerlukan waktu penghitungan yang semakin besar. Sebagai contoh, pentana (C_5H_{12}) dengan himpunan basis 6-31G(d) (99 fungsi basis) memerlukan waktu 4 kali lipat dari waktu penghitungan SCF dan 90 kali lebih lambat untuk perhitungan pada level MP4.

6.4 MCSCF DAN CASSCF

Multi Configuration SCF (MCSCF) dan *Complete Active Site SCF* (CASSCF) adalah metode yang perhitungan orbital HF teroptimasi dilakukan secara simultan dengan prosedur CI. Hal ini berguna dalam mempelajari permasalahan yang tidak dapat diselesaikan hanya dengan SCF, misalnya pada sistem dalam keadaan tereksitasi, atau untuk menghasilkan eigenvalue awal yang akan digunakan dalam perhitungan CI selanjutnya.

$$\Psi_{MCSCF} = \sum_{i=1}^n C_{\lambda} | \phi_{k1} \phi_{k2} \phi_{k3} \dots \phi_{kn} |$$

Metode MCSCF memerlukan kehati-hatian dalam menentukan himpunan basis dan secara khusus dalam menentukan ruang aktifnya, dan pada umumnya metode ini tidak digunakan dalam penghitungan energi secara rutin. Berbeda dengan HF, MPn dan CI, MCSCF tidak memerlukan “kimia model” karena setiap masalah memerlukan pilihan strategi yang berbeda.

Metode MCSCF sangat bermanfaat untuk mempelajari proses yang melibatkan peralihan permukaan energi potensial seperti yang terjadi pada reaksi fotokimia. Kombinasi MP2 dengan MCSCF sekarang dikembangkan secara intensif oleh Ross, dan kelihatannya akan merupakan metode yang berhasil dalam penyelesaian sistem dalam keadaan ter-eksitasi.

Perlu dicatat bahwa perkembangan metode khusus yang dikenal dengan teori fungsional kerapatan (*density functional theory, DFT*) sangat pesat. Dalam DFT integral elektron ganda dihitung tidak menggunakan metode konvensional. Metode ini juga menjanjikan dari segi kecepatan proses, sehingga nampaknya metode ini akan memberikan sumbangan yang besar di kemudian hari terutama jika kita berhadapan dengan sistem yang besar.

6.5 TEKNIK PEMODELAN SISTEM KOMPLEKS

Dunia nyata sangatlah kompleks, sehingga penjelasan yang lengkap tentu saja juga sangat rumit. Hanya permasalahan yang dapat disederhanakan kompleksitasnya saja yang dapat dianalisis secara detil dengan sebuah pendekatan yang melibatkan beberapa pendekatan. Reaksi kimia di laboratorium melibatkan 10^{20} molekul yang dikelilingi oleh 10^{24} molekul pelarut, berinteraksi dengan permukaan gelas dan berinteraksi dengan gas-gas yang ada di atmosfer. Keseluruhan sistem dikenai oleh foton cahaya dengan berbagai macam frekuensi yang berbeda dan medan magnet dari tanah, dan kemungkinan juga dipengaruhi oleh temperatur dari pemanas. Dinamika semua partikel (inti dan elektron) ditentukan oleh mekanika kuantum relativistik, dan interaksi antara partikel dibangun oleh elektrodinamika kuantum. Secara prinsip, gaya gravitasi dan gaya yang kuat dari inti seharusnya juga dipertimbangkan. Untuk reaksi kimia dalam sistem biologi, jumlah komponen kimia yang berbeda akan sangat berbeda,

melibatkan ion yang berbeda dan menyusun sistem molekul yang berada diantara keadaan larutan dan padatan.

Kecuali beberapa bidang yang agak ekstrem seperti kombinasi relativitas umum dengan mekanika kuantum, kita percaya bahwa semua fisika dasar telah diketahui. Problem yang masih selalu ada adalah dalam dunia nyata mengandung begitu banyak komponen yang berbeda berinteraksi dengan potensial yang berbeda yang tidak mungkin dijelaskan secara detail.

Untuk dapat menjelaskan permasalahan yang menjadi perhatian kita, kuncinya adalah mengetahui apa yang harus diabaikan atau pendekatan mana yang harus dilakukan untuk menjawab pertanyaan spesifik suatu sistem yang kita definisikan. Untuk permasalahan kimia hanya gaya elek-trostatik yang perlu diperhatikan, interaksi gravitasi dengan faktor 10^{39} lebih lemah dapat diabaikan. Hal yang mirip, gaya inti yang kuat adalah sangatlah pendek sehingga tidak mempunyai pengaruh pada fenomena kimia.

Pendekatan lain yang banyak digunakan dalam kimia komputasi sangatlah berbeda, dan mempengaruhi akurasi dari hasil perhitungan. Beberapa contoh adalah :

1. Mengabaikan pengaruh relativistik, dengan menggunakan persamaan Schrödinger diluar persamaan Dirac. Hal ini dapat diterima untuk unsur-unsur bagian atas dalam tabel periodik, tetapi tidak berlaku pada unsur dengan massa atom yang besar. Untuk beberapa fenomena, seperti kopling spin-orbit, tidak ada penjelasan dari teori klasik yang dapat menggantikan andil pengaruh relativistik.
2. Mekanika kuantum menggantikan mekanika klasik baik sebagian atau keseluruhan. Untuk elektron, pendekatan seperti ini akan sangat berpengaruh terhadap hasil, sementara untuk inti atom efek kuantum cukup kecil sehingga dalam kebanyakan kasus mereka dapat diabaikan.
3. Asumsi pemisahan gerakan inti dan elektronik (pendekatan Born-Oppenheimer). Dalam kebanyakan kasus ini merupakan pendekatan yang cukup baik, sehingga hanya sedikit teknik umum di luar pendekatan Born-Oppenheimer.
4. Pendekatan interaksi intermolekular hanya dengan pengaruh badan-dua (potensial pasangan) misalnya gaya elektrostatik hanya dihitung antara pasangan muatan atom yang tepat dalam teknik medan gaya. Interaksi diskrit antara dua

molekul dapat dihitung hanya secara rerata, dengan menggunakan dinamik Langevis di luar dinamika molekular.

5. Temperatur tertentu dapat direduksi ke nol Kelvin dengan cara struktur statis untuk menggambarkan molekul, dari-pada menggambarkan molekul dalam susunan molekul dalam distribusi dari keadaan (translasional, rotasional dan vibrasional) berkaitan dengan temperatur makros-kopik.
6. Pendekatan fungsi gelombang banyak-elektron dengan sejumlah tertentu dari determinat Slater misalnya fungsi gelombang CI, CC atau MBPT dengan memasukkan hanya beberapa tipe eksitasi.
7. Pendekatan fungsi gelombang satu-elektron dengan ekspansi sejumlah tertentu himpunan basis.
8. Membuat pendekatan dalam mendiskripsikan Hamiltonian suatu sistem misalnya dengan metode struktur elektronik semiempiris.

Kebanyakan dari pendekatan ini pada dasarnya adalah mutlak untuk perhitungan komputasi, banyak pendekatan yang dihasilkan di luar metode ini tetapai pada umumnya memerlukan kemampuan komputer yang lebih tinggi. Kuncinya adalah untuk dapat mengevaluasi tingkat teori apa yang diperlukan untuk mendekatkan hasil yang cukup akurat untuk meningkatkan informasi yang berguna dalam penje-lasan suatu masalah.

RANGKUMAN KONSEP

Metode korelasi elektron memberikan arti sebagai koreksi terhadap perhitungan *ab initio*, karena itu sering dinamakan dengan metode *post-SCF*. Pemilihan metode korelasi elektron sangat bergantung pada masalah kimia yang akan dikaji. Jika pengaruh korelasi elektron diperkirakan kecil, maka dapat dilakukan perhitungan dengan metode *ab initio* untuk UHF (sel terbuka) saja, karena akan memberikan waktu perhi-tungan yang kecil dengan keakuratan yang tidak berbeda secara signifikan dengan hasil perhitungan korelasi elektron.

SOAL LATIHAN

1. Jelaskan pengertian *unrestricted* Hartree-Fock (UHF) dan *restricted* Hartree-Fock (RHF) dalam penentuan energi suatu molekul. Jelaskan perbedaan ini dalam rumusan matematika.

2. Apa yang dimaksud dengan *spin multiplicity* yang selalu dijadikan salah satu parameter dalam memasukkan spesi-fikasi molekul dalam suatu program. Tuliskan rumusan-nya. Tentukan spin multiplicity untuk spesies Co^{2+} , H_2O , CH_3COOH dan kompleks $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$.
3. Efek korelasi elektron sangat penting dimasukkan dalam perhitungan ketika kita berhadapan dngan senyawa yang mengandung elektron delokal. Jelaskan masalah ini dengan melihat kajian peneliti yang telah dituliskan dalam jurnal ilmiah.
4. Berikan suatu contoh pemodelan molekul yang sangat di-pengaruhi oleh pemilihan metode kimia komputasi. Berikan penjelasan terhadap masalah tersebut. Ambil data yang ada pada buku atau jurnal ilmiah, terutama yang melibatkan metode korelasi elektron.

BAB VII

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Bab ini membicarakan salah satu aplikasi kimia komputasi dalam bidang desain senyawa obat yaitu hubungan kuantitatif antara struktur dan aktifitas (HKSA) senyawa yang berkasiat obat. Parameter struktur senyawa seperti muatan atom, moden dipol dan kepolaran yang diperoleh dari perhitungan kimia komputasi dapat dijadikan diskriptor teoritis dalam menghasilkan persamaan HKSA. Juga akan dibahas tentang konsep statistik yang mendasari HKSA. Metode kimia komputasi yang dapat digunakan untuk menghasilkan diskriptor teoritik telah dibahas di Bab III, IV, V dan VI.

Tujuan Instruksional Khusus:

Setelah mengikuti matakuliah ini, mahasiswa akan dapat memberikan contoh penggunaan pemodelan molekul dalam menentukan hubungan struktur dan aktifitas obat dengan sifat suatu senyawa

7.1 PENDAHULUAN

Desain obat merupakan proses iteratif yang dimulai dengan senyawa yang menunjukkan sifat aktif biologis yang penting dan diakhiri dengan mengoptimasi baik profil aktivitas molekul maupun sintesis kimianya. Proses ini dapat berjalan jika kimiawan menghipotesiskan suatu kaitan antara struktur kimia suatu molekul (satu seri molekul) dengan aktivitas biologis. Tanpa pengetahuan yang rinci tentang proses biokimia yang bertanggungjawab terhadap aktivitas, hipotesis yang umum akan diambil atas dasar kemiripan struktur dan perbedaan molekul aktif dan tak aktif. Senyawa dipilih untuk sintesis yang melibatkan keberadaan gugus fungsi atau gambaran yang dapat dipercaya dari struktur molekul yang bertanggungjawab terhadap aktivitas.

Kebolehjadian kombinatorial dari strategi ini akan sangat besar walaupun hanya berhadapan dengan sistem yang sederhana sekalipun. Sebagai contoh sejumlah senyawa diperlukan dalam sintesis untuk mensubstitusi 10 substituen pada 4 posisi dari sistem cincin benzena disubstitusi yaitu memerlukan 10.000. Alternatif yang dapat ditempuh adalah bekerja secara intensif pada optimasi senyawa dalam molekul diskriptor yang dapat diprediksi sifatnya secara mudah. QSAR dapat digunakan sebagai perangkat untuk membantu menunjukkan sintesis kimia untuk senyawa yang berdaya guna.

7.2 KONSEP STATISTIK

Kimia komputasi menjelaskan struktur molekul sebagai model numerik dan mensimulasi perilaku molekul dengan persamaan kuantum atau fisika klasik. Program yang tersedia memungkinkan kimiawan untuk dengan mudah menghasilkan dan menyatakan data molekul termasuk geometri, energi dan sifat asosiasi seperti pada tinjauan elektronik, spektros-kopi atau *bulk*.

Paradigma umum untuk menyatakan dan mengolah data ini adalah membuat tabel dan menyatakan suatu senyawa pada setiap baris sesuai dengan sifat molekul (diskriptor) yang didefinisikan pada kolom yang berisi jenis senyawa. Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (*Quantitative Structure and Activity Relationships*, QSAR) bermaksud mencari hubungan yang konsisten antara variasi dalam harga suatu besaran sifat molekul dan aktivitas biologis untuk satu seri senyawa sedemikian hingga “aturan” dapat digunakan untuk mengevaluasi suatu bahan baru yang mirip dengan satu seri molekul yang dimodelkan.

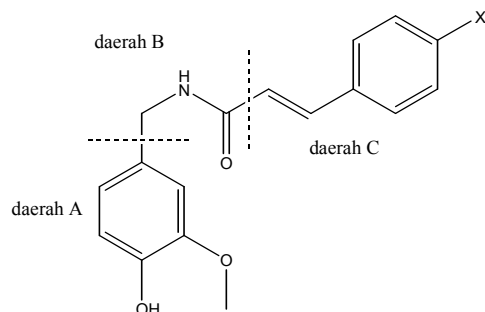
Secara umum QSAR menyatakan bentuk persamaan linear sebagai berikut:

$$\text{Aktivitas biologi} = \text{tetapan} + (C_1.P_1) + (C_2.P_2) + (C_3.P_3) + \dots$$

P_i adalah parameter yang dihitung untuk setiap molekul dalam C_i merupakan koefisien yang dihitung dengan variasi fitting dalam parameter dan aktivitas biologis. Karena hubungan ini secara umum dicari melalui penerapan teknik statistik, maka diperlukan pengetahuan yang cukup tentang statistika kimia untuk memahami QSAR.

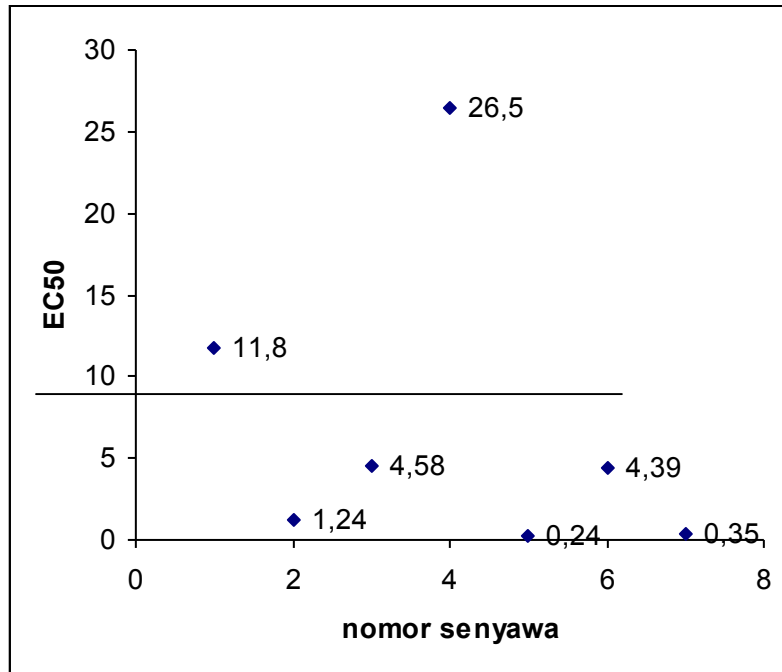
Untuk memberikan gambaran tentang penggunaan QSAR dalam industri obat, diberikan contoh penelitian yang dilakukan oleh The Sandoz Institute for Medical Research dalam rangka menghasilkan obat analgetik. Dalam penelitian tersebut, vanililamida dan vanililtiourea yang berkaitan dengan capsaicin dibuat dan aktivitasnya ditest secara *in vitro* dengan mengukur influx $^{45}\text{Ca}^{2+}$ ke dalam *dorsal root ganglia neurons*. Data dinyatakan dalam EC_{50} (μM) dan disajikan pada tabel 7.1 (senyawa 6f merupakan senyawa yang paling aktif dari seri molekul tersebut).

Tabel 7.1 Data aktivitas analog Kapsaisin



Nomor Senyawa	Nama Senyawa	X	EC ₅₀ (μM)
1	6a	H	11,80±1,9
2	6b	Cl	1,24±0,11
3	6d	NO ₂	4,58±0,29
4	6e	CN	26,50±5,87
5	6f	C ₆ H ₅	0,24±0,30
6	6g	N(CH ₃) ₂	4,39±0,67
7	6h	I	0,35±0,05
8	6i	NHCHO	? ± ?

Tanpa adanya tambahan informasi, hanya ada satu jalan untuk menurunkan “dugaan” terbaik untuk aktivitas dari 6i yaitu menghitung rerata harga untuk senyawa yang ada dalam seri tersebut. Rerata sebesar 7,01 memerlukan “dugaan” untuk harga senyawa 8, tetapi seberapa baik “dugaan” ini ? Secara grafik, data EC₅₀ dari satu seri senyawa tersebut disajikan pada grafik 7.1.



Gambar 7.1 Data aktivitas analog kapsaisin

Standar deviasi data, s , menunjukkan seberapa besar perbedaan harga aktivitas tersebar di sekitar rerata. Harga ini diperlukan sebagai indikator kualitas “dugaan” dengan me-lihat jumlah keberagaman yang terlihat (*variability inherent*) dalam data. Standar deviasi dapat dihitung sebagai berikut :

$$s = \sqrt{\frac{(11,80 - 7,01)^2 + (1,24 - 7,01)^2 + (...)^2}{7 - 1}}$$

$$s = \sqrt{\frac{1744,82}{6}} = 17,05$$

Kita menginginkan untuk memahami faktor yang berpengaruh terhadap aktivitas dalam seri senyawa tersebut dan pema-haman ini digunakan untuk memperkirakan aktivitas senya-wa baru. Untuk mencapai tujuan ini, kita memerlukan :

- Data berkait yang diukur dengan presisi yang cukup bagi semua senyawa dalam satu seri.
- Himpunan parameter yang dengan mudah didapatkan dan mempunyai kaitan dengan afinitas reseptor.
- Metode untuk mendeteksi hubungan antara parameter dan data berkait (QSAR) dan,
- Metode untuk memvalidasi QSAR.

Persamaan QSAR merupakan model linear yang menya-takan kaitan antara variasi aktivitas biologi dengan variasi sifat yang dihitung (atau diukur) untuk suatu seri senyawa tertentu. Untuk metode yang bekerja secara efisien, senyawa dipilih untuk menggambarkan “ruang kimia” (*chemical space*) dari data eksperimen (himpunan ‘*training*’) harus berbeda-beda. Dalam beberapa sintesis, senyawa yang dibuat secara struktural mempunyai kemiripan dengan struktur yang men-jadi acuan. Tidaklah mengejutkan, senyawa tambahan harus dibuat dan diuji untuk mengeluarkan himpunan penguji.

Kualitas setiap QSAR akan sebanding dengan kualitas data yang digunakan untuk penurunan model. Kurva *respons-dose* diharapkan dapat halus (*smooth*) mengandung cukup titik untuk menjamin akurasi. Kenaikan pembacaan data observasi yang diberikan harus mempunyai keterulangan dan mempunyai kesalahan yang kecil, hal ini berkaitan dengan rasio *signal-to-noise*. Variasi pembacaan diperoleh dengan pengulangan senyawa penguji yang sama haruslah lebih kecil daripada seluruh variasi dari seri senyawa. Dalam kasus dimana data terkoleksi dari eksperimen biologis tidak mengikuti aturan ini, metode lain untuk analisis data harus dapat menjadi perangkat, karena model QSAR diturunkan dari data yang dipertanyakan kebenarannya.

Jika data biologi telah dikumpulkan, sering didapatkan fakta bahwa data tersebut dinyatakan dalam suatu besaran yang tidak dapat digunakan dalam analisis QSAR. Karena QSAR berdasar pada hubungan energi bebas dengan tetapan keseimbangan, maka data untuk mempelajari QSAR harus dinyatakan dalam besaran perubahan energi bebas yang terjadi dalam proses respon biologi. Jika pengujian potensi suatu obat (dosis diperlukan untuk menghasilkan pengaruh biologi),

perubahan energi bebas dapat dihitung proporsional dengan kebalikan logaritmik dari konsentrasi senyawa.

$$\Delta G_0 = -2,3RT \log K = \log \frac{1}{[S]}$$

Karena data biologis pada umumnya diperoleh dengan “*skewed*” (menusuk), perlakuan logaritma mengubah data pada mendekati distribusi normal. Jadi jika pengukuran respon pada kondisi keseimbangan, transformasi yang sering dilakukan adalah menyatakan harga konsentrasi (seperti IC₅₀, LD₅₀, EC₅₀) sebagai log [C] atau log 1/[C]. Data transformasi untuk kapsaisin ditunjukkan pada tabel 7.2.

Tabel 7.2 Data tertransformasi analog kapsaisin

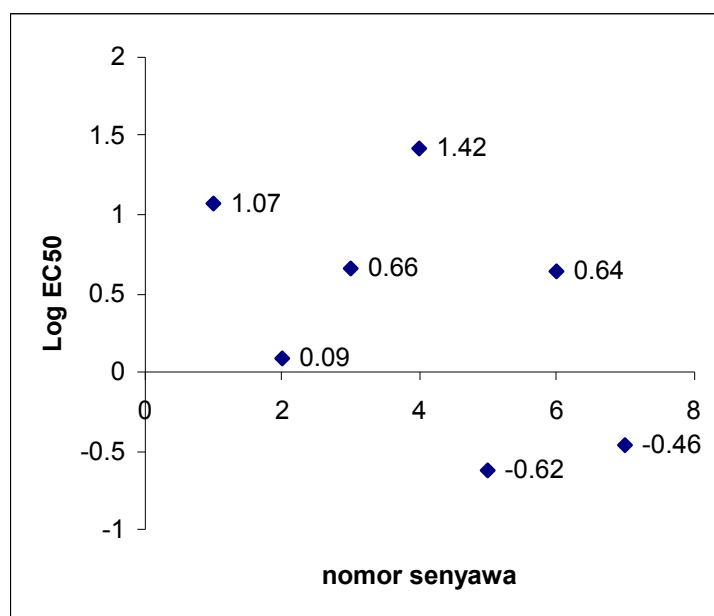
Nomor Senyawa	Nama Senyawa	X	EC ₅₀ (μM)	Log EC ₅₀	Log 1/EC ₅₀
1	6a	H	11,80±1,9	1,05	-1,05
2	6b	Cl	1,24±0,11	0,09	-0,09
3	6d	NO ₂	4,58±0,29	0,66	-0,66
4	6e	CN	26,50±5,87	1,42	-1,42
5	6f	C ₆ H ₅	0,24±0,30	-0,62	0,62
6	6g	N(CH ₃) ₂	4,39±0,67	0,64	-0,64
7	6h	I	0,35±0,05	-0,46	0,46
8	6i	NHCHO	? ± ?	?	?

Pengaruh transformasi ini pada sebaran data relatif terhadap rerata dinyatakan pada Gambar 7.2. Sebagai catatan bahwa titik data yang diproyeksikan ke sumbu Y, menjadikan data lebih terdistribusi secara seragam.

Dengan diberikan data tertransformasi, dugaan terbaik untuk aktivitas senyawa 6i masih sebagai rerata dari himpunan daya (atau 0,40). Seperti sebelumnya, asosiasi kesalahan dengan dugaan ini dihitung sebagai akar kuadrat dari rerata kuadrat deviasi dari harga tengah (mean).

$$s = \sqrt{\frac{(11,80 - 0,40)^2 + (1,24 - 0,40)^2 + (...)^2}{7 - 1}}$$

$$s = \sqrt{\frac{3,4906}{6}} = 0,76$$

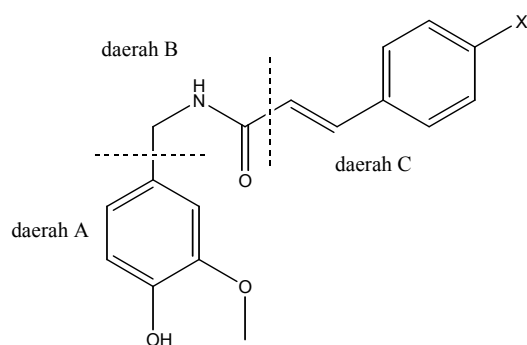


Gambar 7.2 Data tertransformasi analog kapsaisin

Ini merupakan contoh himpunan data yang dimaksudkan untuk pendekatan umum, data yang nyata mempunyai lebih banyak senyawa dan deskriptor. Karena tujuan QSAR adalah untuk mendapatkan gambaran hubungan antara aktivitas dan struktur, kita ingin mencari satu atau lebih gambaran struktur yang berhubungan dengan molekul ini dan aktivitas yang terasosiasi. Sebagai tambahan, kita ingin mendapatkan parameter yang bekerja secara konsisten untuk semua senyawa dalam satu seri.

Terdapat beberapa kelas potensial dari parameter yang digunakan dalam mempelajari QSAR. Tetapan substituen dan parameter kimia-fisika yang lain (seperti tetapan sigma dari Hammett) mengukur pengaruh elektronik dari gugus pada molekul. Perhitungan fragmen digunakan untuk menyatakan kehadiran sub struktur yang spesifik. Parameter lain yang dapat dimasukkan antara lain deskriptor topologi dan nilainya ditentukan dengan perhitungan kimia kuantum.

Tabel 7.3 Harga parameter analog kapsaisin



Nomor Senyawa	Nama Senyawa	X	Log EC ₅₀	π	MR
1	6a	H	1,05	0,00	1,03
2	6b	Cl	0,09	0,71	6,03
3	6d	NO ₂	0,66	-0,28	7,36
4	6e	CN	1,42	-0,57	6,33
5	6f	C ₆ H ₅	-0,62	1,96	25,36
6	6g	N(CH ₃) ₂	0,64	0,18	15,55
7	6h	I	-0,46	1,12	13,94
8	6i	NHCHO	?	?	?

Pemilihan parameter merupakan langkah pertama yang penting dalam studi QSAR. Jika asosiasi antara parameter terseleksi dan aktivitas sangat kuat, prediksi

aktivitas menjadi mungkin. Jika hanya berupa asosiasi lemah, harga parameter yang diketahui tidak akan membantu memprediksi aktivitas. Jadi dalam suatu penelitian, parameter harus dipilih yang relevan dengan aktivitas suatu seri molekul yang diselidiki dan parameter tersebut haruslah mempunyai nilai yang di-dapatkan dengan cara yang konsisten.

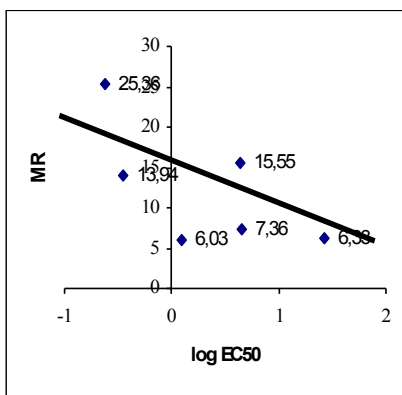
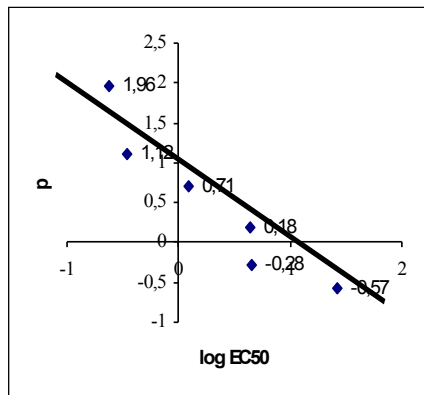
Grup Sandoz membagi analisis analog kapsaisin ke dalam tiga kategori, daerah A yang berisi cincin aromatis, daerah B yang mendefinisikan ikatan amida, dan daerah C yang terisi oleh rantai samping yang hidrofobik. Hipotesis untuk daerah C mengasumsikan bahwa substituen kecil yang hidrofobik menaikkan aktivitas. Dengan memberikan asumsi ini, parameter dipilih yang dapat mendefinisikan sifat ini adalah refraktivitas molar (ukuran) dan π yaitu tetapan substituen hidrofobik. Harga ini dinyatakan pada tabel 7.3.

Data pada tabel 7.3, hubungan antar data dapat dianalisis dengan dua cara : secara grafik dan secara statistik. Pendekatan visual yang paling baik untuk masalah dengan data yang terbatas adalah secara grafik. Dalam kasus ini penggambaran aktivitas vs baik dengan refraktivitas maupun hidrofobisitas memberikan beberapa pengetahuan ke dalam hubungan antara parameter dengan aktivitas.

Apakah grafik memberikan pengetahuan ke dalam akti-fitas senyawa *6i* ? Apakah harga yang diketahui baik untuk hidrofobisitas atau parameter refraktivitas molar dari senyawa ini memberikan estimasi yang baik untuk aktivitas ?

Karena ini merupakan contoh sederhana yang hanya dua harga yang diuji, jawaban atas pertanyaan adalah ya secara kualitas. Namun demikian untuk kasus yang lebih kompleks, yaitu ketika banyak parameter berhubungan dengan aktivitas, statistik digunakan untuk menurunkan persamaan yang menghubungkan aktivitas dengan kumpulan parameter. Persamaan linear yang didefinisikan dari kumpulan data ini adalah :

$$\text{Log EC}_{50} = 0,794 - 0,817 \pi$$



Gambar 7.3 Harga parameter analog kapsaisin

Seberapa besar tingkat kepercayaan yang diberikan kepada model yang kita tentukan ? Langkah pertama untuk menjawab pertanyaan ini adalah menentukan seberapa baik persamaan ini memprediksi aktivitas untuk senyawa yang telah diketahui dalam seri senyawa ini. Persamaan di atas mengestimasi harga rerata untuk EC_{50} berdasarkan pada harga π , karena mudah divariasi, tidaklah merupakan kejutan bahwa harga individual akan berbeda dari estimasi regresi. Perbedaan antara harga terevaluasi dengan harga sebenarnya (diukur) untuk setiap senyawa diistilahkan sebagai residu dari suatu model. Harga terhitung untuk keasaman dan residu mereka (atau kesalahan dari estimasi untuk harga individual) ditunjukkan pada tabel 7.4.

Residu merupakan salah satu cara untuk menghitung kesalahan dalam estimasi harga individu dengan persamaan regresi untuk kumpulan data tersebut. Standar kesalahan untuk residu dihitung dengan menerapkan akar-harga tengah kuadrat dari residu (dalam perhitungan, denominator menunjukkan pengurangan dengan dua untuk mencerminkan estimasi dari dua parameter).

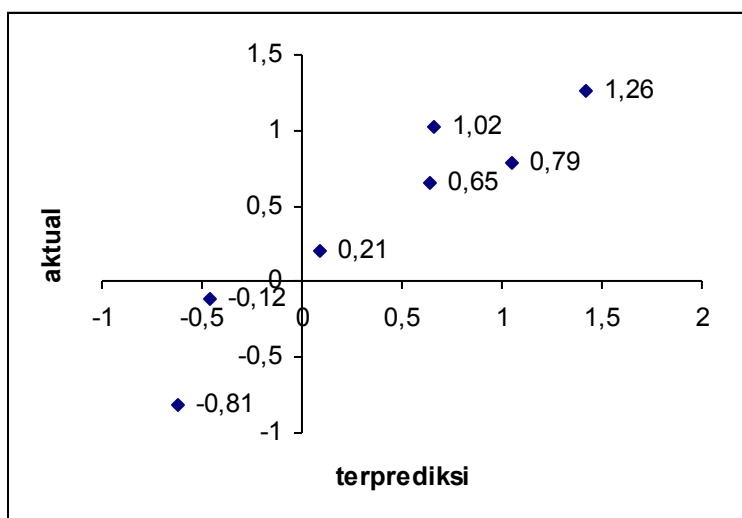
$$s = \sqrt{\frac{(0,28)^2 + (-0,12)^2 + (-0,36)^2 + \dots + (-0,34)^2}{7 - 2}} = 0,28$$

Tabel 7.4 Harga terhitung dari analog kapsaisin

Nomor	Nama	X	Log	π	Log EC_{50}	residu
Senyawa	Senyawa		EC_{50}		terhitung	

1	6a	H	1,05	0,00	0,79	0,28
2	6b	Cl	0,09	0,71	0,21	-0,12
3	6d	NO ₂	0,66	-0,28	1,02	-0,36
4	6e	CN	1,42	-0,57	1,26	0,16
5	6f	C ₆ H ₅	-0,62	1,96	-0,81	0,19
6	6g	N(CH ₃) ₂	0,64	0,18	0,65	-0,01
7	6h	I	-0,46	1,12	-0,12	-0,34
8	6i	NHCHO	?	-0.98	1,60	?

Dalam rangka meningkatkan kualitas model, standar deviasi dari residu dihitung dari model harus lebih kecil daripada standar deviasi data aslinya. Standar kesalahan harga tengah telah sebelumnya dihitung sebesar 0,76 sedangkan standar kesalahan dari model QSAR adalah 0,28. Jelaslah bahwa penggunaan regresi linear telah meningkatkan akurasi analisis. Gambar harga terukur vs terhitung ditunjukkan pada gambar 7.4 dengan garis berslope 45°.



Gambar 7.4 Harga EC₅₀ aktual vs terprediksi dari analog kapsaisin

Variasi data dikuantifikasi dengan koefisien korelasi, r , yang mengukur seberapa dekat data terobservasi bersesuaian dengan garis regresi hasil fitting. Kesalahan dalam model atau dalam data akan menghasilkan fitting yang jelek. Indikator ini dari fitting pada garis regresi dapat dihitung sebagai berikut :

$$r^2 = \frac{\text{jumlah kuadrat deviasi dari garis regresi}}{\text{jumlah kuadrat deviasi dari harga tengah}}$$

$$r^2 = \frac{\text{regresi Varian}}{\text{original varian}}$$

Perhitungan dapat dinyatakan sebagai berikut:

Varian di sekitar

$$r^2 = 3,09/3,49 = 0,89$$

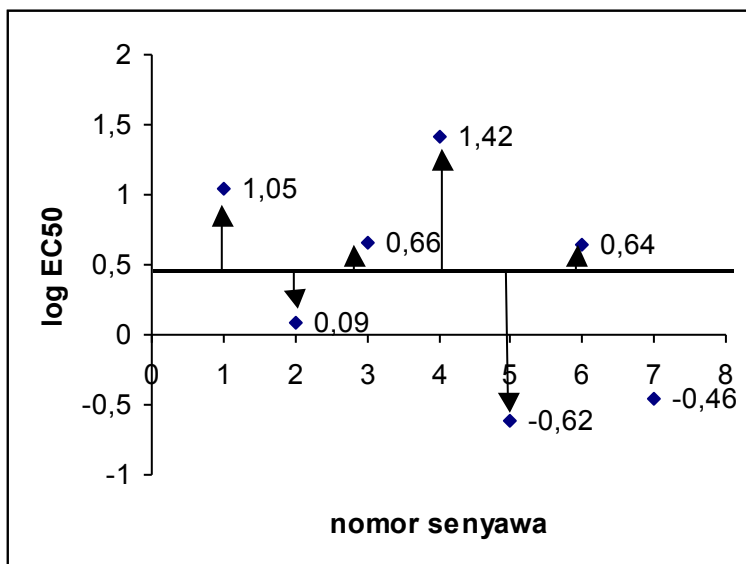
Harga kebolehjadian dapat dilaporkan untuk r^2 yang mempunyai harga antara 0 dan 1. $r^2 = 0$ berarti bahwa tidak ada hubungan antara aktivitas dan parameter yang dipilih dalam studi ini. $r^2 = 1$ berarti mempunyai hubungan yang sangat erat. Interpretasi harga r^2 untuk analog kapsaisin adalah 89% dari variasi dalam harga log EC_{50} dijelaskan dengan variasi dalam harga π , parameter hidrofobisitas.

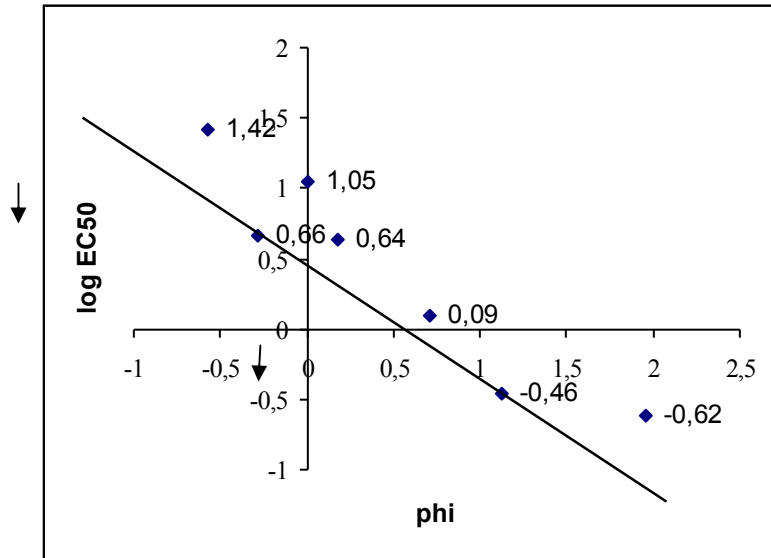
Harga tinggi untuk r^2 menunjukkan bahwa hubungan antar variabel sangat dekat. Jika banyak variabel penjelasan yang digunakan untuk persamaan regresi, sangat mungkin untuk mendapatkan hasil fitting yang baik terhadap data karena adanya fleksibilitas proses fitting –garis akan cocok secara baik dengan dua titik-kurva kuadratik akan meng-hasilkan kecocokan tiga kali lipat dan regresi linear berganda akan cocok dengan data observasi jika terdapat cukup variabel eksplanatori. Dengan diberikan asumsi bahwa data mengikuti distribusi Gaussian, besaran statistik F memperki-rakan/menaksir signifikansi secara statistik dari persamaan regresi.

Harga F dihitung dari r^2 dan jumlah titik data (atau derajat kebebasan) dalam kumpulan data. Ratio F untuk analog kapsaisin dihitung sebagai:

$$F_{1,n} = (n-2) \frac{r^2}{1-r^2} = (7-2) \frac{0,89}{1-0,89} = 40,46$$

Harga ini seringkali muncul sebagai standar keluaran dari program statistik atau dapat diperiksa dalam tabel statistik untuk menentukan signifikansi persamaan regresi. Dalam hal ini, kebolehjadian bahwa tidak ada hubungan antara aktivitas dengan harga π adalah kurang ari 1% ($p=0,01$).





Gambar 7.5 Harga deviasi r^2 analog kapsaisin

Kita mendapatkan bahwa harga hidrofobisitas berhubungan erat dengan aktivitas biologis. Apakah penambahan parameter ukuran akan meningkatkan model kita ? Untuk menganalisis hubungan yang kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa variabel (atau sifat), akan menguntungkan untuk menaksir kontribusi setiap variabel. π dan MR muncul sebagai sesuatu yang berhubungan dalam kumpulan data ini sehingga derajat dalam memfitting dapat berpengaruh pada seberapa banyak variabel kedua membantu variabel yang pertama. Regresi linear berganda digunakan untuk menentukan derajat kepentingan relatif dari beberapa variabel pada fitting total dari data.

Regresi linear berganda dapat memaksimalkan fitting data menjadi persamaan regresi (dengan cara meminimalkan kuadrat deviasi dari persamaan regresi) untuk aktivitas bio-logis (memaksimal harga r^2) dengan mengatur setiap parameter yang tersedia ke atas atau ke bawah. Program regresi sering mendekati cara ini dalam beberapa langkah yaitu dengan persamaan regresi berurutan (*successive*) yang akan diturunkan dengan mengupayakan parameter ditambah atau dihilang sampai r^2 dan harga s mencapai harga optimal. Besarnya koefisien yang diturunkan dengan cara ini menunjukkan kontribusi relatif dari parameter terasosiasi pada aktivitas biologis.

Terdapat dua hal penting dalam menerapkan regresi linear berganda. Pertama adalah berpangkal pada fakta bahwa memberikan parameter yang cukup pada setiap data dapat difitting ke dalam garis regresi. Konsekuensi dari hal ini adalah secara umum analisis regresi memerlukan jumlah senyawa yang secara signifikan lebih

besar daripada para-meter. Aturan yang sering digunakan adalah tiga sampai enam kali jumlah paramater yang dipertimbangkan. Kesu-litannya adalah analisis regresi akan sangat efektif untuk interpolasi dan ekstrapolasi yang lebih berguna dalam sintesis (yaitu daerah eksperimen dinyatakan oleh analisis regresi yang telah dijelaskan, tetapi proyeksi ke senyawa baru daerah yang tidak dianalisis akan menjadi permasalahan tersendiri).

Menggunakan regresi berganda untuk analog kapsaisin dapat diturunkan persamaan yang berhubungan dengan hidrofobisitas dan refraktivitas molar terhadap aktivitas biologis.

$$\text{Log EC}_{50} = 0,762 - (0,819) \pi + (0,011)\text{MR}$$

$$S = 0,313 \text{ dan } r^2 = 0,888$$

Untuk menentukan pentingnya suku regresi, tiga hal perlu dipertimbangkan :

- Signifikan secara statistik dari koefisien regresi
- Besarnya pengaruh khas $b_i x_i$ (dalam hal ini, $0,011 \times 25,36$)
- Setiap korelasi silang dengan beberapa suku yang lain.

Jika lebih banyak suku ditambahkan dalam persamaan regresi berganda, r^2 selalu menjadi lebih besar.

Hasil dari analisis ini menunjukkan bahwa dengan seri ini, kesesakan bulk tidaklah merupakan faktor penting dalam aktivitas. Pengaruh tetapan hidrofobisitas mengkonfirmasi keberadaan dari sisi terikat hidrofobik. Dengan diberikan jumlah terbatas dari substituen dalam analisis ini, bukanlah berarti bahwa lebih banyak yang dapat dipelajari dari analisis selanjutnya.

7.3 PENDEKATAN UNTUK MEMBUAT QSAR

Obat menunjukkan pengaruh biologi mereka dengan partisipasi serangkaian kejadian termasuk transportasi, ikatan dengan reseptor dan metabolisme pada spesies tak aktif. Akibat dari fakta bahwa mekanisme interaksi antara molekul dan reseptor tidak diketahui dalam beberapa kasus (tidak ada struktur kristal terikat), maka dilakukan langkah deduksi untuk membuat kesimpulan dari sifat-sifat yang dapat secara mudah diperoleh (sifat molekul dan deskriptor) untuk menjelaskan sifat interaksi untuk senyawa yang diketahui. Jika satu hubungan didapatkan mekanismenya, maka model mekanisme ini digunakan sebagai bantuan memprediksi perilaku molekul yang belum diketahui.

Pendekatan pertama untuk membuat hubungan kuantitatif yang dapat menggambarkan aktivitas sebagai fungsi struktur kimia terdapat pada prinsip termodinamika. Suku energi bebas, ΔE , ΔH dan ΔS dinyatakan dengan satu seri parameter yang dapat diturunkan dari molekul yang di-analisis.

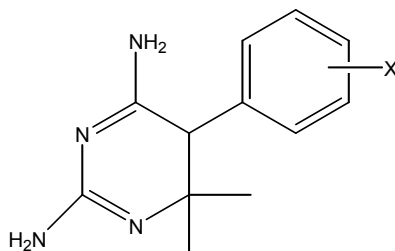
Pengaruh elektronik seperti kecenderungan untuk memberi dan menarik elektron, perubahan atom parsial dan kerapatan medan elektrostatik, telah didefinisikan dengan tetapan Hammett berupa tetapan σ , parameter resonansi (harga R), parameter induksi (harga F) dan harga substituen Taft (ρ^* , σ^* , E_s). Pengaruh sterik seperti volume molar dan luas permukaan dinyatakan dalam harga refraktivitas molar (*Molar Refractivity*, MR) dan parameter sterik Taft. Pengaruh entalpi dihitung dengan menggunakan koefisien partisi ($\log P$) atau parameter hidrofobik, π , yang diturunkan dari koefisien partisi. Sebagai tambahan, penandaan indeks struktur yang digunakan untuk menunjukkan gugus fungsi yang spesifik pada posisi dalam molekul. Persamaan linear yang menggambarkan hubungan antara aktivitas dan kumpulan parameter telah dinyatakan dengan persamaan Hansch.

$$\log 1/[C] = A (\log P) - B (\log P)^2 + c (E_s) + D (\rho \sigma) + E + \dots$$

Analisis regresi linear berganda telah banyak digunakan dalam menurunkan koefisien. Secara umum, Hansch mempelajari senyawa yang sudah mempunyai kerangka/ *template* (misalnya senyawa aromatis) dengan variasi struktur terbatas pada perubahan gugus fungsional pada sisi yang spesifik.

Hansch menggunakan pendekatan ini untuk mempelajari senyawa 256 senyawa 4,6-diamino-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-(X-fenil)-s-triazina yang mempunyai aktivitas sebagai anti tumor dihidrofolat reduktase. Telah dibuktikan bahwa 244 senyawa aktivitasnya dapat berkorelasi dengan kehadiran gugus hidrofobik pada posisi tiga dan empat dari cincin N-fenil. Parameter yang digunakan untuk menurunkan korelasi ini adalah tetapan hidrofobik (π) dan tetapan refraktivitas molar

(MR) untuk posisi para dan meta cincin N-fenil dan 6 indikator variabel I₁-I₆ yang digunakan untuk menandai kehadiran (harga 1) atau ketidakhadiran (harga 0) dari gambaran struktural. Persamaan yang diformulasikan dari data ini menggunakan azas kuadrat terkecil.



$$\log 1/[C] = 0,680 (\pi_3) - 0,118 (\pi_3)^2 + 0,230(MR_4) - 0,024(MR_4)^2 + 0,238(I_1) - 2,530(I_2) - 1,991(I_3) + 0,877(I_4) + 0,686(I_5) + 0,704 (I_6) + 6,489$$

$$n = 244, r = 0,923, s = 0,377$$

Gambar 7.6 Kerangka senyawa model dan persamaan QSAR dari Hansch

Harga optimum MR₄ (4,7) dan π_3 (2,9) didapatkan dari turunan parsial dari persamaan. Perlu diperhatikan bahwa jumlah senyawa dalam kumpulan data telah direduksi menjadi 244. Hansch dan Silipo melaporkan peningkatan harga r dan s dengan menghilangkan 12 senyawa yang tidak dapat diprediksi dengan aktor 10 atau lebih.

Jika terdapat keterbatasan penggunaan Hansch, hal ini masih memungkinkan sistem biologi yang kompleks dapat dimodelkan secara sukses menggunakan parameter sederhana. Pendekatan telah berhasil diterapkan dalam memprediksi pengaruh substituen dalam sejumlah besar uji biologis. Masalah utama dengan pendekatan ini adalah jumlah besar senyawa diperlukan untuk mengeksplorasi secara cukup semua kombinasi struktur molekul. Metode analisis tidak meminjamkan mereka sendiri untuk penjelasan pengaruh konformasi. Beberapa peneliti telah mempublikasikan artikel dalam rangka memperluas dasar dari pendekatan Hansch.

Pendekatan alternatif untuk mendesain senyawa di-usulkan untuk mengatasi masalah kombinatorial yang di-temui pada analisis Hansch. Free dan Wilson menggunakan sederet tetapan substituen yang berhubungan dengan aktivitas biologi untuk keberadaan gugus fungsional spesifik pada lokasi spesifik pada molekul sejenis. Hubungan antara aktivitas biologis dan keberadaan atau hilangnya substituen dinyatakan dengan persamaan berikut:

$$Aktivitas = A + \sum_i \sum_j G_{ij} X_{ij}$$

A didefinisikan sebagai rerata aktivitas biologis untuk seri senyawa, G_{ij} memberikan kontribusi pada aktivitas gugus fungsional i pada posisi ke- j dan X_{ij} menyatakan keberadaan (1,0) atau hilangnya (0,0) dari gugus fungsi i dalam posisi ke- j .

Prosedur yang digunakan pada persamaan di atas dalam membuat matrik untuk seri dan menyatakan matrik ini sebagai satu seri persamaan. Tetapan substituen kemudian diturunkan untuk setiap gugus fungsi pada setiap posisi. Test statistik digunakan untuk memprediksi aktivitas dari senyawa yang tidak dibuat. Secara umum, jika jumlah yang besar dari senyawa diperlukan untuk mendapatkan pengaruh kenam-pakan dari banyak substituen, pendekatan Free-Wilson secara substansial tereduksi sejumlah analog yang diperlukan. Namun demikian, metode ini mensyaratkan adanya pengaruh substituen yang bersifat aditif.

Pada tahun 1972, John Topliss mempublikasikan paper yang menjelaskan secara detail metodologi untuk pendekatan Hansch. Metode ini mengasumsikan bahwa senyawa sederhana yang penting mengandung paling tidak satu cincin fenil yang dapat berfungsi sebagai template untuk modifikasi gugus fungsional. Modifikasi pertama pada kerangka telah dibuat pada turunan para-kloro untuk menguji lipofilisitas. Penambahan contoh substitusi membuat secara sekuensial usaha untuk menyelidiki dan mengoptimasi hubungan antara aktivitas dan hidrofobik dengan sifat elektronik molekul. Jika pendekatan Topliss mudah diikuti, ada beberapa penggambaran ulang. Masalah utama adalah bahwa prosedur tidak dapat diaplikasikan pada semua kajian dan terdapat derajat yang tinggi dari resiko yang terasosiasi dengan penggunaannya. Hal ini secara esensial menghilangkan kebolehasilan interaksi antara substituen sebagai perubahannya satu substituen pada suatu waktu.

Penggunaan QSAR klasik diperluas selama tahun 1960 yaitu sebagai cara dalam mempelajari korelasi aktivitas dengan sifat kimia. Namun demikian, terdapat berbagai bidang yang tidak dapat menerapkan konsep QSAR atau mereka akan salah dalam menghasilkan korelasi yang bermanfaat. Hal ini termasuk situasi yang terjadi

karena aktivitas harus didapatkan dengan penentuan geometri 3-dimensi (3-D), yaitu kumpulan penguji yang jelek dari senyawa digunakan atau sekumpulan senyawa terlalu sedikit atau tidak cukup terdispersi dan jika aktivitas biologis tidak dapat diukur dengan baik. Beberapa masalah ini mengarah pada ekstensi metode Hansch dan membangun pendekatan alternatif pada QSAR.

Ada suatu kasus yang ditandai oleh harga aktivitas biologis yang tidak dapat secara akurat ditentukan dengan berbagai alasan, misalnya dalam sensitifitas pada sistem pengujian. Teknik statistik alternatif dapat digunakan dalam hal ini. Masalah ini disederhanakan pada skema klasifikasi dalam kategori senyawa dengan label aktif, aktif sebagian, tidak aktif dan lain-lain. Kumpulan data hasil, kemudian dicari untuk sifat yang diprediksi dengan kategori tersebut. Metode yang menggunakan cara analisis seperti ini adalah SIMCA (*Soft, Independent Modeling of Class Analogy*), ADAPT (*Automated Data Analysis by Pattern Recognition Techniques*), CASE (*Computer Automated Struktur Evaluation*) dan CSA (*Cluster Significance Analysis*).

Metode pengenalan pola (*Pattern Recognition*) bermaksud mendefinisikan kumpulan harga parameter yang dihasilkan dalam senyawa kluster dari aktifitas yang mirip ke dalam daerah ruang n -dimensi. Metode ini dapat menggunakan parametrik maupun non-parametrik. Metode parametrik mencari ruang n -dimensi untuk kluster dari senyawa berdasarkan sifat terhitung mereka. Metode ini tidak menggunakan harga penurunan (seperti vektor harga tengah dan matrik kovarian). Tetapi menggunakan data original untuk mencari definisi kluster dan menerapkan prosedur iteratif untuk mendapatkan kumpulan linear dari parameter yang didefinisikan secara baik dari skema klasifikasi.

Metode SIMCA menggunakan *Principle Component Analisis* (PCA) untuk menggambarkan kumpulan data. Tujuan PCA adalah membuat pengurangan jumlah variabel yang menjelaskan aktifitas biologis atau sifat kimia ke dalam variabel independen yang lebih kecil. Hal ini dapat dicapai melalui analisis dari matrik korelasi dari sifat biologi atau kimia.

Pendekatan lain untuk menguji pengaruh struktur kimia pada aktivitas telah disusun oleh Jurs. Jurs menggunakan kombinasi analisis kluster dan teknik pengenalan pola sebagai alat untuk menyusun korelasi ini. Program ADAPT

menghasilkan kumpulan data diskriptor (topologi geometri dan fisiko-kimia) yang diturunkan dari bangunan model 3-D, memproyeksikan titik data ke permukaan n -dimensi dan dianalisis data tersebut menggunakan metode pengenalan pola. Tujuan akhir dari analisis ini adalah untuk membe-dakan antara senyawa yang aktif dan tidak aktif dalam sebuah seri senyawa. Jurs melaporkan bahwa sifat karsinogen suatu bahan kimia, fungsi diskripminan linear diturunkan dari 28 struktur yang dihitung, termasuk diskriptor fragmen, diskriptor substruktur, diskriptor lingkungan, diskriptor ko-nektivitas molekul dan diskriptor geometrik. 209 senyawa dari 20 struktur yang khas (130 karsinogen, 79 nonkarsinogen) dipilih dalam kajian ini. Program digunakan untuk meng-identifikasi kumpulan uji dari 192 senyawa yang digunakan untuk mendapatkan diskriptor terbaik dan kumpulan data yang tersedia dianalisis. Prediksi sukses 90% dari senyawa karsinogen dan 78% untuk senyawa non-karsinogen didapat-kan dengan uji secara random.

Pada tahun 1979, Marshall mengembangkan pende-katan 3-D untuk QSAR dengan secara eksplisit mempertim-bangkan fleksibilitas konformasi dari suatu seri yang diasum-sikan oleh bentuk 3-D mereka. Langkah awal dari pendekatan analog aktif adalah pencarian konformasi senyawa yang mempunyai tingkat aktif sangat besar dalam uji biologis. Hasil pencarian ini dipetakan dari jarak interatomik yang diguna-kan sebagai penyaring pencarian konformasi yang menggam-barkan profil aktifitas kemiripan yang dapat diambil sebagai konformasi yang mirip. Jika konformasi aktif telah ditentu-kan, volume molekul untuk setiap molekul dihitung dan dibandingkan. Analisis regresi dari volume digunakan untuk menyatakan hubungan terhadap aktivitas biologis. Marshall mengkomersialkan pendekatan analog aktif ini dan teknik desain obat yang lain dalam program pemodelan molekul dengan nama SYBYL.

Hapfinger juga menggunakan bentuk 3-D dalam QSAR. Dalam analisis bentuk molekul, bentuk umum yang diguna-kan adalah menghitung suatu seri senyawa dan perbedaan dalam medan energi potensialnya. Jika perhitungan ini digabung dengan satu kumpulan aturan untuk tumpang tindih suatu seri, indek komperatif bentuk molekul yang berbeda akan diperoleh. Dengan memasukkan diskriptor bentuk ke dalam analisis skema Hansch standar menghasil-kan peningkatan penggambaran parameter terhitung terhadap aktivitas biologis seperti tidak ada senyawa dalam data

awal yang harus dibuang dari perhitungan. Program pemodelan molekul yang diciptakan oleh Hopfinger adalah CAMSEQ, CAMSEQ-II, CHEMLAB dan CAMSEQ-M.

Pada tahun 1988, Cammer mengusulkan bahwa aktivitas biologis dapat dianalisis dengan menghubungkan sterik bentuk ketergantungan dan medan elektrostatik untuk molekul terhadap aktivitas biologisnya. Sebagai tambahan metode ini tidak sekedar hanya mempunyai cara analisis pada data fitting yang terbatas terhadap garis regresi CoMFA (*Comparative Molecular Analysis*), tetapi juga memberikan cara baru untuk analisis data. PLS (*partial least squares*) dan validasi silang digunakan dalam menyusun model bagi prediksi aktifitas. Pendekatan yang digunakan dalam me-nyusun CoMFA mensyaratkan agar peneliti mendefinisikan aturan pengurutan (*alignment*) untuk suatu seri yang tumpang tindih "*putative*" dari farmakofor setiap senyawa. Konformasi aktif dan aturan pengurutan harus ditentukan. Jika satu senyawa telah diurutkan setiap molekul diletakkan dalam tingkat 3-D dengan suatu program dan komponen elektrostatik dan sterik dari medan gaya MM yang dihasilkan dari interaksi dengan atom yang diselidiki (probe) (misal atom Csp³) dihitung pada perpotongan titik laktis dalam tingkat 3-D.

Metode regresi tradisional memerlukan jumlah para-meter yang harus lebih kecil daripada jumlah senyawa dalam data (atau jumlah derajat kebebasan data). Tabel data yang dihasilkan oleh CoMFA mempunyai parameter jauh lebih banyak daripada senyawa yang dianalisis.

PLS menghilangkan keterbatasan ini dengan menggu-nakan penurunan koefisien untuk untuk semua suku sterik dan elektrostatik. PLS secara essensial menunjukkan kenya-taan bahwa korelasi yang terjadi pada bagian yang berdekatan dari molekul akan mempunyai kemiripan sehingga dimensi nyata lebih kecil daripada jumlah tingkat titik yang diamati. Karena koefisien bergantung pada posisi, kenampakan substi-tuen untuk satu seri dielusidasi dengan mendefinikan daerah dari sterik *bulk* dan mulatan elektronik yang berasosiasi dengan kenaikan atau penurunan aktivitas. Ukuran model (jumlah komponen yang diperlukan untuk model yang baik) dan validitas dari model sebagai alat pemrediksi dinyatakan dengan validasi silang.

Apex-3D adalah sistem identifikasi farmakofor otomatis yang dapat mendefinisikan farmakofor yang mungkin dari satu seri senyawa yang aktif secara

biologis, menggunakan teknik dan algoritma kesesuaian pola 3-D. Program ini mengklasifikasikan struktur molekul menggunakan tiga metode : metode persetujuan induktif (*agreement inductive*) yang mengidentifikasi sifat struktural dalam senyawa yang mempunyai kemiripan aktivitas, metode perbedaan induktif yang mengidentifikasi sifat struktur yang membedakan senyawa aktif dan tidak aktif dan metode “*concomitant*” variasi induktif yang menunjukkan variasi dalam gambaran struktural yang menjelaskan perubahan aktifitas biologis untuk suatu kumpulan senyawa.

Metode yang digunakan di atas didefinisikan dengan mengikuti kemiripan logis yang digunakan para kimiawan medis yaitu sifat farmakoforik yang ada dalam molekul aktif yang tidak ada dalam molekul tidak aktif. Farmakofor didefinisikan oleh perbedaan pusat kimia (atau dipusatkan pada gugus fungsi) dan jarak antara pusat ini. Pusat diskriptor yang dapat diikuti adalah cincin aromatis, ketersediaan donor elektron, sisi ikatan hidrogen, daerah lipofilik dan muatan atomik parsial. Informasi setiap molekul disimpan dalam basis data dalam bentuk aturan yang dapat digunakan untuk memprediksi aktifitas dari struktur yang baru.

Apex-3D mengandung sistem yang canggih yang secara otomatis dapat memilih konformasi terbaik dan pengurutan untuk struktur berdasar atas identifikasi farmakofor. Jika data biologis secara kuantitatif tersedia, model QSAR 3D dapat disusun untuk setiap kemungkinan farmakofor yang teridentifikasi, bergantung pada tipe aktivitas biologis yang tersedia, kemungkinan untuk mengidentifikasi farmakofor untuk perbedaan orientasi ikatan, *reseptor sub-types* atau aktivitas agonis dan antagonis.

Farmakofor yang didefinisikan di atas dapat digunakan untuk menyusun model QSAR-3D dengan menghubungkan model yang terhitung untuk sisi biofor, sisi sekunder atau sifat molekul secara keseluruhan. Model QSAR 3D dalam Apex dihasilkan dan digambarkan menggunakan skema modifikasi dari analisis regresi linear berganda dengan variabel ter-seleksi. Pengujian acak khusus dilakukan untuk mengestimasi kesempatan untuk korelasi yang baik dengan langkah sebagai berikut :

a. Secara interaktif memilih farmakofor untuk digunakan dalam analisis

- b. Secara interaktif memilih parameter untuk diikutkan dalam kumpulan dari kebolehjadian parameter yang harus dipilih oleh program
- c. Menghitung model QSAR 3D untuk setiap farmakofor menggunakan langkah bertahap regresi berganda dan analisis statistik untuk menguji validitas dan kekuatan prediksi dari model.

7.4 MENGGUNAKAN DISKRIPTOR TEORITIS DALAM QSAR DAN LFER

Hal yang penting dalam kimia adalah konsep yang mengatakan adanya hubungan antara sifat *bulk* dari senyawa dengan struktur dari molekul senyawa tersebut. Hal ini penting dalam hubungan antara sifat materi secara makros-kopis dengan mikroskopis dan telah menjadi dasar berfikir kimia untuk waktu yang lama (misalnya senyawa dengan gugus karbonil diketahui bersifat asam, mempunyai rasa masam, membentuk warna merah dengan lakmus dan terne-tralkan oleh basa). Hal ini juga merupakan landasan berfikir untuk mengidentifikasi hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas/sifat.

Ada dua pendekatan yang tersedia untuk menentukan sifat fisika dan kimia. Yang pertama adalah secara langsung menghitung melalui penerapan metode mekanika kuantum dan mekanika klasik. Walaupun jumlah sifat yang dihasilkan dengan cara ini berkembang pesat, tetapi data tersebut masih cukup terbatas terutama pada keterbatasan besarnya molekul yang dianalisis. Pendekatan kedua adalah penggunaan hubungan energi bebas linear (*Linear Free Energy Relationship*, LFER) dan hubungan kuantitatif aktivitas/sifat (*Quantitative Structure Activity/Property Relationships*, QSAR/QSPR) yang lebih bersifat empiris sehingga memerlukan data eksperimen sebagai himpunan penguji. Metode ini ternyata lebih fleksibel untuk menghitung sifat fisik, kimia dan biologis. Sampai sekarang, hubungan QSAR dan LFER paling banyak menggunakan diskriptor berdasar empiris walaupun literatur dipenuhi dengan contoh QSAR/LFER dengan diskriptor yang diturunkan secara komputasi.

7.4.1 LFER

Teknik LFER awalnya dikemukakan oleh Hammett yang bermaksud untuk menghitung/mengkuantifikasi pengaruh substituen dan gugus lepas pada ester terhidrolisis. Hammett merupakan pionir dalam bekerja untuk menunjukkan penggunaan prosedur parameterisasi dalam menggambarkan sifat empiris (tetapan keseimbangan, tetapan laju) dalam kaitan dengan parameter yang menjelaskan molekul (σ dan ρ). Hubungan ini memerlukan dasar termodinamika untuk semua pekerjaan dalam QSAR dengan persamaan :

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K = \Delta H^\circ - T\Delta S$$

Dengan mengasumsikan bahwa tetapan keseimbangan merupakan fungsi struktur molekul yang memberikan pengaruh ΔG° merupakan asumsi yang paling banyak diterapkan dalam LFER. Diskriptor klasik disusun oleh Hammett kemudian diteruskan oleh Taft, dengan mengasumsikan hubungan ini dan mereka berusaha untuk memverifikasi.

QSAR pada dasarnya merupakan pengembangan dari pendekatan LFER, dengan cara aktivitas biologis dihubungkan dengan satu seri parameter yang mendiskripsikan struktur molekul. Yang paling dikenal dan banyak digunakan sebagai diskriptor dalam QSAR adalah LOG (Oktanol/air), koefisien partisi (biasanya diberi istilah LOG P atau LOG P_{oct}). LOG P sangat bermanfaat dalam kaitannya dengan cakupan yang luas dari aktivitas karena sangat baik memoldekan perpindahan melewati hubungan darah/otak. Ketidakuntungannya, banyak regresi tidak berlaku untuk LOG P, biasanya karena munculnya pengaruh lain yang penting, seperti pengaruh sterik dan elektronik. Dengan demikian, banyak diskriptor lain digunakan dalam QSAR sebagai tambahan pada LOG P untuk mengakomodasi pengaruh penambahan ini seperti tetapan Taft E_s , π , MR dan lain-lain.

Telah banyak hasil penelitian kimia teori yang digunakan untuk menghasilkan QSAR. Ford dan Livingstone menggunakan beberapa keunggulan dari diskriptor yang diturunkan secara komputasi di luar diskriptor termodinamik yang secara khusus digunakan dalam QSAR. Teoritikal dalam hal ini dimaksudkan untuk menyatakan (i) parameter berdasar empiris yang dapat dihitung melalui program estimasi (seperti LOG P) (ii) teori grafik dan indeks informasi (seperti Kier dan Hall) dan parameter berbasis orbital molekul.

7.4.2 LFSR (*Linear Solvation Energi Relationship*)

Sejumlah diskriptor telah digunakan baik dalam QSAR maupun LFER, baik empiris maupun komputasi, untuk menyusun regresi yang berguna. Beberapa kesulitan adalah menentukan yang terbaik dari sejumlah besar regresi yang dihasilkan. Regresi “yang terbaik” haruslah mencakup *fitting* yang baik (skor-t, statistik F, standar deviasi, faktor inflasi varian) dan mempunyai arti kimia. Regresi korelatif yang baik dapat mengatasi kesulitan dalam menginterpretasi parameter memerlukan kapabilitas karakterisasi maupun kepandaian untuk memprediksi sifat

senyawa baru atau dengan kata lain regresi mempunyai arti secara kimia. Dengan menggunakan argumen ini Kamlet dan Taft (K-T) menyusun hubungan baru yang bersifat umum untuk mempelajari LFER dari interaksi zat terlarut-pelarut. Jika dinyatakan sebagai hubungan linear energi solvasi, maka dapat dinyatakan:

$$\text{Sifat} = \text{bulk/rongga} + \text{depolaritas/polarizabilitas} + \text{keasaman ikatan hidrogen} + \text{kebasaan ikatan hidrogen}$$

Setiap diskriptor yang disusun oleh K-T diturunkan secara empiris. Suku rongga (*cavity*) biasanya menggunakan volume molar, tiga suku yang lain diturunkan secara langsung dari pergeseran spektra UV-Vis (sehingga diskriptor sering mengacu pada parameter solvatokromik). Skala parameter baru (dipisahkan antara zat terlarut dengan pelarut) telah disusun secara terpisah oleh Abraham.

Terdapat beberapa keunggulan dari LSER yaitu lebih dari 250 sifat dasar zat terlarut/pelarut telah dihubungkan dengan menggunakan skala parameter K-T atau Abraham. Hubungan ini bergantung pada sifat fisika yang sederhana ke aktivitas biologis yang sangat kompleks yang mempunyai ke-mampuan parameter umum (semua regresi menggunakan parameter yang sama), dapat dibandingkan dengan persamaan regresi dengan mudah dan berpengaruh terhadap mekanismenya.

2.4.6 RANGKUMAN KONSEP

QSAR merupakan salah satu bidang kajian kimia yang meng-hubungkan sifat struktur dengan aktivitas obat suatu senyawa. Kimia komputasi dapat memberikan sumbangan data prediktor teoritis seperti muatan atom, dipol dan spektra senyawa untuk digunakan sebagai masukan dalam mengha-silkan persamaan QSAR. Jika persamaan QSAR telah dihasilkan, maka kita dapat mendesain suatu senyawa dengan aktivitas tertentu dan memberikan prediksi tersebut kepada ilmuwan sintesis untuk mensintesis senyawa tersebut.

BAHAN DISKUSI

1. Berikan penjelasan tentang penggunaan metode validasi silang dalam penentuan bentuk persamaan QSAR.
2. Jelaskan data hasil perhitungan kimia komputasi yang dapat digunakan untuk menentukan kumpulan data yang akan digunakan dalam penentuan persamaan QSAR.
3. Jelaskan keuntungan analisis QSAR dalam menentukan jalur sintesis senyawa yang berfungsi sebagai obat.

4. Analisis yang digunakan dalam QSAR selalu mengalami kemajuan berkaitan dengan ketelitian dalam analisis statistik. Jelaskan kaitannya dengan penggunaan metode statistika tersebut.
5. QSAR-3D banyak digunakan untuk menentukan aktivitas suatu senyawa. Mengapa penggambaran 3-D diperlukan dalam analisis QSAR.
6. Aktivitas suatu obat dalam analisis QSAR sering dinyatakan dalam bentuk logaritmanya, mengapa demikian?

BAB VIII

PROGRAM KIMIA KOMPUTASI HYPERCHEM

Sub bab ini memberikan penjelasan singkat tentang kemampuan salah satu program kimia komputasi HyperChem yang akan memberikan pengertian dan pengalaman bagi mahasiswa untuk menjalankan pemodelan molekul. Dua sistem yang akan dilakukan dalam proses pembelajaran dari bab ini yaitu, demo oleh dosen di depan kelas dengan menggunakan perangkat LCD projector dan membawa mahasiswa secara berkelompok ke laboratorium kimia komputasi. Materi praktikum mahasiswa dapat diambilkan dari bab IX yang berisi materi praktikum kimia komputasi.

Tujuan Instruksional Khusus:

Setelah mengikuti matakuliah ini, mahasiswa akan dapat menjelaskan kemampuan perangkat lunak HyperChem sebagai salah satu perangkat lunak pemodelan molekul

8.1 KEMAMPUAN HYPERCHEM

Program **HyperChem**, merupakan program kimia aplikasi 32 bit, yang dikembangkan oleh **HyperCube Inc** untuk system operasi Windows 95/98 dan Windows NT. HyperChem merupakan program yang handal dari pemodelan molekul yang telah diakui mudah digunakan, fleksibel dan berkualitas. Dengan menggunakan visualisasi dan animasi tiga dimensi hasil perhitungan kimia kuantum, mekanika dan dinamika molekular, menjadikan HyperChem terasa sangat mudah digunakan dibandingkan dengan program kimia kuantum yang lain.

Program Kimia menyediakan fasilitas pembuatan model tiga dimensi (3D), perhitungan mekanika molekular dan mekanika kuantum (semiempiris dan *ab initio*). Disamping itu tersedia pula *database* dan program simulasi Monte Carlo dan *molecular dynamics (MD)*.

Fasilitas yang disediakan oleh program standar ini adalah:

- Input Struktur dan Manipulasi (*Structure Input and Manipulation*)

- Display Molekul (*Molecular Display*)
- Kimia Komputasi (*Computational Chemistry*)
- Metode Komputasi (*Computational Methods*)

Input Struktur dan Manipulasi

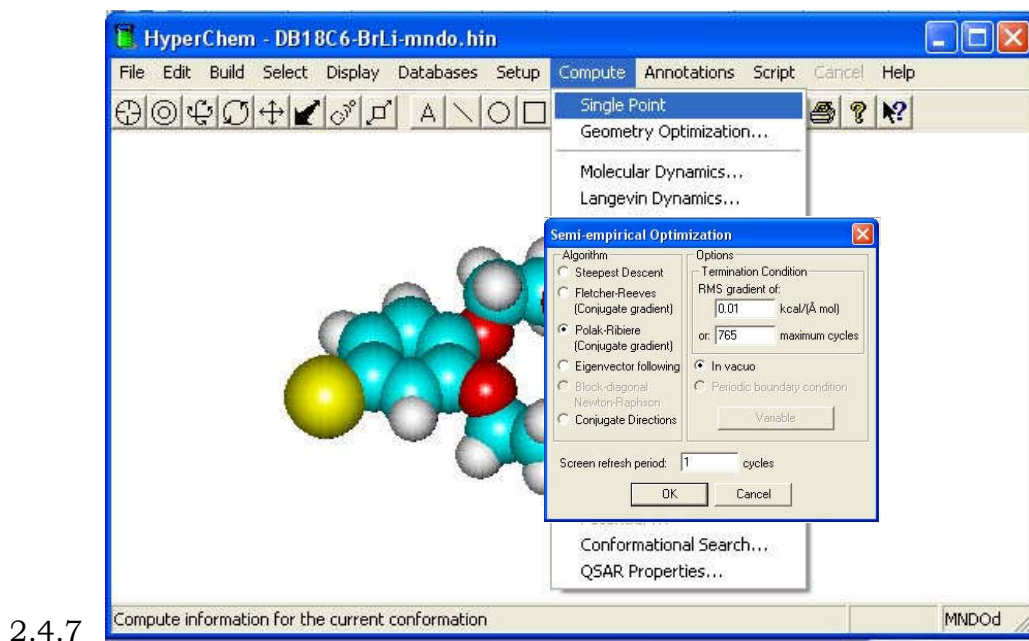
1. Menggambar molekul dengan program ini relatif sederhana. Pilih unsur dari tabel periodik, kemudian di *click* dan ditarik dengan *mouse*. Dengan *mouse* kita dapat meng-kontrol rotasi di sekitar ikatan, mengatur stereokimia molekul dan mengubah struktur.
2. Dengan *mouse-controlled tools* kita dapat melakukan seleksi, rotasi dan translasi serta mengubah ukuran struktur. *Setting* pada menu harus dimodifikasi terlebih dahulu untuk mengontrol operasi dari *tools*.
3. Untuk mengkonversi struktur 2D menjadi struktur 3D dapat dikerjakan dengan *HyperChem's model builder*.
4. Penggunaan *constraint* terhadap struktur relatif mudah. Kita dapat melakukan *constraint* terhadap panjang ikatan, sudut ikatan, sudut torsi dan juga terhadap atom yang diinginkan.

Display Molekular (*Molecular Display*)

- Pilihan rendering : *Ball-and-stick*, *fused CPK spheres* dengan pilihan *shading* and *highlighting*. Juga *vdW dots*, *cylinders* dan *overlapping spheres*.
- Ribbon rendering untuk protein *backbones*, dengan pilihan *sidechain display*.
- 3D Isosurfaces atau 2D contour plots untuk: muatan total, kerapatan muatan, orbital molekul, kerapatan spin, potensial elektrostatik (ESP), ESP dipetakan pada 3D charge density surface.
- Pilihan isosurface rendering: *wire mesh*, Jorgensen-Salem, *transparent* dan *solid surfaces*, *Gouraud shaded surface*.
- Selama simulasi dapat ditampilkan rerata energi kinetik , energi potensial, energi total dan parameter molekul seperti panjang ikatan, sudut ikatan, dan sudut torsi.
- Animasi mode vibrasi dari spektra IR

Kimia Komputasi

Dengan *HyperChem* kita dapat mengeksplorasi model energi permukaan potensial secara klasik atau kuantum dengan *single point*, optimasi geometri atau perhitungan dalam mencari keadaan transisi. Selain itu kita dapat juga mempelajari pengaruh gerakan termal dengan molecular dynamics, Langevin dynamics atau simulasi Metropolis Monte Carlo.



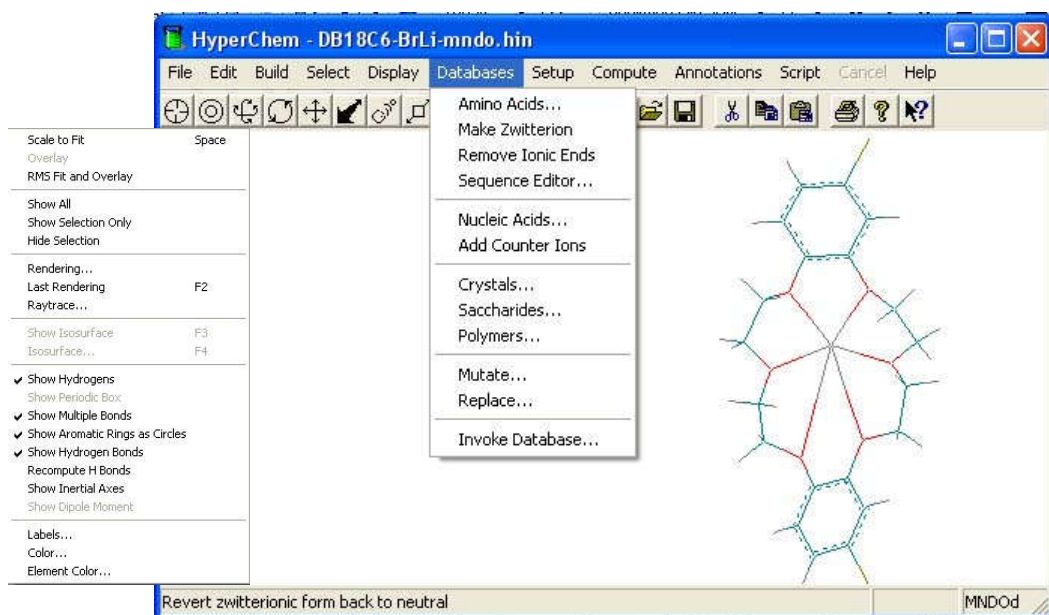
Gambar 8.1 Jenis perhitungan yang dapat dilakukan dengan program HyperChem

2.4.8 Jenis Perhitungan

Terdapat beberapa tipe perhitungan, antara lain kalkulasi *single point*, optimisasi geometri, frekuensi vibrasi, pencarian keadaan transisi, simulasi dinamika molekular, simulasi dinamika *Langevin* dan simulasi Monte Carlo.

1. Perhitungan *single point* dapat digunakan untuk menentukan energi molekul dari struktur yang telah ditentukan (tanpa proses optimasi)
2. Perhitungan optimisasi geometri menggunakan algoritma minimisasi energi untuk mendapatkan struktur paling stabil. Tersedia 5 algoritma minimisasi.

3. Perhitungan frekuensi Vibrational dimaksudkan untuk mencari mode vibrasi normal dari suatu struktur teroptimisasi. Spektrum teroptimisasi dapat ditampilkan dan gerakan vibrasi yang berkaitan dengan transisi spesifik dapat dianimasikan.
4. Pencarian keadaan transisi dilakukan dengan menentukan struktur metastabil yang bersesuaian dengan keadaan transition menggunakan metode *Eigenvector Following* atau *Synchronous Transit*. Sifat-sifat molekulernya kemudian dapat dihitung. Dua metode untuk melokasikan keadaan transisi diimplementasikan di dalam HyperChem 5.
 - a) Metode *Eigenvector Following* sangat cocok digunakan untuk proses unimolekular atau setiap sistem molekular yang mode vibrasi naturalnya cenderung menuju ke suatu keadaan transition.
 - b) Metode *Synchronous transit* khususnya berguna jika reaktan dan produk sangat berbeda. Terdapat dua metodologi *synchronous transit* yang diimplementasikan di dalam HyperChem yaitu *Linear synchronous Transit* (LST) dan *Quadratic Synchronous transit* (QST).
5. Simulasi *Molecular dynamics* menghitung trajektori klasik untuk sistem molekular. Waktu pemanasan, keseimbangan dan pendinginan dapat diterapkan dalam simulasi ini dan juga dapat digunakan untuk proses-proses yang bergantung pada perubahan waktu. Simulasi dapat dilakukan pada energi konstan atau temperatur konstan.
6. *Langevin dynamics simulations* untuk memodelkan efek tumbukan pelarut tanpa memasukkan secara implisit molekul-molekul pelarut.
7. Simulasi *Monte Carlo Metropolis* berguna untuk mengeksplorasi konfigurasi yang mungkin dari suatu sistem dalam keadaan keseimbangan dan menentukan sifat sistem yang dinyatakan sebagai harga rata-rata untuk seluruh sistem yang sudah berada dalam keadaan keseimbangan.



Gambar 8.2 Menu *display* dan *database* pada HyperChem

8.2 HASIL PERHITUNGAN DENGAN HYPERCHEM

Prediksi:

HyperChem dapat digunakan untuk menentukan beberapa sifat struktur antara lain :

- Stabilitas relatif dari beberapa isomer
- Panas pembentukan
- Energi aktivasi
- Muatan atom
- Beda energi HOMO-LUMO
- Potensial Ionisasi
- Afinitas elektron
- Momen dipol
- Tingkat energi elektronik
- Energi korelasi elektron MP2
- Energi keadaan tereksitasi CI
- Sifat dan struktur keadaan transisi
- Energi interaksi non-bonded
- Spektra serapan UV-VIS
- Spektra Absorpsi IR
- Pengaruh isotop pada vibrasi
- Spektra serapan IR
- Efek Collision pada sifat struktur
- Stabilitas dari kluster

Simulasi

- Interaksi Docking
- Pengaruh temperatur pada gerakan molekul
- Pengaruh pelarut pada struktur dan dinamika
- Interaksi intermolekular pada kluster

8.3 METODE KIMIA KOMPUTASI

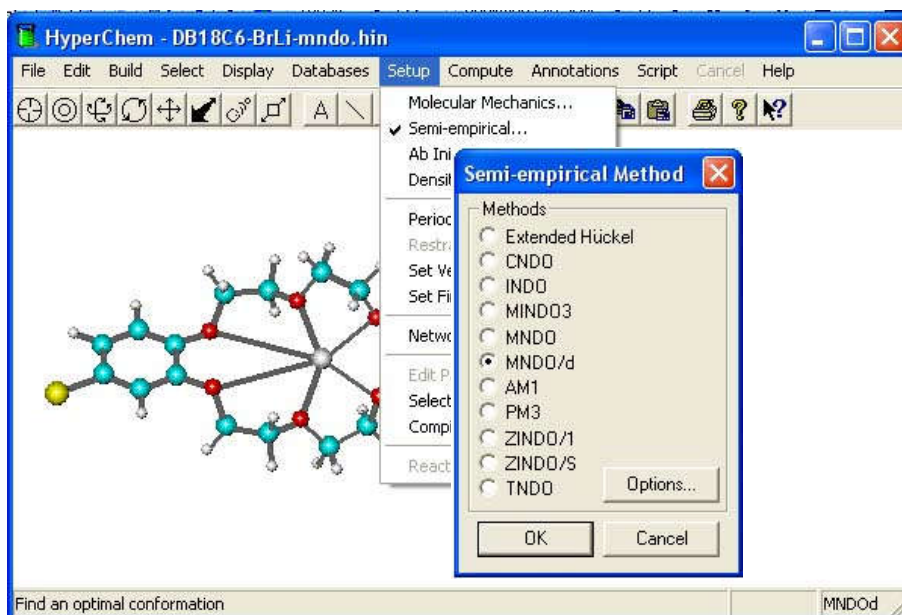
HyperChem merupakan program yang dapat secara teliti digunakan untuk mengetahui struktur, stabilitas dan sifat molekul dengan menggunakan perhitungan mekanika molekular maupun mekanika kuantum. Tersedia metode sederhana untuk menghasilkan struktur molekul 3D. Kita dapat memilih 10 jenis metode semiempiris

dan menggunakannya untuk mengoptimasi geometri suatu senyawa agar didapatkan struktur yang paling stabil. Kita dapat menjalankan perhitungan semiempiris mulai dari atom hidrogen sampai xenon, termasuk logam transisi. Metode *ab initio* dilengkapi dengan variasi himpunan basis akan dapat digunakan untuk menentukan sifat struktur molekul secara akurat.

Aplikasi mekanika kuantum:

Beberapa sifat dan struktur molekul yang dapat diprediksi dengan menggunakan metode kimia kuantum antara lain:

- Penentuan interaksi orbital batas (*frontier*) antara molekul donor dan aseptor seperti yang digambarkan pada reaksi siklisasi Diels-Alder.
- Mendapatkan muatan atomik parsial menggunakan analisis populasi Mulliken untuk memprediksi sisi molekul yang mudah diserang oleh pereaksi.
- Menghasilkan peta potensial elektrostatik yang dapat memberikan gambaran trajektori dalam penerapan proses *docking* antara obat dan reseptor.
- Menghitung kerapatan spin tak berpasangan untuk mengidentifikasi sisi reaktif pada molekul atau untuk membandingkan dengan data ESR.
- Dalam bidang spektroskopi UV-Vis, perhitungan kimia kuantum dapat memprediksi intensitas dan panjang gelombang dari transisi elektronik dan juga dapat memprediksi lokasi dari keadaan aktif secara non-spektroskopi.
- Dalam bidang spektroskopi IR, perhitungan kimia kuantum dapat memperkirakan intensitas dan bilangan gelombang dari garis serapan vibrasi dan sekaligus dapat menggambarkan gerakan dari mode normal dengan menggunakan vektor dan animasi.



Gambar 8.3 Metode kimia komputasi program HyperChem

Kekuatan dan fleksibilitas:

Beberapa pilihan untuk perhitungan struktur elektronik adalah:

- Sistem dengan muatan apapun dan dengan multiplisitas spin sampai harga 4 dapat dipelajari.
- Perhitungan *Restricted* and *Unrestricted* Hartree-Fock (RHF/UHF) pada sistem dan sel terbuka dapat dilakukan.
- Keadaan dasar dan keadaan tereksitasi pertama dapat dihitung..
- Dapat diterapkan perhitungan dengan metode interaksi konfigurasi (*Configuration Interaction*, CI) menggunakan kriteria orbital atau energi dengan *single* atau metode *microstate*.

Kita akan mendapat menghasilkan hasil perhitungan yang berguna antara lain:

- Grafik kontur untuk orbital molekul, muatan dan kerapatan spin, dan potensial elektrostatik.
- Gambaran dari diagram tingkat energi orbital.

- File Log (rekaman) yang berisikan data numerik energi, panas pembentukan, momen dipol, koefisien orbital molekul dan matrik kerapatan.

Jenis metode komputasi

1. Metode mekanika kuantum *ab initio*.

- Tersedia pilihan beberapa himpunan basis di dalam program ini. Himpunan basis standar yang biasa digunakan antara lain STO-3G, 3-21G, 6-31G* dan 6-31G**.
- Fungsi-fungsi basis ekstra (s, p, d, sp, spd) dapat ditambahkan ke atom-atom individual atau ke sekelompok atom.
- Pengguna juga dapat mendefinisikan himpunan basisnya sendiri atau memodifikasi himpunan basis yang telah ada dengan menggunakan *HyperChem's documented basis set file format*.

2. Mekanika Kuantum Semiempirik.

- *HyperChem* menawarkan sepuluh metode molekular orbital semiempirik, dengan pilihan untuk senyawa organik dan senyawa-senyawa gugus utama, untuk senyawa-senyawa transisi dan untuk simulasi spektra.
- Metode yang tersedia adalah Extended Huckel (oleh Hoffmann), CNDO dan INDO (oleh Pople dkk.), MINDO3, MNDO, MNDO/d dan AM1 (oleh Dewar dkk.) PM3 (oleh Stewart), ZINDO/1 dan ZINDO/S (oleh Zerner dkk.).

3. Mekanika Molekuler

HyperChem dapat digunakan secara mudah dalam menghasilkan struktur molekul 3D, dengan pilihan 4 metode mekanika molekular, teknik optimasi geometri untuk mendapatkan struktur stabil, dan teknik dinamika molekular untuk mendapatkan pencarian konformasi dan menginvestigasi perubahan struktur.

Penerapan metode mekanika molekular:

- Perhitungan energi konformasi relatif dari satu seri struktur analog (deret homolog).
- Reoptimasi peptida setelah ditentukan mutasi selektifnya.
- Mendapatkan struktur yang mendekati realitas untuk perhitungan dengan metode kimia kuantum.
- Kebolehjadian terjadinya efek sterik pada zat antara reaktif.

Empat metode medan gaya (*force field*) memudahkan kita untuk mengeksplorasi stabilitas dan dinamika sistem molekular untuk senyawa yang mempunyai massa atom besar.

Untuk keperluan umum digunakan MM+, sedangkan untuk biomolekul dapat digunakan salah satu dari tiga metode medan gaya: AMBER, BIO+ dan OPLS.

MM+

- Sesuai untuk sebagian besar spesies non-biologi.
- Berdasarkan MM2 (1977) yang disusun oleh N.L. Allinger
- Menggunakan himpunan parameter 1991.
- Akan menjadi parameter default dalam kasus parameter MM2 tidak tersedia

AMBER

- Sesuai untuk digunakan pada polipeptida dan asam nukleat dengan semua atom hidrogen diikutkan dalam perhitungan.
- Medan gaya AMBER force field disusun oleh Kollman.
- OPLS
- Didesain untuk perhitungan asam nukleat dan peptida.
- OPLS disusun oleh Jorgensen.
- Parameter interaksi tak berikatan dioptimasi dari perhitungan dengan pelarut termasuk di dalamnya.

BIO+

- Dikhususkan untuk perhitungan makromolekul.
- Medan gaya CHARMM disusun oleh Karplus.
- Disusun Primarily designed to explore macromolecules.
- Termasuk parameter CHARMM untuk perhitungan asam amino.

Perhitungan dengan metode gabungan

HyperChem memungkinkan kita untuk menjalankan perhitungan kuantum terhadap sebagian dari sistem molekular, misalnya terhadap solut, sedangkan sisanya dihitung menggunakan metode klasik. Teknik gabungan ini (QM/MM misalnya) dapat

dijalankan untuk semua metode kuantum, hanya saja agak terbatas untuk pemakaian metode *ab initio*.

8.4 OPTIMASI STRUKTUR MOLEKUL

HyperChem mengkombinasikan kemampuan optimasi untuk teknik mekanika kuantum dan mekanika molekular dengan fasilitas manipulasi dan visualisasi struktur, simulasi dinamika molekular dan pengaturan sesuai kehendak pengguna. Dengan program HyperChem, kita dapat menentukan struktur stabil dengan cara yang mudah.

Penentuan struktur yang stabil dari molekul merupakan langkah perhitungan yang paling umum terjadi pada pemodelan molekul. Energi relatif dari struktur teroptimasi yang berbeda akan menentukan kestabilan konformasi, ke-seimbangan isomerisasi, panas reaksi, produk reaksi, dan banyak aspek lain dari kimia.

HyperChem mempunyai 4 jenis metode optimasi, yaitu:

- *A steepest descent*, dikhususkan untuk perhitungan yang cepat agar menghilangkan sterik yang berlebihan dan masalah tolakan pada struktur awal.
- *Conjugate gradient* (Fletcher-Reeves and Polak-Ribiere) untuk mencapai konvergensi yang efisien.
- *Block-diagonal Newton-Raphson* (hanya untuk MM+), yang memindahkan satu atom pada suatu waktu dengan menggunakan informasi turunan keduanya.

Pendekatan terintegrasi

Hyperchem memberikan fasilitas terintegrasi untuk optimasi struktur, menghasilkan efisiensi dan kemudahan dalam menggunakan. Beberapa keuntungan yang diberikan antara lain:

- Metode optimasi dapat bekerja baik pada metode mekanika molekular maupun mekanika kuantum.

- Pilihan optimasi, seperti kondisi penghentian, frekuensi dari *update* layar, pemilihan algoritma dapat diatur dengan cara yang sama untuk semua metode dan algoritma optimasi.
- Pengguna dapat merotasi dan translasi molekul ketika proses optimasi sedang berjalan.

Pemilihan bagian molekul yang dioptimasi

- Jika beberapa atom dipilih ketika optimasi dimulai, hanya atom yang dipilih tersebut yang diperbolehkan bergerak, bagian molekul yang lain dipertahankan posisinya.
- HyperChem dapat memperlakukan bagian molekul/sistem yang tidak dipilih dihitung sifatnya dengan menggunakan metode mekanika kuantum, sementara bagian yang lain dapat dihitung dengan mekanika molekular.

RANGKUMAN KONSEP

Program HyperChem merupakan perangkat lunak kimia komputasi yang sangat sesuai bagi peneliti pemula atau mahasiswa dalam mempelajari pemodelan molekul. Perangkat lunak ini sangat interaktif dan dipermudah dengan visualisasi yang sangat memadai. Visualisasi molekul sangat diperlukan dalam memodelkan molekul. Fasilitas menu yang lengkap akan mempermudah mahasiswa dalam menjalankan program sekaligus memvisualisasi hasil perhitungan

SOAL LATIHAN

1. Bandingkan kemampuan program HyperChem dengan Gaussian (www.gaussian.com). Berikan ulasan tentang kemudahan visualisasi dari sistem kimia yang sedang dikaji.
2. Gambarkan struktur protein dengan menggunakan *data base* yang ada. Gambarkan dalam beberapa jenis *rendering* yang tersedia di program tersebut.
3. Gambarkan beberapa senyawa yang mempunyai konfor-masi *staggered* dan *eklips* dan mempunyai pusat kiral. Berikan ulasan tentang kemudahan belajar konfor-masi dan stereokimia dengan menggunakan program Hyper-Chem.

4. Buatlah struktur senyawa turunan benzena, dan lakukan optimasi senyawa dengan beberapa algoritma yang ter-sedia. Bandingkan kecepatan optimasi dan struktur yang dihasilkan dari optimasi tersebut.
5. Untuk molekul yang sama (misalnya air), bandingkan kecepatan dan parameter senyawa yang dihasilkan dari penggunaan beberapa metode kimia komputasi yang berbeda. Bandingkan hasilnya dengan data eksperimen.

BAB IX

PRAKTEK KIMIA KOMPUTASI

Bab IX memberikan contoh beberapa praktikum kimia komputasi yang dapat dilakukan oleh mahasiswa di labora-torium komputasi. Hal ini sangat diperlukan agar mahasiswa dapat memahami sekaligus dapat menjalankan program kimia komputasi HyperChem untuk penyelesaian masalah-masalah kimia. Teknik lain adalah dengan demonstrasi di kelas dengan perangkat LCD projector. Langkah ini dilakukan setelah mahasiswa pernah menjalankan program tersebut secara langsung di laboratorium.

Tujuan Instruksional Khusus:

Setelah mengikuti matakuliah ini, mahasiswa akan dapat menjalankan perangkat lunak HyperChem sebagai salah satu perangkat lunak kimia komputasi dalam menyelesaikan masalah kimia

PERCOBAAN I

ANALISIS SIKLOHEKSANA

Tujuan :

Menentukan konformasi yang paling stabil dari siklo-heksana dengan menggunakan perhitungan medan gaya AMBER

Latar belakang:

Pada temperatur ruang sikloheksana secara cepat menga-lami perubahan konformasi dengan rotasi sepanjang ikatan C-C. Ketika konformasi sikloalkana

berubah, hidrogen yang terikat pada setiap atom karbon juga berganti posisi, dan molekul diasumsikan berada pada ruang tiga dimensi. Perubahan dari konformasi kursi ke bentuk yang lain (perubahan hidrogen aksial menjadi ekuatorial atau sebaliknya) dinamakan interkonversi kursi-kursi. Dengan menentukan panas pembentukan dari konformasi kursi dan bentuk antara dari interkonversi kursi, kita dapat menentukan stabilitas relatif dari setiap konformasi.

2.4.9 Prosedur

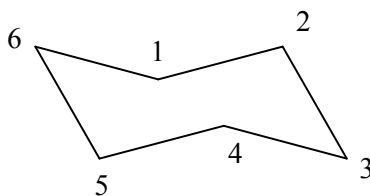
a. Pemilihan medan gaya

Pilihlah *Molecular Mechanics* pada menu *Setup*.

Jika kotak dialog muncul, pilihlah *AMBER*.

b. Menggambar sikloheksana bentuk kursi

1. Atur *Default Element* pada karbon dan masuk pada mode *Draw*.
2. Atur level pemilihan pada tingkat *Atoms*.
3. Pilih *Labels* pada menu *Display* dan label atom dengan nomor.
4. Yakinkan bahwa *Explicit Hydrogen* dalam keadaan tidak aktif pada menu *Build*.
5. Gambarkan dengan struktur 2D dengan mengklik dan menggeser.
6. Pilih *Add H & Model Build* pada menu *Build*.
7. Matikan fungsi *Show Hydrogens* pada menu *Display*.
8. Putar dan pindahkan struktur sampai kelihatan seperti gambar berikut :



Model Builder akan menggambarkan bentuk kursi dari sikloheksana sesuai dengan struktur *default*. Struktur ini tidak teroptimasi, tetapi mengandung besaran yang standar untuk panjang ikatan, sudut dan sudut torsi. Cetak struktur dan lampirkan pada lembar laporan.

c. Mengukur sifat struktur dari sikloheksana bentuk kursi

Langkah ini dimaksudkan untuk mengukur sifat struktur molekul hasil dari *Model Build* dan pada akhirnya nanti dibandingkan dengan struktur hasil optimasi. Untuk mengukur geometri molekul lakukan langkah berikut:

1. Masuk pada mode *Selection*
2. Atur level pemilihan pada *Atoms* dan hidupkan fungsi *Multiple Selection*.
3. Pilih beberapa ikatan, sudut dan sudut torsi untuk mempelajari geometri dari struktur. Catat nilainya pada lembar laporan.
4. R-klik pada daerah kosong pada ruang kerja untuk meyakinkan tidak ada atom yang dipilih.

d. Optimasi struktur

Langkah selanjutnya adalah meminimisasi struktur kursi dengan melakukan perhitungan optimisasi mekanika molekul dengan melakukan langkah berikut:

1. Pilih *Compute*.
2. Pilih *Geometry Optimization*.
3. L-klik pada OK untuk menutup kotak dialog dan memulai perhitungan.

Perhitungan dimulai dan informasi tentang jalannya program akan muncul di baris status. Setelah beberapa menit, program akan selesai. Catat energi dari struktur teroptimasi pada lembar laporan.

e. Mengukur sifat pada sistem teroptimasi

1. Pilih beberapa variasi ikatan, sudut dan sudut torsi. Catatlah harga yang muncul di baris status jika Anda membuat pilihan.
2. Bandingkan harga ini dengan harga sebelumnya yang diperoleh dari struktur tak teroptimisasi.
3. Cetak struktur dan lampirkan pada lembar lampiran.

f. Mengubah dari bentuk kursi ke bentuk perahu

Pada langkah ini kita akan mencerminkan separuh bagian molekul untuk menghasilkan bentuk perahu dari sikloheksana. Untuk melakukan **refleksi** pada bidang, lakukan langkah berikut:

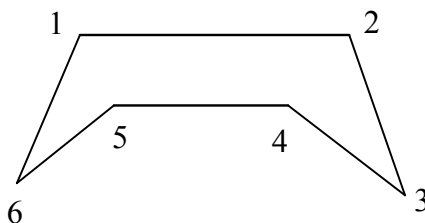
1. Hidupkan fungsi *Multiple Selections*.
2. Jika kamu tidak berada pada mode pilihan, L-klik pada menu *Selection*.
3. Klik ganda pada menu *Selection* untuk kembali pada struktur *Model Build*.
4. L-klik pada ikatan 1-2 dan 4-5 untuk memilih bidang refleksi.
5. Pilih *Name Selection* pada menu *Select*.

6. Pilih *PLANE*, dan kemudian pilih OK.

Untuk mencerminkan separuh dari molekul lakukan langkah berikut:

1. Jika perlu, pilih *Show Hydrogen* dan gunakan menu *Zoom* untuk mendapatkan skala molekul yang jelas.
2. *LR-drag* pada satu sisi yang memungkinkan untuk melakukan pemilihan semua atom termasuk hidrogen.
3. Pilih *Reflect* pada menu *Edit*

Atom yang dipilih dicerminkan pada *PLANE*, menghasilkan transformasi perahu dari sikloheksana. Struktur akan terlihat sebagai berikut :



4. R-klik pada daerah kosong pada ruang kerja untuk menghilangkan fungsi pilihan atom.

g. Mengukur hidrogen aksial

Dua hidrogen aksial berada pada jarak relatif dekat pada bentuk perahu sikloheksana. Posisi ini sering dikenal dengan hidrogen “*flagpole*”.

Untuk mengukur jarak antar dua hidrogen :

1. L-klik pada dua atom hidrogen tersebut.
2. Catat jarak antar dua atom tersebut dan masukkan dalam lembar laporan.
Harga ini sangat berdekatan dengan harga atom yang tidak berikatan. Optimasi akan mengubah jarak antar dua atom hidrogen tersebut menjadi sedikit berjauhan sampai didapatkan energi yang lebih rendah.

h. Mengoptimasi sikloheksana bentuk perahu

Untuk mengoptimasi struktur perahu lakukan langkah sebagai berikut :

1. R-klik pada bagian kosong pada daerah kerja untuk menghilangkan fungsi pilihan atom.

2. Pilih *Geometry Optimization* ada menu *Compute*. Setelah minimisasi selesai, catat energi dan ukur kembali panjang ikatan, sudut dan sudut torsinya.

i. Mengukur ulang hidrogen aksial:

1. L-klik pada dua hidrogen aksial. Catat jarak H-H yang baru. Bentuk teroptimasi dari struktur perahu adalah *saddle point*. Bidang simetri pada struktur awal seimbang pada semua gaya yang tegak lurus pada bidang tersebut. Arah pencarian keadaan optimum berdasar atas gaya ini sehingga semua arah pencarian mempunyai bidang simetri yang sama. HyperChem mencari *saddle point* yang merupakan minimum yang sesuai untuk semua dimensi, kecuali bidang simetri.
2. Cetak struktur dan lampirkan pada lembar laporan.

j. Membuat sikloheksana bentuk perahu *Twist* (terpilin)

Bentuk ketiga dari sikloheksana adalah bentuk perahu terpilin merupakan bentuk lokal minimum. Cara termudah untuk mendapatkannya adalah memodifikasi bentuk perahu dengan mengubah ikatan torsi, menggambarkan ulang dan mengoptimasi strukturnya. Untuk mengatur batasan ikatan torsi dilakukan langkah berikut:

1. R-klik pada daerah kosong dari bidang kerja untuk menghilangkan fungsi pilihan.
2. Matikan fungsi *Show Hydrogens*.
3. Pilih sudut torsi 4-atom karbon dengan memilih ikatan 6-1, 1-2, dan 2-3. Kita harus memilih atom karbon dengan urutan tersebut sehingga akan didapatkan batasan ikatan torsi yang benar. *Model Builder* akan menghitung geometri sesuai dengan urutan pilihan, batasan yang telah ditentukan akan hanya mengubah posisi atom karbon 6.
4. Pilih batasan *Bond Torsion* pada menu *Build*, dan atur batasan pada 30 derajat, dan kemudian pilih OK.
5. R-klik pada daerah kosong pada bidang kerja.

Untuk menggambarkan ulang molekul dengan batasan torsi ikatan lakukan klik ganda pada menu *Selection* untuk mengaktifkan *Model Builder*. HyperChem meng-gambarkan ulang struktur dengan batasan torsi untuk bentuk perahu terpilin dari sikloheksana.

Untuk melakukan optimasi sikloheksana perahu terpilin dapat dilakukan langkah berikut :

1. Pilih *Geometry Optimization* pada menu *Compute*.
2. Pilih OK untuk memulai proses optimisasi menggunakan pilihan seperti yang telah dilakukan pada konformasi sebelumnya. Setelah optimisasi selesai, lakukan penca-tatan energi dan ukur panjang ikatan, sudut dan sudut torsi.
3. Cetak struktur dan lampirkan pada lembar laporan.

LAPORAN PRAKTIKUM PERCOBAAN I

ANALISIS SIKLOHEKSANA

Hasil:

Konformasi	Jarak CC (Å)	Sudut CCC (°)	Sudut torsi CCCC (°)	Energi (kkal/mol)
Kursi				
Kursi (teroptimisasi)				
Perahu				
Perahu (teroptimisasi)				
Perahu terpilin				
Perahu terpilin (teroptimisasi)				

Analisis:

1. Bandingkan jarak $H_{\text{aksial}}-H_{\text{aksial}}$ pada struktur awal dan struktur teroptimisasi dari struktur sikloheksana. Apa yang terjadi pada jarak atom tersebut pada struktur teroptimisasi ? Apakah itu yang diharapkan ? Jelaskan.
2. Tentukan energi relatif dari setiap konformasi.

	Kursi	Perahu	Perahu
--	--------------	---------------	---------------

			terpilin
Energi AMBER mutlak (kkal/mol)			
Energi AMBER relatif (kkal/mol)	0,0		

3. Gambarkan diagram energi untuk interkonversi dari sikloheksana kursi ke bentuk sikloheksana kursi yang lain. Gunakan harga energi AMBER. Gunakan harga 10 kkal/mol untuk energi pada separuh-kursi.

PERCOBAAN II

STABILITAS KARBOKATION DAN HIPERKONJUGASI

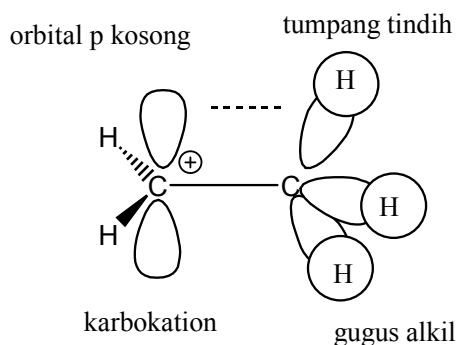
Tujuan :

Mengkaji stabilitas beberapa karbokation dan pengaruh hiperkonjugasi terhadap panjang ikatan dan kerapatan muatan menggunakan perhitungan semiempiris AM1.

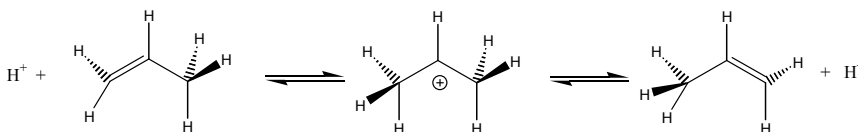
2.4.10 Latar belakang

Karbokation menunjukkan satu dari sangat penting dan sering dijumpai dari jenis zat antara yang terlibat dalam reaksi senyawa organik. Stabilitas relatif karbo-kation dapat dijadikan indikasi untuk keberadaannya dalam reaksi yang sedang berlangsung. Banyak cara untuk menjelaskan kestabilan karbokation, salah satunya adalah hiperkonjugasi.

Hiperkonjugasi melibatkan tumpang tindih antara suatu ikatan (orbital ikatan) dengan orbital p yang kosong yang terdapat pada atom karbon bermuatan positif (lihat gambar di bawah). Walaupun gugus alkil yang terikat pada atom karbon positif tersebut dapat berputar, satu dari ikatan sigma selalu sebidang dengan orbital p kosong pada karbokation. Pasangan elektron pada ikatan sigma ini disebarkan ke orbital p kosong sehingga menstabilkan atom karbon yang kekurangan elektron.



Kita dapat memikirkan fenomena hiperkonjugasi seperti yang kita jumpai dalam bentuk klasik. Sebagai contoh bahwa isopropil kation distabilkan oleh hiperkonjugasi menghasilkan beberapa bentuk resonansi seperti dinya-takan dalam bentuk berikut :



Hiperkonjugasi akan meningkatkan order ikatan dari ikatan CC (lebih bersifat ikatan rangkap) dan akan ber-akibat memendekkan ikatan CC. Perlu ditekankan juga bahwa akan terjadi fenomena melemahnya dan meman-jangnya ikatan CH yang dinyatakan dengan kerapatan elektron pada orbital p kosong. Akhirnya muatan positif yang signifikan akan dipindahkan kepada atom H yang terlibat dalam hiperkonjugasi.

2.4.11 Prosedur

Langkah awal adalah menggambarkan dan mengoptimasi beberapa karbokation yaitu *t*-butil, *sek*-butil dan *n*-butil. Anda dapat memulai menggambarkan hidrokarbon dan menghilangkan 1 atom H yang terikat pada atom karbon untuk menghasilkan karbokation.

1. Gunakan menu *Draw* untuk menggambarkan isobu-tana.
2. Klik pada *Build* dan kemudian *Add H & Model Build*.
3. Gunakan menu *Selection* dan hapus atom H sesuai dengan karbokation yang akan digambar.
4. Klik *Setup* dan kemudian *semi empiris*.
5. Klik *AM1* dan kemudian *Options*.
6. Atur *Total Charge* pada 1 dan *Spin Multiplicity* pada 1 (semua spin terpasangkan).
7. Lakukan optimisasi dengan memilih *Compute* dan kemudian *Geometry Optimization*.
8. Setelah perhitungan selesai, catat panas pemben-tukannya.

Pencatatan data

1. Catat panjang ikatan CC, semua panjang ikatan C_{sp3}-H (karbon C_{sp3} terikat pada karbon C_{sp2}) dan semua sudut antara pusat karbon C_{sp2}.
2. Klik pada *Display* dilanjutkan dengan *Labels*.
3. Klik pada *Charge* dilanjutkan dengan OK. Muatan atom akan dimunculkan. Catat muatan pada atom H yang ikut terlibat dalam hiperkonjugasi (pada C_{sp3} yang terikat pada C_{sp2}). Catat jika terjadi perbedaan. Atom H dengan muatan

terbesar akan lebih banyak terlibat dalam hiperkonjugasi. Cetak struktur dengan muatan atomnya dan lampirkan pada lembar laporan.

LAPORAN PRAKTIKUM PERCOBAAN II

STABILITAS KARBOKATION DAN HIPERKONJUGASI

Hasil:

1. Catat panjang ikatan CC, semua panjang ikatan $C_{sp^3}-H$ (karbon C_{sp^3} terikat pada karbon C_{sp^2}) dan semua sudut antara pusat karbon C_{sp^2} .

Karbokation	Panjang ikatan C-C (Å)	Panjang ikatan C _{sp3} -H (Å)	Sudut terhadap C _{sp2}
t-butil	C2-C1 =	C1-H =	CCC =
	C2-C3 =	C1-H =	
	C2-C4 =	C1-H =	
Sek-butil	C1-C2 =	C1-H =	CCC =
	C2-C3 =	C1-H =	CCH =
	C3-C4 =	C1-H =	
n-butil	C1-C2 =	C2-H =	CCH =
	C2-C3 =	C2-H =	HCH =
	C3-C4 =		

2.4.12

2. Catat kerapatan muatan setiap karbokation

2.4.13 t-butil	2.4.14 Sek-butil	2.4.15 n-butil
C1-H =	C1-H =	C2-H =
C1-H =	C1-H =	C2-H =
C1-H =	C1-H =	6
7	C3-H =	8
9	C3-H =	0

2.4.21

3. Catat panas pembentukan untuk setiap karbokation berikut :

2.4.22 Karbokation	4.23 Panas pembentukan
t-butil	
Sek-butil	
n-butil	

2.4.24 Analisis:

- e. Uji panjang ikatan C-H untuk setiap karbokation. Apakah Anda dapat melihat perbedaan dalam panjang ikatan untuk karbokation yang di uji ? Bagaimana panjang ikatan dapat menunjukkan adanya pengaruh hiperkonjugasi ?**
- f. Uji panjang ikatan C-C. Jenis ikatan C-C yang mana yang mempunyai panjang ikatan paling kecil ? Apakah panjang ikatan C-C menunjukkan tentang derajat hiperkonjugasi ?
- g. Uji sudut ikat dalam setiap karbokation. Bagaimana sudut ikat yang diharapkan pada karbokation (yaitu berdasar-kan hibridisasi) ? Adakah terjadi deviasi dari sudut ikat tersebut dalam setiap karbokation ? Berikan penjelasan yang mungkin untuk terjadinya deviasi tersebut.
- h. Uji muatan pada atom H. Apakah setiap atom H mempunyai muatan tinggi ? Apakah nilai positif dari atom H menunjukkan derajat partisipasi dalam hiperkonjugasi pada ikatan C-H ?
- i. Uji panas pembentukan dari karbokation. Apakah hasil yang Anda harapkan berdasarkan pengetahuan Anda tentang stabilitas karbokation ? Jelaskan.

2.4.25

PERCOBAAN III
KONFORMASI 1,3-BUTADIENA

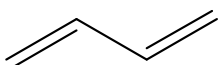
Tujuan :

Untuk mendapatkan geometri yang stabil untuk setiap energi minimum dari konformer 1,3-butadiena menggunakan perhitungan semi empiris AM1.

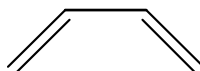
Latar belakang :

Konformasi dari diena terkonjugasi merupakan kon-disi yang dipengaruhi oleh kombinasi interaksi elektronik dan sterik. Konformasi yang lebih disukai adalah s-trans yang meminimalkan interaksi sterik dan memaksimalkan konjugasi dengan dimungkinkannya dua ikatan pi berada pada posisi koplanar. Geometri dari energi-tinggi dari konformer s-cis tidak begitu jelas. Apakah karbon berbentuk planar dalam upaya memaksimalkan konjugasi, atau akan terjadi sedikit pilinan dalam upaya menghi-langkan interaksi sterik.

Prosedur:



trans-1,3-butadiena



cis-1,3-butadiena

1. Pilih menu *Draw* dan yakinkan bahwa C merupakan *default* dari atom yang akan digambar.
2. Pilih *Select* dan selanjutnya *Atoms*.
3. Yakinkan bahwa *Explicit Hydrogen* dalam menu *Build* pada keadaan tidak aktif.
4. Gambarkan rantai karbon beranggota 4 dan klik ganda pada ikatan C1-C2 dan C3-C4. Langkah ini akan menye-babkan terjadinya ikatan rangkap dua.
5. Pilih menu *Build* dan selanjutnya *Add H & Model Build*. Anda akan mempunyai konformasi s-trans dari 1,3-buta-diena
6. Anda memerlukan pengaturan sudut ikat di dalam molekul sebelum menghitung, sehingga Anda mendapatkan panas pembentukan sebagai fungsi sudut

dihedral/torsi. Untuk melakukan ini, klik pada menu *Select*, klik dan geser dari C1 ke C4.

7. Pilih menu *Build* dan selanjutnya pilih *Constrain Bond Torsion*. Pilih *Other* dan selanjutnya ketik pada sudut ikat (180, untuk kasus pertama). Pilih OK.
8. Pilih menu *Select* dan *Name Selection*. Pilih *Other* dan ketikkan besarnya sudut pada pilihan *Angle*. Pilih OK.
9. Pilih menu *Setup* dan pilih *Restraint*, dan klik pada *Add*. Klik pada *Other* di bawah *Restrained Value* dan selanjutnya ketik besarnya sudut (180 untuk kasus pertama). Pilih OK.
10. Matikan fungsi pilihan dengan R-klik. Klik ganda pada menu *Select*. Molekul akan digambarkan dengan sudut yang sesuai, dan siap untuk dilakukan pengukuran panas pembentukan.
11. Masuk ke menu *Setup*, pilih *Semiempiris* dan selanjutnya *AM1*. Lakukan hal yang sama untuk ab initio dengan himpunan basis 6-31G.
12. Masuk ke menu *Compute* dan selanjutnya pilih *Geometry Optimization*.
13. Catat panas pembentukan jika perhitungan telah selesai.
14. Ukur sudut torsi akhir pada struktur teroptimasi dan catat. Akan terlihat sedikit perubahan dari sudut awal yang telah diatur.
15. Gambarkan molekul dengan sudut torsi yang berbeda dan hitung panas pembentukannya. Kembali dan ulangi langkah 6-14.

LAPORAN PRAKTIKUM PERCOBAAN III
KONFORMASI 1,3-BUTADIENA

Hasil:

Sudut dihedral awal (°)	Sudut dihedral teroptimasi (°)	Panas pembentukan (kkal/mol)
180°		
150°		
120°		
90°		

60°		
45°		
30°		
15°		
0°		

Gambarkan grafik panas pembentukan (sumbu y) sebagai fungsi sudut dihedral menggunakan perangkat lunak seperti Microsoft Excel. Gambarkan kurva melalui titik-titik tersebut. Berikan tanda pada grafik, posisi dari konformasi s-trans dan s-cis. Berikan tanda juga untuk keadaan transisi pada interkonversi dari dua bentuk tersebut.

Analisis:

1. Konformer mana yang lebih stabil, s-trans atau s-cis ? Konformer mana yang kurang stabil ? Jelaskan
2. Dari grafik anda, tentukan perkiraan energi aktivasi dari perubahan s-cis menjadi s-trans.
3. Berdasarkan data Anda, apakah ada konformasi lain yang mempunyai harga energi yang berdekatan dengan konformasi s-cis ? Yang mana ? Berikan penjelasan yang mungkin untuk menjelaskan mengapa konformasi non-planar yang lain dapat mempunyai kestabilan seperti yang dimiliki oleh konformasi s-cis.

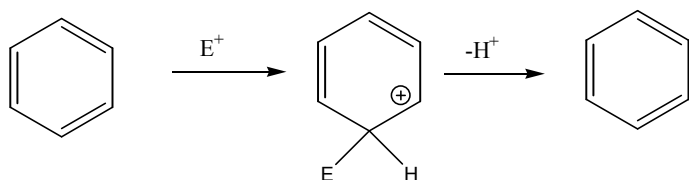
PERCOBAAN IV
SUBSTITUSI AROMATIK ELEKTROFILIK

Tujuan :

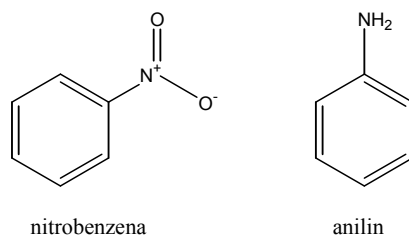
Untuk membandingkan kestabilan kompleks sigma hasil dari nitrasi pada benzena tersubstitusi, dan membandingkan arah dan pengaruh pengaktifan gugus menggunakan perhitungan semi empiris AM1.

Latar belakang :

Substitusi aromatik elektrofilik merupakan reaksi kimia penting dari senyawa aromatis. Reaksi terjadi pada dua tahap: adisi elektrofilik menghasilkan kompleks sigma, dilanjutkan dengan deprotonasi dan pembentukan benzena tersubstitusi.



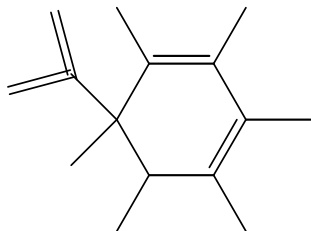
Langkah pertama pada umumnya merupakan tahap penentu laju reaksi. Substituen dapat berpengaruh baik pada orientasi reaksi (orto, para dan meta) maupun laju reaksi. Pada percobaan ini, perhitungan semi empiris AM1 digunakan untuk menentukan sisi yang dipilih dari reaksi nitrasi pada anilin dan nitrobenzena dan membandingkan laju relatif dari reaksinya.



Prosedur:

1. Gambarkan benzena dan lakukan optimasi struktur dengan menggunakan metode semiempiris AM1. Yakinkan untuk membuat cincin aromatis dengan melakukan klik ganda pada cincin ketika Anda berada pada mode *Drawing*.

2. Gambarkan kompleks sigma sebagai hasil dari nitrasi benzena. Untuk melakukan ini, modifikasi cincin benzena dengan mengganti satu atom hidrogen dengan gugus NO_2 pada salah satu atom karbon. Yakinkan untuk L-klik pada ikatan $\text{N}=\text{O}$ untruk mengubahnya menjadi ikatan rangkap. Ubah karbon tersubstitusi menjadi hibridisasi sp^3 dengan R-klik pada dua ikatan CC yang terikat pada karbon tersubstitusi. Akhirnya, pilih *Add H & Model Build* untuk menghasilkan kompleks sigma. Akan terlihat seperti gambar berikut.



3. Lakukan optimasi dan catat panas pembentukannya. Untuk melakukan hal ini, masuk ke menu *Setup*, pilih *Semiempiris* dan selanjutnya *AM1* dan kemudian *Options*. Masukkan harga 1 untuk *Charge* dan *Spin Multiplicity*. Pilih OK dan OK. Masuk ke menu *Compute* dan selanjutnya pilih *Geometry Optimization*. Catat panas pembentukan jika perhitungan telah selesai.
4. Ulangi hal yang sama untuk anilin. Lakukan optimasi dan catat panas pembentukannya.
5. Gambarkan kompleks sigma hasil nitrasi anilin pada posisi meta dan posisi para. Optimasi dan catat panas pembentukan dari setiap spesies tersebut.
6. Gambarkan kompleks sigma hasil nitrasi nitrobenzena pada posisi meta dan posisi para. Optimasi dan catat panas pembentukan dari setiap spesies tersebut.
7. Gambarkan NO_2^+ dan hitung panas pembentukannya, hal ini diperlukan untuk semua reaksi pada langkah awal nitrasi dari beberapa spesies di atas. Lakukan optimasi dan catat panas pembentukan dari spesies ini. Yakinkan untuk membuat ikatan rangkap dua pada kedua atom oksigen.

LAPORAN PRAKTIKUM PERCOBAAN IV

SUBSTITUSI AROMATIK ELEKTROFILIK

Hasil:

Molekul	Molekul parent (kkal/mol)	Kompleks sigma meta (kkal/mol)	Kompleks sigma para (kkal/mol)
Abenzena			
Anilin			
Nitrobenzena			
Ion Nitronium			

Analisis:

1. Kompleks sigma mana yang paling stabil untuk anilin ? Apakah hasil ini sesuai dengan pengaruh pengarah oleh gugus amino ? Jelaskan.
2. Kompleks sigma mana yang lebih stabil untuk nitro-benzena ? Apakah hasil ini konsisten dengan pengaruh pengarah dari gugus nitro ? Jelaskan.
3. Dengan hanya menggunakan kompleks sigma yang paling stabil, hitunglah panas reaksi untuk pembentukan setiap molekul. Tulis setiap reaksi tersebut dan berikan panas reaksinya.
4. Asumsikan bahwa panas reaksi relatif mencerminkan energi aktivasi relatif untuk pembentukan kompleks sigma. Hal ini sesuai dengan sifat molekul aromatis berkaitan dengan reaktivitasnya terhadap reaksi dengan ion nitronium. Apakah hasil perhitungan Anda konsisten dengan pengaruh pengaktif dan pendeaktif dari gugus amino dan nitro dalam reaksi substitusi aromatik elektro-filik ?

PERCOBAAN V
KESETIMBANGAN KETO-ENOL

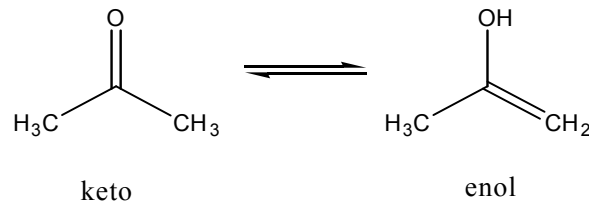
Tujuan :

Mengetahui tetapan keseimbangan keto-enol dari dua senyawa karbonil menggunakan perhitungan semi empiris AM1 dan untuk menyelidiki pengaruh ikatan hidrogen intramolekular pada keseimbangan ini.

Latar belakang :

Keton dan aldehida selalu dalam keseimbangan dengan bentuk enolnya.

Jumlah enol yang ada dalam keseimbangan bergantung pada struktur dari keton dan aldehida, pelarut, suhu dan faktor lain seperti konjugasi dan ikatan hidrogen. Pada percobaan ini akan dievaluasi tetapan keseimbangan dari tiga senyawa karbonil.

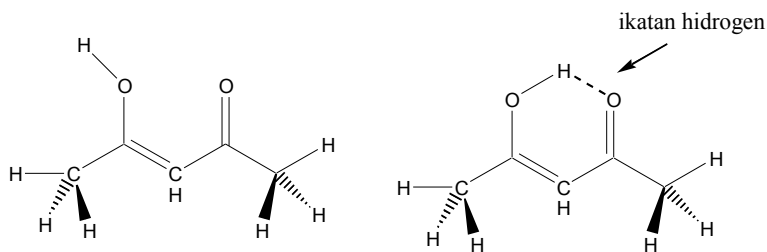


Prosedur:

1. Gambarkan senyawa karbonil aseton dan bentuk enolnya. Hitung panas pembentukannya menggunakan metode semiempiris AM1 dan catat hasilnya pada lembar laporan. Langkah yang dilakukan adalah sebagai berikut:

Gambarkan bentuk keto dan minimisasi strukturnya. Hilangkan atom hidrogen pada karbon alfa (gunakan menu *Select*) dan dengan menggunakan menu *Draw*. Gambarkan bentuk enol dengan mengubah ikatan C=O menjadi ikatan tunggal dan C-C menjadi ikatan ganda. Pilih menu *Build* dan *Add H & Model Build*. Anda akan mendapatkan bentuk enol. Lakukan minimisasi dan catat panas pembentukan-nya.

2. Gambarkan diketon 2,4-pentadion, minimisasi strukturnya dan catat panas pembentukannya. Untuk bentuk enol, Anda dapat membuat dua bentuk seperti yang tergambar berikut.



Pada bentuk sebelah kiri, OH digambarkan menjauh dari C=O sehingga tidak dapat mengadakan ikatan hidrogen dengan gugus karbonil. Jika senyawa tidak nampak seperti itu, pilih mode *Select* dan klik dan geser dari atom H dari OH ke atom sp^2 yang mengikat H (4 atom terlipih). Pilih *Build* dan atur *Constrain Bond Torsion* pada *Trans*. Lakukan *Model Build*. Lakukan optimasi struktur dan catat panas pembentukannya.

3. Gambarkan bentuk enol yang lain dengan mengatur *Constrain Bond Torsion* pada *cis*. Optimasi struktur dan catat panas pembentukannya.

LAPORAN PRAKTIKUM PERCOBAAN V

KESETIMBANGAN KETO-ENOL

Hasil:

Catat panas pembentuk setiap bentuk berikut. Hitung tetapan keseimbangan dari setiap pasangan keto-enol. Dari tetapan keseimbangan, hitung persentase setiap bentuk dalam keseimbangan.

Analisis:

1. Bentuk yang mana, keto atau emol yang lebih disukai dari molekul dikarbonil non-ikatan hidrogen ? Bagaimana besarnya tetapan keseimbangan dibandingkan dengan aseton. Berikan alasan untuk perbedaan yang didapatkan dalam K_{eq} dari dua molekul tersebut.

2. Bentuk yang mana, keto atau enol yang lebih disukai dari molekul dikarbonil berikatan hidrogen? Bagaimana hal ini jika dibandingkan dengan non-ikatan hidrogen ? Berdasar-kan hasil perhitungan, faktor apakah yang bertanggung-jawab terhadap stabilisasi bentuk enol pada 2,4-pentadion ? Jelaskan secara rinci.

Seperti telah didiskusikan pada Pendahuluan, kita dapat menghitung tetapan keseimbangan jika kita meng-asumsikan bahwa $\Delta G \approx \Delta H$. Hal ini merupakan asumsi yang dapat dipertanggungjawabkan untuk keseimbangan keto-enol dari aseton dan diketon non-ikatan hidrogen, tetapi tidak berlaku untuk diketon berikatan hidrogen. Kenapa demikian ?

Molekul	H _f bentuk keto (kkal/mol)	H _f bentuk enol (kkal/mol)	Tetapan keseimbangan K _{eq}
6 Aseton			
2,4-pentadion non ikatan hidrogen			
2,4-pentadion dengan ikatan hidrogen			

PERCOBAAN VI

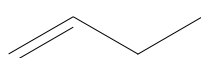
DEHIDRASI 1-BUTANOL DAN STABILITAS RELATIF DARI ALKENA

Tujuan

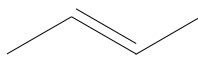
Menentukan kestabilan relatif dari isomer

Latar Belakang

Dehidrasi alkohol seperti 1-butanol akan menghasilkan campuran butena yaitu 1-butena, cis- dan trans 2-butena. Rendemen relatif dari produk dapat ditentukan secara eksperimental. Dengan menghitung energi dari setiap isomer, kita dapat memperkirakan kestabilan relatif dari isomer tersebut. Jika kestabilan termodinamik dari isomer sesuai dengan hasil eksperimen maka dikatakan reaksi dikontrol secara termodinamik, dan jika tidak demikian, maka reaksi dikatakan dikontrol secara kinetik.



1-butena



trans-2-butena



cis-2-butena

Prosedur

Gambarkan struktur 1-butena kemudian di model build dan lakukan optimasi geometri menggunakan ab initio dengan himpunan basis 6-31G. Catat energi dari struktur tersebut. Lakukan hal yang sama untuk senyawa cis- dan trans-2-butena. 1-butena mempunyai dua buah ikatan tunggal C-C. Program HyperChem tidak perlu menjalankan optimasi geometri pada sudut torsi. Pada kenyataannya model builder seringkali menandai harga yang tidak layak secara energi. Dengan alasan tersebut, sebaiknya dilakukan pengaturan beberapa sudut sebelum menyimpulkan bahwa struktur tersebut adalah struktur yang stabil.

Lihatlah molekul sepanjang ikatan tunggal C-C dan perhatikan konformer eklips. Untuk mengubah harga sudut torsi, pilih 4 atom yang menunjukkan sudut torsi. Dari menu *Edit*, pilih *Set bond torsion* dan masukkan besaran sudut yang

diinginkan. Dengan tool *Select, double-click* pada ikatan rotasi. Pemilihan ikatan ini dan segala sesuatu pada satu sisi saja. Lakukan reoptimasi geometri dan catat energi yang dihasilkan dari setiap konformer yang stabil dari isomer-isomer tersebut.

Baik dari energi MM+ maupun panas pembentukan dari perhitungan semiempiris dapat digunakan untuk menentukan stabilitas relatif dari isomer. Panas pembentukan juga dapat dibandingkan secara langsung dengan harga eksperimental.

Isomer	Energi MM+	ΔH_f hitung	ΔH_f eksp.
1-butena			0,02
Cis-2-butena			-1,7
Trans-2-butena			-2,72

Dari hasil yang diperoleh, perkirakan isomer mana yang dominan dalam campuran produk tersebut. Jika hasilnya demikian, tentukan reaksi tersebut dikontrol oleh kinetik atau termodinamik.