

# PENGGUNAAN METODE SEMIEMPIRIK PM3 UNTUK EVALUASI INTERAKSI ALLOPURINOL-ASAM METAKRILAT UNTUK SINTESIS POLIMER TERCETAK MOLEKUL

Iqmal Tahir<sup>1,2,\*</sup>, Mohd Noor Ahmad<sup>1</sup> dan Dahyar Arbain<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Kimia, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia 55281

<sup>2</sup>University Malaysia Perlis, Kangar Perlis, 01000 Malaysia

## ABSTRAK

Tahir *dkk.*, 2012. Penggunaan Metode Semiempirik PM3 Untuk Evaluasi Interaksi Allopurinol-Asam Metakrilat Untuk Sintesis Polimer Tercetak Molekul

Polimer tercetak molekul untuk aplikasi sensor allopurinol berbasis *Quartz Crystal Microbalance* dapat dirancang dengan pemodelan molekul menggunakan metoda mekanika kuantum-semiempirik PM3. Kajian ditentukan berdasarkan interaksi molekular antara allopurinol sebagai templat dan asam metakrilat sebagai monomer fungsional, sehingga diperoleh rasio mol antara allopurinol dan asam metakrilat secara teoritik. Pemodelan molekul dilakukan dengan pendekatan perhitungan mekanika kuantum semi empirik PM3 pada perangkat lunak Hyperchem 8.0. Hasil penelitian menunjukkan interaksi yang terbentuk melibatkan interaksi non kovalen terutama ikatan hidrogen. Kestabilan struktur pre kompleks dari allopurinol – asam metakrilat paling tinggi pada rasio mol 1:3 yang digunakan sebagai rekomendasi rasio mol untuk sintesis polimer tercetak allopurinol.

**Kata kunci :** allopurinol, asam metakrilat, semiempirik PM3, polimer tercetak molekul, *Quartz Crystal Microbalance*

## ABSTRACT

Tahir *et al.*, 2012. Use of PM3 Semiempirical Method to Evaluate of Allopurinol-Methacrylic Acids Interaction for Synthesis of Molecular Imprinted Polymer

Molecular imprinted polymer of allopurinol for sensing application based on *Quartz Crystal Microbalance* can be designed using molecular modeling applying quantum mechanics-PM3 semiempirical calculation. The study is performed theoretically by evaluating of the molecular interaction between allopurinol as templat molecule and methacrylic acids as functional monomer molecules. All of the calculation is run on PM3 semiempirical level using HyperChem Software. The result showed that the existences of interaction are formed by non covalent binding especially hydrogen bonding. Structure stability of pre complex between allopurinol-methacrylic acid is relatively optimum at ratio 1:3 and it can be used as the experimental mole ratio to synthesize of allopurinol imprinted polimer.

**Keywords :** allopurinol, methacrylic acid, semiempirical PM3, molecular imprinted polymer, *Quartz Crystal Microbalance*

## PENDAHULUAN

Pengobatan penyakit asam urat umumnya dilakukan dengan obat yang dapat menghambat aktivitas kerja enzim *xanthine oxidase* (XO) sehingga mampu mengontrol katabolisme purin dalam tubuh (Nuki, 2006). Salah satu obat sintesis yang digunakan untuk terapi asam urat adalah senyawa allopurinol atau 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol. Penggunaan allopurinol ternyata juga memiliki efek samping sehingga diperlukan upaya kontrol dan analisis dosis allopurinol dalam tubuh. Selain itu bagi produsen obat, analisis allopurinol juga bermanfaat dalam rangka penjaminan mutu kadar bahan aktif dalam obat (Khayon *dkk.*, 2008).

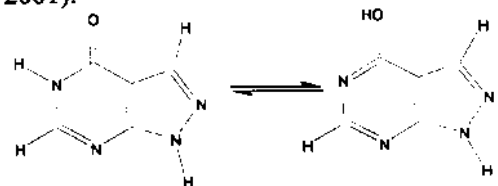
Analisis allopurinol dapat dilakukan dengan menggunakan cara konvensional teknik titrasi volumetri (Hassib *dkk.*, 1986) atau dengan instrumentasi seperti khromatografi (Reinders *dkk.*, 2007), spektrofotometri (Khayon *dkk.*, 2008), elektroforesis kapiler (Ruiz *dkk.*, 2003), atau teknik lainnya. Cara titrasi dan spektrofotometri memerlukan reagen dan larutan standar dalam jumlah besar serta memerlukan langkah kerja yang cukup kompleks. Teknik yang lain memerlukan instrumentasi yang mahal. Dengan demikian diperlukan teknik alternatif untuk analisis allopurinol yang lain tetapi tetap memberikan hasil yang akurat dan selektif. Hal ini

dapat dilakukan dengan penggunaan sensor berbasis *Quartz Crystal Microbalance* (QCM) yang dapat melakukan proses analisis bahan pada skala mikrogram (Xu dkk., 2009). Sensor QCM adalah satu teknologi yang cukup menjanjikan untuk keperluan identifikasi analit karena relatif berharga murah, memiliki sensitivitas tinggi, dan berukuran kompak sehingga dapat bersifat portabel (Shafiqul dkk., 2005).

Sensor QCM bekerja berdasarkan perbedaan frekuensi akibat penyerapan massa analit di permukaan elektroda pada kristal kuarsa. Liu dkk. (2006) menyebutkan bahwa selektivitas sensor dapat ditingkatkan dengan penggunaan lapis tipis sebagai filter menggunakan bahan yang dikenal sebagai polimer tercetak molekul atau *Molecular Imprinted Polymer* (MIP). MIP merupakan teknologi baru yang meniru kemampuan enzim untuk mengenali substrat secara selektif yakni dengan pembuatan situs pengenalan molekul secara selektif dengan pencetakan molekul tersebut pada bahan polimer (Sellergren, 2001). Prosedur sintesis MIP dilakukan dengan pencampuran molekul target yang kemudian pada akhir proses dilepaskan kembali sehingga meninggalkan bekas ruang berupa kaviti. Polimer yang dibentuk dengan penambahan templat tersebut sehingga menghasilkan kaviti yang menyerupai molekul asal dari sisi ukuran, bentuk dan keberadaan situs fungsional (Kirsch dkk., 2000).

MIP yang akan dilapiskan pada permukaan elektroda QCM dapat dibuat dengan cara polimerisasi dan kemudian produk akhir dilapiskan dengan menggunakan matriks tertentu. Sintesis tersebut dilakukan berdasarkan prinsip polimerisasi dengan melibatkan molekul target (templat), monomer fungsional, *crosslinker*, inisiator dan pelarut. Untuk keperluan optimasi komposisi tertentu dan kondisi proses sintesis MIP dapat dilakukan dengan langkah *trial and error*, desain eksperimen atau desain berbantuan komputer (*computer aided design*, CAD). Piletsky dkk. (2001) dan Davies dkk. (2004) telah melaporkan hasil desain MIP dengan pendekatan lebih rasional untuk memilih jenis monomer fungsional yang dapat mengikat molekul templat secara lebih baik. Desain berbantuan komputer untuk MIP relatif dapat membantu misal untuk penentuan rasio mol antara templat dan monomer fungsional yang digunakan. Kajian ini berdasarkan interaksi antara monomer dan templat untuk membentuk struktur kompleks yang stabil dan hal ini dapat ditentukan dengan menggunakan parameter energi ikat untuk membentuk kompleks tersebut (Yao dkk., 2008). Pada aplikasi untuk bahan polimer tercetak molekul ini sendiri, kajian pemodelan molekul telah banyak dilaporkan di beberapa penelitian (Karim dkk., 2007, Spivak 2005; Liu dkk., 2007; Yao dkk., 2008,) dan

berhasil menghasilkan data teoritik yang bermanfaat untuk sintesis selanjutnya. Interaksi monomer dan templat ini dapat dilakukan penggunaan perhitungan mekanika kuantum *ab initio* atau semi empirik. Buam dan Lyngdoh (2000) telah menggunakan metoda semi empirik PM3 pada kajian interaksi molekular pada senyawa yang memiliki atom nitrogen seperti halnya pada pada struktur allopurinol. Allopurinol memiliki struktur seperti ditunjukkan pada gambar 1. Allopurinol di dalam larutan akan berada pada kesetimbangan bentuk tautomer antara bentuk netral (alkohol) dan bentuk keton (Costaz & Acevedo-Chaves, 2001).



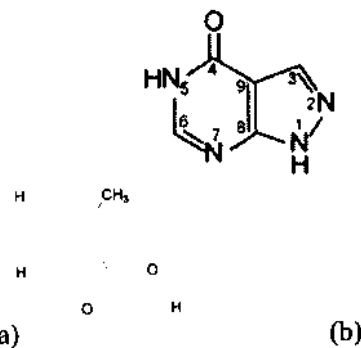
Gambar 1. Struktur senyawa allopurinol dalam kesetimbangan bentuk netral dan keton.

Pada penelitian ini disajikan hasil pemodelan molekul interaksi antara allopurinol dan asam metakrilat sebagai monomer fungsional dengan pendekatan metoda semiempirik PM3. Penelitian dilakukan dengan tujuan mengetahui kondisi rasio mol terbaik antara allopurinol dan asam metakrilat sehingga dapat dipilih untuk keperluan sintesis MIP guna aplikasi pembuatan sensor allopurinol berbasis QCM.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan dan Alat

Pemodelan molekul yang dilakukan terhadap struktur molekul allopurinol (Gambar 2(a)) sebagai templat dan asam metakrilat (Gambar 2(b)) sebagai monomer fungsional. Struktur allopurinol ditentukan dengan diasumsikan dalam bentuk keto / netral.



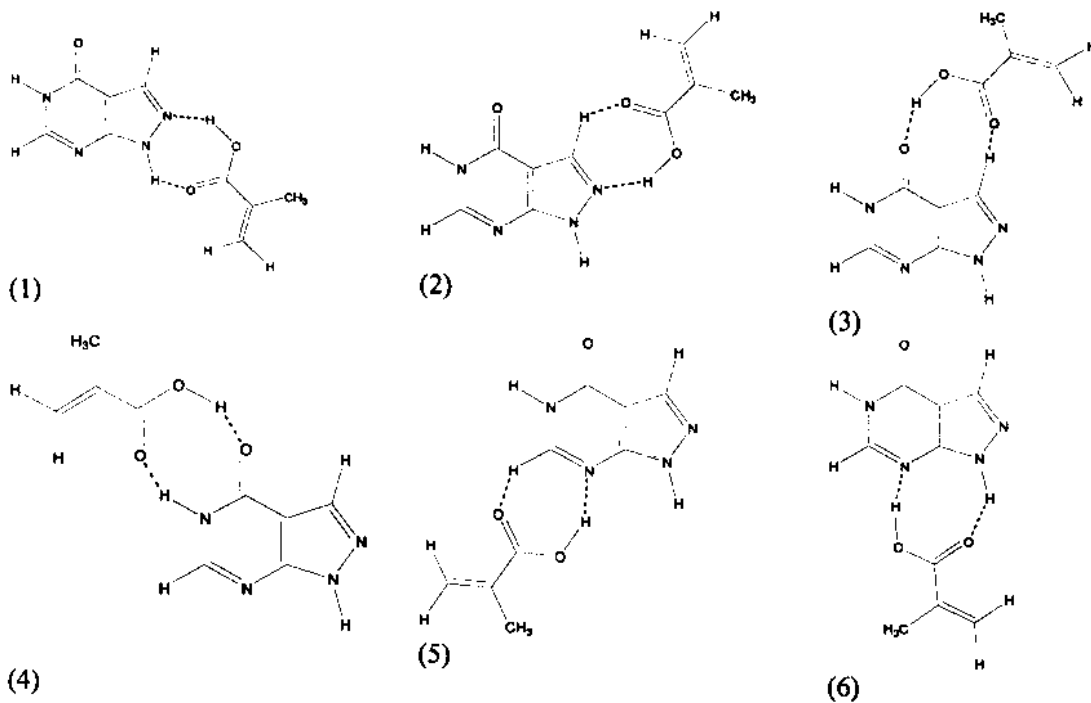
Gambar 2. Struktur 2D dari molekul (a) allopurinol sebagai templat dan (b) asam metakrilat sebagai monomer fungsional. Penomoran pada allopurinol digunakan untuk indek atom penyusun kerangka utama.

Perangkat lunak yang digunakan untuk menjalankan semua perhitungan adalah Hyperchem 8.0 (Hypercube). Semua perhitungan dilakukan menggunakan perangkat komputer dengan spesifikasi prosesor Intel® Core™2 quad CPU-Q9550 @2.83GHz, memori 4.00GB dan sistim operasi 32-bit.

### Cara Kerja

Pemodelan molekul allopurinol dan asam metakrilat dilakukan pada keadaan fasa gas dan molekul diasumsikan terisolasi dari molekul lain. Setelah itu dilakukan pemodelan beberapa struktur kompleks yang terbentuk antara satu molekul allopurinol dan variasi jumlah molekul asam

metakrilat. Kajian interaksi antar molekul senyawa dilakukan dengan fokus pada interaksi intermolekular khususnya ikatan hidrogen yang terbentuk antara molekul allopurinol-asam metakrilat. Model kompleks yang dihitung diasumsikan berupa interaksi molekul monomer pada sisi paling aktif pada struktur allopurinol. Langkah ini diterapkan pada kombinasi kompleks yang terbentuk dari satu molekul allopurinol dan n molekul asam metakrilat dengan n=1-5. Pada Gambar 3 disajikan konformasi enam kemungkinan model kompleks yang dapat dibentuk dari allopurinol dan asam metakrilat. Angka dalam kurung menyatakan pengkodean kombinasi interaksi yang digunakan pada paper ini.



Gambar 3. Pengkodean nomor kompleks allopurinol-asam metakrilat

Langkah pemodelan berupa optimasi geometri tiap struktur dan pencatatan data parameter elektronik yang diperoleh. Setiap model senyawa dibuat struktur 2D dengan paket perangkat lunak Hyperchem 8.0 dan kemudian dibentuk menjadi struktur 3D. Proses optimasi geometri struktur dilakukan untuk memperoleh konformasi struktur terstabil dengan menggunakan metoda semiempirik AM1. Batas konvergensi ditentukan berdasarkan batas gradien perubahan energi sebesar 0,005 kkal/(Å.mol) dengan menggunakan metoda Polak-Ribiere. Data hasil perhitungan akan diperoleh berupa data energi dan struktur elektronik senyawa.

Kajian interaksi antar molekul senyawa dilakukan dengan fokus pada interaksi intermolekular

khususnya ikatan hidrogen yang terbentuk antara molekul allopurinol-asam metakrilat. Konfigurasi kompleks dari molekul-molekul tersebut dibentuk dengan cara penataan gugus-gugus fungsi yang berpotensi untuk membentuk ikatan hidrogen. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri seperti halnya pada struktur tunggal. Analisis kestabilan kompleks tersebut ditentukan berdasarkan nilai energi interaksi allopurinol-asam metakrilat yang ditentukan dari persamaan berikut :

$$\Delta E = [E_{\text{komplek}} - E_{\text{allopurinol}} - n.E_{\text{asam metakrilat}}] \quad (1)$$

Perhitungan ini mengacu pada referensi dari Farrington dkk. (2006) dengan nilai n pada kasus ini adalah n = 1-5.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi antarmolekul selalu melibatkan sisi-sisi aktif yang terdapat dalam molekul-molekul baik pada molekul allopurinol maupun asam metakrilat. Pada pembuatan MIP untuk lapis tipis pada kristal QCM maka interaksi antarmolekul ini ditujukan untuk menaikkan tingkat selektivitas pada kaviti yang terbentuk sehingga dapat mengikat molekul target yakni allopurinol dengan baik dan selektif. Interaksi yang dirancang berupa interaksi non kovalen yang umum melibatkan ikatan hidrogen atau interaksi dipol-dipol maka hal ini mudah untuk dipelajari dengan menggunakan pemodelan molekul yang berdasarkan metoda mekanika kuantum. Pada pembahasan ini disajikan uraian tentang stuktur allopurinol dan bagian selanjutnya tentang kajian interaksi allopurinol-asam metakrilat.

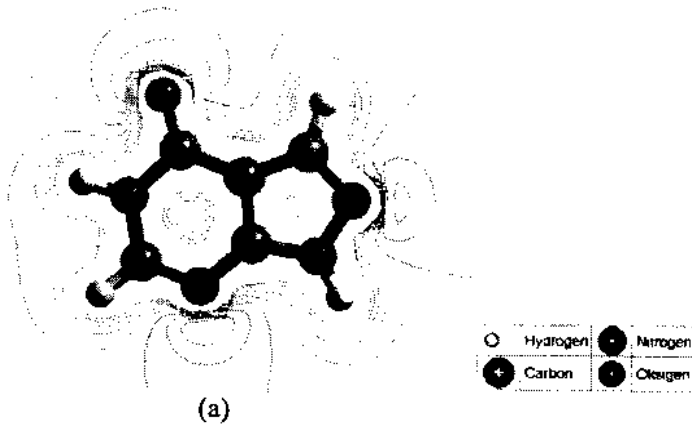
### Analisis Struktur Allopurinol

Data struktur elektronik allopurinol yang digunakan untuk mempelajari sisi aktif molekul berupa peta kontur potensial elektrostatik dan

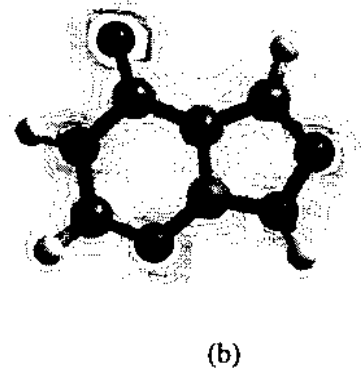
kerapatan muatan elektronik. Gambaran data tersebut dapat membantu menuntun pada daerah interaksi non kovalen antar molekul.

Peta kontur potensial elektrostatik untuk allopurinol dapat dilihat pada gambar 4(a). Pada gambar terlihat beberapa sisi aktif yang ditunjukkan dengan warna merah yakni pada beberapa bagian struktur allopurinol khususnya pada atom oksigen dan dua atom nitrogen yang tidak mengikat hidrogen (atom N2 dan N7). Daerah tersebut memungkinkan sebagai sisi yang berpotensi untuk interaksi dengan molekul lain.

Gambar 4(b) menunjukkan peta kerapatan muatan elektronik allopurinol. Dari sini tampak kerapatan elektron yang tinggi yang ditunjukkan dengan garis-garis berwarna hijau. Kerapatan elektron pada atom oksigen dan atom nitrogen akan semakin tinggi untuk menunjukkan muatan parsial yang lebih bersifat elektronegatif pada area tersebut. Hal ini membantu untuk melihat daerah yang memungkinkan pembentukan interaksi hidrogen. Secara tidak langsung kerapatan elektron ini mengindikasikan sisi aktif yang ada pada molekul allopurinol.



Gambar 4. Ilustrasi visual model molekul allopurinol muatan total



(a) proyeksi kontur potensial elektrostatik dan (b) kerapatan muatan total

Pada allopurinol tampak beberapa situs aktif yang dimungkinkan berinteraksi dengan monomer yang bersifat asam seperti asam metakrilat ini. Pada gambar 4(a) tampak ada situs aktif yang ditunjukkan garis berwarna merah yakni sisi keton, atom N7 dan atom N2. Untuk atom N2 dapat memberikan kemungkinan dua posisi konformasi pembentukan interaksi ikatan hidrogen dengan asam metakrilat. Dengan demikian dari tiga posisi sisi aktif allopurinol memberikan enam kemungkinan interaksi asam metakrilat untuk menempel pada allopurinol. Hasil inilah yang kemudian digunakan untuk penentuan

kompleks interaksi allopurinol-asam metakrilat seperti yang sudah ditunjukkan pada Gambar 3.

### Interaksi Allopurinol-Asam Metakrilat

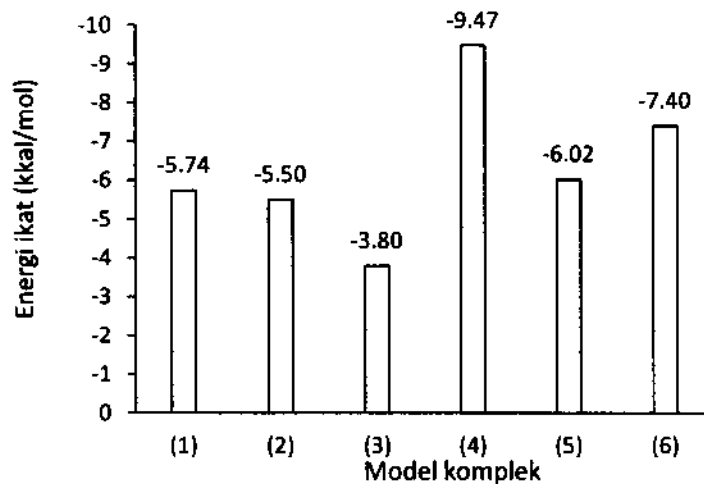
Komplek antara allopurinol dan asam metakrilat dapat terjadi melalui interaksi ikatan non kovalen khususnya ikatan hidrogen. Pada bagian ini disajikan data pemodelan untuk interaksi satu molekul allopurinol dan satu molekul asam metakrilat. Data disajikan pada Gambar 5.

Pada Gambar 5 terlihat energi ikat ( $\Delta E$ ) yang diperoleh pada besaran  $-4\sim-9$  kkal/mol. Besaran

tersebut relatif mendekati besaran untuk energi interaksi berupa ikatan hidrogen sekitar  $-4\sim-8$  kkal/mol. Dengan demikian dapat dipahami kalau allopurinol dan asam metakrilat telah berinteraksi secara non kovalen menggunakan jenis ikatan hidrogen.

Interaksi asam metakrilat pada allopurinol dengan melibatkan ikatan hidrogen mengindikasikan bahwa sisi karboksilat mengarah pada allopurinol dan sisi vinil menjauhi. Ikatan hidrogen tersebut terbentuk dari atom hidrogen dari monomer dengan atom

oksigen atau atom nitrogen dari allopurinol dan sekaligus interaksi atom oksigen dari monomer dengan atom hidrogen dari allopurinol. Perbedaan elektronegativitas yang tinggi dari kedua atom tersebut serta tidak ada halangan sterik mengakibatkan pembentukan ikatan hidrogen yang terjadi pada sisi tersebut. Pada saat sintesis nantinya, rantai vinil dari monomer akan mengalami reaksi adisi dengan efek penambahan inisiator dan kemudian terjadi reaksi polimerisasi dengan tersambung oleh molekul-molekul *crosslinker* yang ditambahkan.



Gambar 5. Nilai  $\Delta E$  kompleks allopurinol-asam metakrilat pada rasio 1:1

Data  $\Delta E$  pada Gambar 5 diperoleh dengan menggunakan persamaan (1) yang merupakan selisih antara energi total pembentukan kompleks terhadap masing-masing molekul allopurinol dan asam metakrilat. Semakin tinggi nilai negatif dari energi ikat ini memiliki korelasi dengan kestabilan kompleks atau menunjukkan bahwa kompleks tersebut lebih eksis untuk terbentuk. Dengan kata lain struktur kompleks yang memiliki nilai  $\Delta E$  tinggi maka berarti akan menghasilkan MIP yang relatif lebih selektif. Nilai  $\Delta E$  yang tertinggi terlihat untuk kompleks (4). Kompleks (4) ini melibatkan ikatan hidrogen dari kontribusi atom oksigen dari gugus keton pada allopurinol.

Berdasarkan tujuan peningkatan selektivitas MIP terhadap molekul target yakni allopurinol maka rasio 1:1 diduga kurang dapat mencapai tujuan tersebut. Untuk pencetakan molekul yang melibatkan interaksi non kovalen maka kompleksasi terhadap templat tidak cukup kuat yang berarti MIP akan memiliki jumlah situs pengikat dan selektivitas yang rendah (Anderson & Nicholls, 1997)

Kombinasi kompleks yang terbentuk antara allopurinol dan asam metakrilat untuk rasio yang lebih tinggi selanjutnya dikembangkan berdasarkan

kemungkinan posisi yang sudah dilakukan. Tinjauan kompleks yang mungkin terbentuk pada rasio lebih dari 1 ini mengutamakan alasan sterik yakni asam metakrilat diduga tidak dalam posisi yang berdekatan. Apabila berdekatan secara eksperimen tidak mungkin terjadi pada kondisi pencampuran bahan karena diduga asam metakrilat akan terdistribusi dan sebagian akan cenderung berinteraksi dengan pelarut atau *crosslinker* yang digunakan. Kombinasi untuk rasio 1:2 yang selanjutnya dipelajari adalah sebagai berikut (1)-(3), (1)-(4), (1)-(5), (2)-(4), (2)-(5), (3)-(4) and (3)-(6). Kombinasi untuk rasio 1:3 adalah kompleks-kompleks (1)-(3)-(4), (1)-(3)-(5), (2)-(3)-(5), (2)-(3)-(6) and (2)-(4)-(6). Kombinasi untuk rasio 1:4 ada 4 kemungkinan yaitu (1)-(2)-(4)-(5), (1)-(3)-(4)-(5), (1)-(3)-(4)-(6) dan (2)-(3)-(4)-(6). Terakhir untuk kompleks pada rasio 1:5 hanya satu kemungkinan yaitu kompleks (1)-(2)-(3)-(4)-(5).

#### Analisis rasio optimum

Analisis kestabilan struktur kompleks yang terbentuk antara allopurinol dan asam metakrilat selanjutnya dipelajari berdasarkan nilai energi ikat ( $\Delta E$ ) seperti disajikan pada Tabel 1. Nilai kompleks

yang memberikan nilai  $\Delta E$  tertinggi untuk setiap rasio diberikan tanda bintang. Komplek dengan nilai  $\Delta E$

tersebut selanjutnya digunakan sebagai dasar analisis pencarian model yang representatif untuk setiap rasio.

**Tabel 1.** Nilai  $\Delta E$  kompleks allopurinol - asam metakrilat pada beberapa rasio perbandingan.

Rasio	Komplek	$E_{\text{komplek}}$ (kkal/mol)	Energi ikat, $\Delta E$ (kkal/mol)
1 : 1	(1)	-2752,14	-5,74
	(2)	-2751,90	-5,50
	(3)	-2750,20	-3,80
	(4)	-2755,87	-9,47 *
	(5)	-2752,42	-6,02
	(6)	-2753,80	-7,40
1 : 2	(1) - (3)	-3951,06	-6,91
	(1) - (4)	-3959,14	-14,99 *
	(1) - (5)	-3956,01	-11,86
	(2) - (4)	-3957,50	-13,35
	(2) - (5)	-3955,69	-11,54
	(3) - (5)	-3952,73	-8,58
	(3) - (6)	-3955,02	-10,87
1 : 3	(1)-(3)-(4)	-5160,84	-18,94
	(1)-(3)-(5)	-5156,35	-14,45
	(2)-(3)-(5)	-5151,94	-10,04
	(2)-(3)-(6)	-5152,24	-10,33
	(2)-(4)-(6)	-5161,71	-19,80 *
1 : 4	(1)-(2)-(4)-(5)	-6354,87	-15,21
	(1)-(3)-(4)-(5)	-6362,63	-22,97
	(1)-(3)-(4)-(6)	-6363,07	-23,42 *
	(2)-(3)-(4)-(6)	-6358,55	-18,90
1 : 5	(1)-(2)-(3)-(4)-(5)	-7565,23	-27,83 *

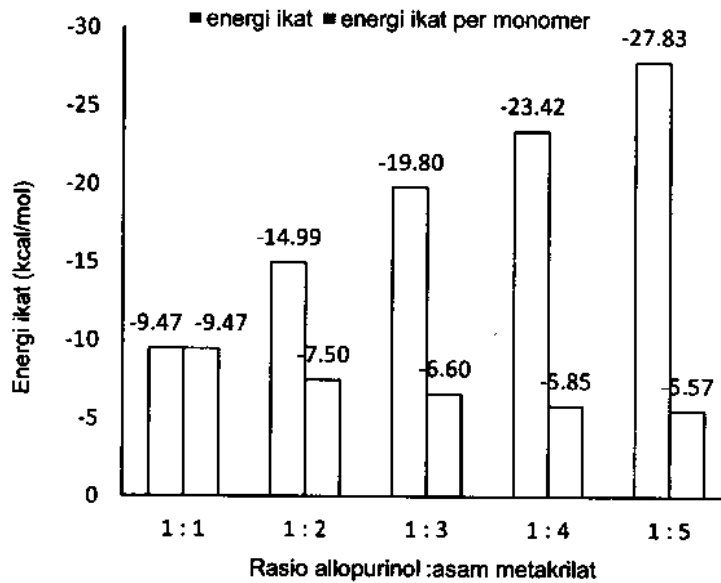
Catatan :  $E_{\text{allopurinol}} = -1548,65$  kkal/mol and  $E_{\text{metakrylic acid}} = -1195,75$  kkal/mol. Notasi bintang (\*) menunjukkan kompleks dengan energi ikat tertinggi pada setiap rasio.

Nilai  $\Delta E$  tertinggi untuk setiap rasio allopurinol dan asam metakrilat selanjutnya disajikan pada Gambar 6. Dari data terlihat kenaikan rasio ini menghasilkan nilai  $\Delta E$  yang terus bertambah, hal ini dapat dipahami karena jumlah interaksi juga terus bertambah, sehingga tidak dimungkinkan informasi yang cukup untuk memilih rasio optimum. Konsekuensi dari kenaikan  $\Delta E$  adalah selektivitas MIP terhadap allopurinol semakin baik tetapi dari sisi eksperimen maka akan menyulitkan proses pelepasan kembali templat dari MIP saat pencucian. Demikian juga pada saat aplikasi untuk sensor misalkan lapis tipis MIP di QCM sudah mengikat allopurinol maka pelepasan kembali untuk proses regenerasi akan menjadi lebih sulit.

Apabila ditentukan nilai energi ikat per molekul asam metakrilat maka dapat diperoleh gambaran yang lebih spesifik. Pada gambar 6, tampak bahwa penurunan nilai energi ikat per monomer antara

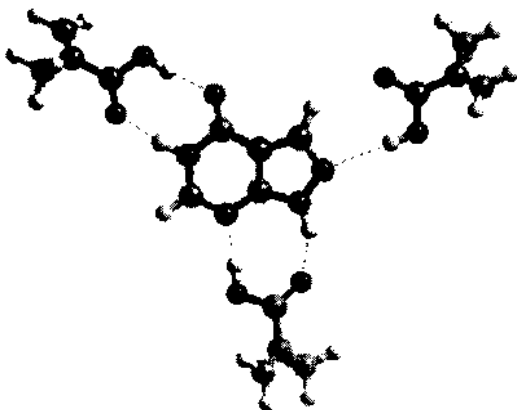
rasio 1:3 sampai 1:5 sudah tidak begitu tajam lagi dan relatif tidak memiliki perbedaan cukup tinggi. Pada aplikasi sebagai sensor, kemudahan molekul target untuk menempel pada permukaan elektroda QCM menjadi pertimbangan utama dan demikian juga setelah respon frekuensi QCM terbaca maka molekul hendaknya juga dapat meninggalkan permukaan kembali. Pada akhirnya sensor QCM seperti ini dapat digunakan berulang dengan tingkat reproduksibilitas yang tinggi.

Pada sisi lain kalau dilihat pada model yang terbentuk, maka mulai model kompleks untuk rasio 1:4 dan 1:5 sudah tidak murni lagi terbentuk dari interaksi allopurinol dan asam metakrilat saja. Pada kompleks dengan jumlah monomer tinggi seperti ini ada interaksi yang kuat antar monomer yang berdekatan dan dengan demikian diasumsikan bentuk kaviti pada MIP yang diharapkan juga tidak ideal lagi.



Gambar 6. Nilai  $\Delta E$  kompleks yang paling stabil untuk setiap rasio allopurinol-asam metakrilat

Berdasarkan uraian tersebut maka rasio allopurinol dan asam metakrilat yang dipilih adalah 1:3. Model kompleks yang terbentuk untuk rasio ini disajikan pada Gambar 7. Pada rasio ini selektivitas kaviti pada MIP tetap diharapkan tinggi. MIP untuk allopurinol dipersyaratkan tinggi karena untuk dapat mengenali molekul ini secara spesifik dalam rangka menghasilkan sensor yang selektif. Untuk diketahui allopurinol memiliki kemiripan dengan beberapa molekul lain yang terdapat dalam sampel untuk keperluan analisis masalah asam urat seperti xanthin, hypoxanthin, dan beberapa molekul lainnya.



Gambar 7. Model interaksi antara allopurinol dan asam metakrilat pada rasio 1 : 3.

## KESIMPULAN

Desain polimer tercetak allopurinol dapat dibantu dengan menggunakan pemodelan molekul

yang dapat membuat riset tanpa harus optimasi penentuan rasio templat-monomer secara eksperimen. Pemodelan dengan menggunakan metoda semiempirik PM3 menunjukkan rasio allopurinol-asam metakrilat sebesar 1:3 yang merupakan rekomendasi untuk rasio mol eksperimen pada sintesis MIP guna bahan pelapisan kristal QCM sensor allopurinol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Andersson, H.S. & Nicholls, I.A. 1997. Spectroscopic Evaluation of Molecular Imprinting Polymerization Systems. *Bioorg. Chem.* 25: 203-211.
- Buam, D.M.L. & Lyngdoh, R.H.D. 2000. Self-Associative Base-Pairing in Some Nitrogen Heterocycles: A PM3 SCF-MO Study. *J. Molec. Struct. (Theochem).* 505: 149-159.
- Costas, M.E. & Acevedo-Chaves, R. 2001. Density Functional Study of Anionic Allopurinol Tautomers. *J. Molec. Struct. (Theochem).* 543: 243-258.
- Davies, M.P., Biasi, V.D. & Perrett, D. 2004. Approaches to The Rational Design of Molecularly Imprinted Polymers. *Anal. Chim. Acta.* 504: 7-14.
- Farrington, K., Magner, E. & Regan, F. 2006. Predicting The Performance of Molecularly Imprinted Polymers: Selective Extraction of Caffeine by Molecularly Imprinted Solid Phase Extraction. *Anal. Chim. Acta.* 566: 60-68.
- Hassib, S.T., Safwat, H.M. & Elbagry, R.I. 1986. Spectrophotometric Determination of Some Anti-Inflammatory Agents Using N-Bromosuccinimide. *Analyst.* 111: 45-481.
- Karim, K., Breton, F., Rouillon, R., Piletska, E.V., Guerreiro, A., Chianella, I. & Piletsky, S.A. 2007. How to Find Effective Functional Monomers for

- Effective Molecularly Imprinted Polymers? *Advanced Drug Delivery Rev.* 57: 1795-1808.
- Khayoon, W.S., Al-Abaichy, M.Q., Jasim, M. & Al-Hamadany, M.A. 2008. Spectrophotometric Determination of Allopurinol in Tablet Formulation. *J. Phys. Sci.* 19:, 23-30.
- Kirsch, N., Alexander, C., Lubke, M., Whitcombe, M.J. & Vulfson, E.N. 2000. Enhancement of Selectivity Of Imprinted Polymers Via Post-Imprinting Modification of Recognition Sites. *Polymer.* 41: 5583-5590.
- Liu, Y., Wang, F., Tan, T. & Lei, M. 2007. Study of The Properties of Molecularly Imprinted Polymers by Computational And Conformational Analysis. *Anal. Chim. Acta.* 581: 137-146.
- Nuki, G., 2006. *Gout. Medicine.* 34: 417-423.
- Piletsky, S.A., Karim, K., Piletska, E.V., Day, C.J., Freebairn, K.W., Legge, C. & Turner, A.P.F. 2001. Recognition of Ephedine Enantiomers by Molecularly Imprinted Polymers Designed Using A Computational Approach. *Analyst.* 126: 1826-1830.
- Reinders, M.K., Nijdam, L.C., van Roon, E.N., Movig, K.L.L., Jansen, L.T.A., van de Laar, M.A.F.J. & Brouwers, J.R.B.J. 2007. A Simple Method for Quantification of Allopurinol and Oxipurinol in Human Serum by High-Performance Liquid Chromatography with UV-Detection. *J. Pharm. & Biomed. Anal.* 45: 312-317.
- Ruiz, T.P., Lozano, C.M., Tomás, V. & Galera, R. 2003. Development of A Capillary Electrophoresis Method for The Determination of Allopurinol and Its Active Metabolite Oxypurinol. *J. Chromat. B.* 798: 303-308.
- Sellergren, B. 2001. *Molecularly Imprinted Polymers: Man-made mimics of antibodies and their applications in analytical chemistry.* Elsevier, Amsterdam.
- Shafiqul, A.K.M., Ismail, Z., Ahmad, M.N., Saad, B., Othman, A.R. & Shakaff, A.Y. 2005. Transient Parameters of A Coated Quartz Crystal Microbalance Sensor for The Detection of Volatile Organic Compounds (VOCs). *Sensors and Actuators B - Chem.* 109: 238-243.
- Spivak, D.A. 2005. Optimization, Evaluation, and Characterization of Molecularly Imprinted Polymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57: 1779-1794.
- Xu, X., Cang, H., Li, C., Zhao, Z. & Li, H. 2009. Quartz Crystal Microbalance Sensor Array for The Detection OF Volatile Organic Compounds. *Talanta.* 78: 711-716.
- Yao, J., Li, X. & Qin, W. 2008. Computational Design and Synthesis of Molecular Imprinted Polymers with High Selectivity for Removal of Aniline from Contaminated Water. *Anal. Chim. Acta.* 610: 282-288.