

STUDI KUANTUM FARMAKOLOGI SENYAWA TURUNAN SULFONAMIDA 2,4 DIAMINO 6 QUINAZOLINE SEBAGAI ANTIMALARIA DENGAN MENGGUNAKAN METODE AB INITIO

Bobi Royan Alfadlii, Saibun Sitorus dan Rahmat Gunawan

*Program Studi Kimia FMIPA Universitas Mulawarman
Jalan Barong Tongkok No. 4 Kampus Gunung Kelua Samarinda, 75123*

ABSTRAK

Telah diterapkan metode berbasis Ab-Initio dalam suatu analisa QSAR (Quantum Structure Activity Relationship) untuk dapat membuktikan dimana letak pusat aktif senyawa sulfonamida yang telah diketahui nilai persen aktivitasnya secara eksperimen laboratorium. Terdapat tiga tahapan komputasi dalam penelitian ini. Pertama, komputasi struktur elektron semua senyawa yang terlibat dalam 16 substituen senyawa beserta nilai R dari masing-masing senyawa dalam rangka memperoleh struktur optimum serta nilai momen dwikutub dan muatan bersih senyawa-senyawa tersebut. Kedua, teknik analisa data dengan pembuatan model kuantum farmakologi dari kombinasi variabel atom-atom yang selalu terdapat pada 16 senyawa tersebut. Ketiga, analisa regresi multilinear dengan menggunakan beberapa parameter statistik seperti koefisien korelasi (r dan r^2) dan standar estimasi (SE). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa metode Ab-Initio berhasil membuktikan daerah pusat aktif senyawa sulfonamida dengan $n=16$, $R=0,99$, dan nilai $SE=0,08$ menunjukkan hubungan kuantitatif yang nyata terhadap antiplasmodial dengan model persamaan terbaik sebagai berikut :

$$\log A = 13,10(\pm 0,04)qC1 - 193,21qC2 + 95,47qC3 - 63,18qC4 - 2,54qC5 + 151,38qC6 + 9,33(\pm 0,02)qC7 + 30,32(\pm 0,02)qC8 - 2,91qO1 - 0,04(\pm 0,66)qO2 + 72,37(\pm 0,03)qN1 - 108,91(\pm 0,03)qN1 + 2,96qS + 1,01(\pm 0,04)\mu$$

Kata kunci: Sulfonamida, Antimalaria, Qsar, Regresi, Ab-Initio

A. PENDAHULUAN

Metode Ab Initio telah banyak di aplikasikan pada persoalan organik terutama untuk dapat mengetahui parameter sifat kimia suatu senyawa. Satu diantaranya ialah pemanfaatan analisa hubungan struktur kimia dengan aktivitas farmakologis ini adalah untuk desain dan pengembangan senyawa obat antimalaria. Melihat kondisi saat ini yang begitu krisis terhadap kebutuhan obat antimalaria di lingkungan endemik, seiring semakin bertambahnya resistensi plasmodium maka dibutuhkan pengembangan obat antimalaria yang dapat mengatasi resistensi terhadap semua jenis plasmodium.

Resistensi obat pada malaria dikarenakan adanya parasit yang masih tetap hidup ataupun mengadakan multiplikasi walaupun penderita mendapat pengobatan antimalaria. Sulfonamida merupakan satu dari beberapa

kelompok obat antimalaria dari golongan antibakteri, senyawa sulfonamida tergolong ampuh dalam mencegah perkembangan plasmodium malaria dalam metabolisme tubuh suatu organisme, senyawa ini bekerja berdasarkan antagonisme saingan (kompetitif).

Melihat begitu besarnya peran aktivitas antimalaria dalam mengatasi resistensi plasmodium malaria, maka perlu dilakukannya riset tentang analisa 16 substituen aktivitas struktur turunan sulfonamida 2.4 diamino 6 quinazoline sebagai senyawa obat antimalaria melalui studi kuantum farmakologi dengan menggunakan metode Ab Initio yang bertujuan untuk memperoleh nilai aktivitas farmakologi terbaik dengan keakuratan perhitungan metode yang digunakan.

B. METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Analisa Struktur Elektronik

Terlebih dahulu di buat struktur senyawa 3D pada 16 substituen senyawa yang kemudian dilakukan optimisasi untuk memperoleh konformasi struktur terbaik dengan menggunakan Avogadro, setelah itu dilakukan input optimisasi dengan menggunakan himpunan basis STO-3G, maksimum iterasi 200, dengan 300 tahap pengulangan untuk tiap struktur.

2.2. Membuat Model Kuantum Farmakologi

Selanjutnya dibuat kombinasi variabel model persamaan kuantum farmakologi dari muatan bersih

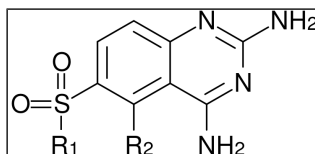
atom dan momen dwikutub yang dipilih untuk mendapatkan rekapitulasi struktur elektronik adalah atom-atom yang selalu terdapat pada ke-16 senyawa yaitu atom C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, N1, N2, O1, O2 dan S1.

2.3. Analisis Regresi Multilinear

Analisa regresi multilinear dilakukan dengan menggunakan program GNU PSPP, data yang disajikan pada tabel meliputi data aktivitas dari 16 senyawa 2.4 diamino-6-quinazoline sebagai variabel tak bebas serta muatan atom dan momen dipol sebagai variabel bebas.

Perhitungan model hubungan variabel bebas dengan data aktivitas ini menggunakan beberapa parameter statistik seperti, koefisien korelasi (r dan r^2) dan standar eror estimasi (SE) dengan menggunakan metode enter,

berdasarkan pada model kuantum farmakologi yang telah dibuat.



Gambar 1. Struktur 2,4 diamino 6 quinazoline

Tabel 1 Data sekunder aktivitas senyawa 2,4-diamino-6-quinazoline

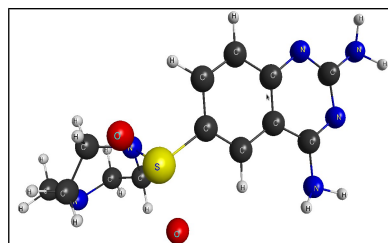
No	R1	R2	%
Mol_1	N(C ₂ H ₅) ₂	H	3.3
Mol_2	N(CH ₂) ₅	Cl	2.3
Mol_3	N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H	0.3
Mol_4	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	0.3
Mol_5	N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	H	0.7
Mol_6	N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	0.1
Mol_7	N(CH ₂) ₅	H	4.4
Mol_8	N(CH ₂) ₄	H	5.0
Mol_9	N[(CH ₂) ₂ O]	H	4.7
Mol_10	N[(CH ₂) ₂ S]	H	2.5
Mol_11	N[(CH ₂) ₂ NCH ₃	H	1.0
Mol_12	N[(CH ₂) ₂ NC(=O)OC ₂ H ₅	H	0.2
Mol_13	NH-C ₆ H ₄ -4Cl	H	0.7
Mol_14	NH-C ₆ H ₄ -3Br	H	0.3
Mol_15	NCH ₃ -C ₆ H ₄ -4Cl	H	0.3
Mol_16	NCH ₃ -C ₆ H ₅	H	0.3

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

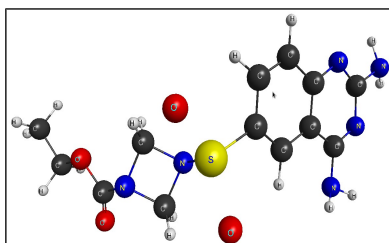
Menggunakan data skunder aktivitas senyawa turunan sulfonamida 2.4 diamino-6-quinazoline sebagai antimalaria yang tertera pada Tabel 1. Struktur utama senyawa turunan sulfonamida 2.4 diamino-6-quinazoline ditunjukkan pada Gambar 1. Yang mana persen aktivitas dari tabel 1 di atas akan digunakan sebagai variabel terikat dari penelitian ini, sedangkan variabel bebasnya akan diperoleh dari muatan elektron dan momen dipol dari atom: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, N1, N2, O1, O2, dan S.

Setiap molekul yang dimodelkan dalam penelitian ini dilakukan minimisasi energi, Hal tersebut bertujuan agar diperoleh model senyawa dengan energi molekul yang paling kecil, sehingga perhitungan

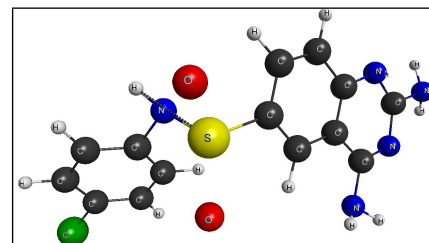
deskriptor yang dilakukan untuk tiap senyawa dapat memperoleh hasil yang tepat, dalam proses minimisasi energi digunakan nilai konvergensi sebesar 1×10^{-4} kkal/A.mol yang merupakan nilai gradien toleransi konvergensi terbaik pada metode ab-initio dalam pencarian geometri terminimisasi serta menggunakan fungsi basis slater dalam setiap perhitungan yang dilakukan. Keunggulan utama pada fungsi basis slater adalah kemampuannya menerangkan kelakuan orbital pada jarak pendek dan panjang, berikut pula disajikan pada Tabel 2 nilai minimisasi struktur elektronik yang menggunakan Avogadro dengan pengaturan Auto optimization pada MMFF94 dan juga GAMESS pada nilai konvergensi 1×10^{-4} kkal/A.mol dengan STO-3G.



Gambar 2. Mol_11 N[(CH₂)₂]₂NCH₃



Gambar 3. Mol_12 N[(CH₂)₂]₂NC(=O)OC₂H₅



Gambar 3. Mol_13 NH-C₆H₄-4Cl

Tabel 2 Nilai minimisasi struktur elektronik dengan 2 kali tahap minimisasi.

Molekul	Avogadro MMFF94 (kJ/mol)	GAMESS STO-3G (kJ/mol)
Mol_1	-626.3457	-1268.0535
Mol_2	-681.7113	-1759.4783
Mol_3	-631.6262	-1345.2133
Mol_4	-531.5736	-1415.7126
Mol_5	-613.7430	-1268.0537
Mol_6	-548.2425	-1438.0967
Mol_7	-618.1089	-1305.4852
Mol_8	-630.4015	-1266.9073
Mol_9	-413.9454	-1340.7373
Mol_10	-474.6257	-1660.1092
Mol_11	-361.5910	-1359.7934
Mol_12	-1059.790	-1506.2897
Mol_13	-579.1573	-1794.4970
Mol_14	-584.2700	-3885.9043
Mol_15	-487.3794	-1833.0698
Mol_16	-478.0089	-1379.0619

Dari tabel 2 terlihat jelas bahwa nilai optimasi yang dihasilkan oleh GAMESS memiliki nilai yang lebih rendah dari hasil optimasi AVOGADRO, hal ini dikarenakan perhitungan ab-initio memberikan energi mutlak dari sistem dengan inti atom yang diam dan elektron bergerak disekitarnya dengan tingkat ketelitian lebih kecil dari 2 kkal/mol relatif terhadap data eksperimen. Sedangkan proses minimisasi pada avogadro hanya berdasarkan pada tingkat nilai elektron valensi yang terdapat pada kulit terluar atom. Berikut beberapa molekul-molekul 3D hasil minimisasi GAMESS dengan fungsi basis STO-3G.

Selanjutnya semua molekul yang telah teroptimasi diatas dihitung *single point energy*-nya untuk dapat mengetahui muatan bersih atom-atom dan momen dipolnya dengan menggunakan paramater analisis seperti pada minimisasi energi, hasil perhitungan single point energi itu disajikan pada tabel 3 yang telah di rekapitulasi pada sistem statistik sehingga analisa regresi multilinear dapat langsung dilakukan untuk dapat diprediksi persamaan kuantum farmakologi terbaiknya dengan:

$$\ln A = P(i)q(i)+D$$

dimana A adalah reaktivitas obat, P(i) parameter statistik regresi multilinear dan kerapatan elektron dari atom ke i senyawa obat dan D adalah momen dipol senyawa obat. Berikut hasil rekapitulasi struktur elektronik yang berisi muatan atom-atom bersihnya dan momen dipolnya. Data muatan bersih atom yang digunakan untuk kajian QSAR dibatasi hingga 6 angka desimal. Penambahan jumlah angka desimal berikutnya relatif tidak banyak berpengaruh pada analisa regresi multilinear yang telah dilakukan hal ini ditunjukkan pada tabel 3.

Dari tabel 3 tersebut terlihat bahwa senyawa dengan struktur yang berbeda menghasilkan aktivitas inhibitor yang berbeda. Hal ini terjadi karena adanya pengaruh substitusi pada atom S dan C nomor 2 dari cincin aromatik. Substitusi pada suatu atom akan berpengaruh terhadap bertambah atau berkurangnya nilai negatif dari muatan atom pada atom-atom diposisi berikutnya karena akan menginduksi atom-atom pada posisi berikutnya. Adanya substitusi satu atom menimbulkan induksi muatan parsial tiap atom pada kerangka dasar penyusun molekul 2,4 diamino-6-quinazoline.

Tabel 3 Rekapitulasi struktur elektronik pada sistem statistik.

Mol	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	O1	O2	S	N1	N2	(kD)
Molekul 1	-4.040364	-3.999448	-3.999928	-4.000667	-3.999880	-3.999272	-1.733475	-3.999556	4.045019	4.052402	3.937630	-2.706581	-2.621605	1.08
Molekul 2	-4.006193	-3.977125	-2.805773	-2.423214	-3.919262	-3.993892	0.395301	-0.370290	4.155988	4.155396	3.830358	0.654357	0.903140	0.39
Molekul 3	-3.8008381	-3.885965	-2.460549	-0.924062	-2.592595	-3.569493	0.021664	-0.439609	4.139290	4.094938	3.632733	0.479428	0.602621	0.25
Molekul 4	-4.080338	-3.999496	-3.999996	-4.000000	-3.999989	-3.998974	-4.000000	-4.000000	3.037589	3.457195	3.583432	-3.000000	-3.000000	1.44
Molekul 5	-4.179062	-3.997536	-3.999996	-3.999997	-3.999984	-3.997599	-4.000461	-3.999993	5.907516	4.352103	5.915431	-3.000185	-3.000253	1.21
Molekul 6	3.999817	3.996527	4.300676	4.227316	3.995620	3.996881	-4.002031	-4.300933	5.808082	4.011538	5.989970	-3.223147	-2.998659	0.39
Molekul 7	2.044280	4.139626	3.997418	3.998811	4.193083	4.139525	4.052758	4.005318	-2.000039	-1.999968	-2.022282	4.997724	4.998440	1.13
Molekul 8	-1.436752	3.655924	3.994206	4.000869	3.939091	3.489265	3.464121	3.993023	-2.000108	-2.000126	-1.997754	3.030731	3.169127	1.03
Molekul 9	-4.158520	-3.997687	-3.999873	-4.000001	-3.999986	-3.997922	-4.000000	-4.002111	4.280120	4.372008	5.524767	-3.000000	-3.000056	1.43
Molekul 10	-4.164511	-3.997694	-3.999996	-4.000000	-3.999982	-3.997613	-4.000000	-4.000000	5.200069	5.285726	5.675347	-2.999999	-3.000000	1.48
Molekul 11	2.071799	4.147681	3.997747	3.998817	4.194678	4.125759	4.005030	4.005450	-1.999962	-2.000000	-2.025997	5.000205	5.000408	1.47
Molekul 12	-4.002670	-3.999878	-3.999999	-4.000000	-3.999998	-3.999879	-4.000000	-4.000000	1.048964	-0.916285	-0.171120	-3.000000	-3.000000	1.96
Molekul 13	4.022182	3.997270	3.996297	4.277057	3.995398	3.997156	-3.996911	4.063609	3.607185	2.994526	1.387197	-3.270331	-1.063220	0.7
Molekul 14	2.105822	4.137026	3.997638	3.998928	4.193291	4.108307	3.987297	4.005468	-1.999975	-2.000051	-2.026322	4.994276	4.997604	1.21
Molekul 15	-4.037729	-3.999226	-3.999985	-4.000004	-3.999989	-4.000004	-3.925422	-3.999799	4.054253	4.080128	3.896671	-2.998220	-2.977464	1.14
Molekul 16	-4.037607	-3.999231	-3.999986	-4.000004	-3.999989	-3.999376	-3.926335	-3.999806	4.055403	4.080129	3.895336	-2.998256	-2.977830	1.14

Tabel 4 Kombinasi variabel kuantum farmakologi dari senyawa 2,4-diamino-6-quinazoline.

Model	Variabel yang diteliti pusat aktif kuantitas senyawa
1	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ , μ
2	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ , μ
3	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ , μ
4	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ , μ
5	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,N ₁ , μ
6	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,N ₁ ,C ₇ , μ
7	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,N ₁ ,C ₇ ,N ₂ , μ
8	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,N ₁ ,C ₇ ,N ₂ ,C ₈ ,μ
9	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,N ₁ ,C ₇ ,N ₂ ,C ₈ ,C ₅ ,μ
10	O ₁ ,O ₂ ,S,C ₁ ,C ₂ ,C ₃ ,C ₄ ,N ₁ ,C ₇ ,N ₂ ,C ₈ ,C ₅ ,C ₆ ,μ

Tabel 5 Parameter P(i) model kuantum farmakologi

Model	Muatan bersih atom													r	SE	F	
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	O ₁	O ₂	S	N ₁	N ₂				μ(kD)
1	-0.08	-	-	-	-	-	-	-	-1.35	0.31	0.81	-	-	-0.55	0.53	1.85	0.79
2	-0.98	0.94	-	-	-	-	-	-	-0.66	0.53	0.36	-	-	0.27	0.66	1.74	1.14
3	-0.98	1.05	-0.12	-	-	-	-	-	-0.66	0.51	0.36	-	-	0.14	0.66	1.84	0.87
4	-0.89	0.14	1.75	-1.03	-	-	-	-	-0.69	0.63	0.25	-	-	0.31	0,67	1,95	0,69
5	-0.88	0.12	1.73	-1.00	-	-	-	-	-0.76	0.63	0.29	-0.03	-	0.24	0,67	2,11	0,53
6	-0.45	-0.58	1.71	-0.52	-	-	1.38	-	-0.72	0.61	0.47	-1.28	-	2.23	0,74	2,09	0,60
7	-0.34	0.18	0.19	-0.45	-	-	1.40	-	-2.14	-1.03	2.89	-5.22	4.13	-0.8	0,84	1,90	0,85
8	-43.79	77.91	-86.33	46.38	-	-	-18.54	-71.48	-3.11	-1.32	2.62	-208.3	291.85	0.27	0,88	1,91	0,84
9	-17.16	31.71	-34.77	19.27	-1.55	-	-6.51	-27.74	-3.45	-0.95	3.20	-84.00	115.62	0.34	0,89	2,19	0,61
10	13.10	-193.2	95.47	-63.18	-2.54	151.38	9.33	30.32	-2.91	-0.4	2.96	72.37	-108.9	1.01	0,99	0,08	482,47

Untuk selanjutnya dilakukan analisa regresi multilinear dengan menggunakan program PSPP berbasis open source dengan operasi sistem LINUX Ubuntu, tetapi sebelum dijalankannya analisa regresi tersebut, terlebih dahulu dibuat kombinasi variabel kuantum farmakologi berdasarkan pada atom-atom yang selalu terdapat pada 16 molekul senyawa.

Untuk senyawa antimalaria turunan 2,4 diamino-6-quinazoline analisis regresi multilinear menghasilkan persamaan QSAR yang cukup baik secara statistik sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5 diatas.

Dari hasil analisa regresi dapat dilihat bahwa persamaan terbaik merupakan persamaan yang terdapat pada model 10 karena memiliki nilai r dan F tertinggi dan nilai SE terkecil. Grafik analisa regresi dikatakan ideal jika r² adalah 1 dan slope-nya sama dengan 1, artinya korelasi variabel tidak bebas dengan variabel laten adalah sempurna. Dilihat dari data parameter statistik tabel 4.4 maka persamaan tersebut merupakan persamaan terbaik karena memiliki nilai parameter r mendekati 1 yaitu r=0,99, ini menyatakan bahwa

korelasi antara struktur elektronik dan aktivitas antimalaria sangat erat.

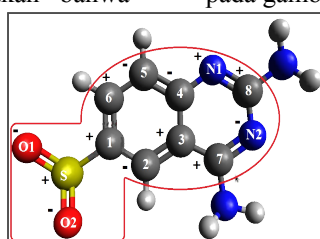
Parameter lainnya adalah SE (Standar error of the estimate), semakin kecil nilai SE maka data yang diperoleh semakin signifikan. Nilai SE dari hasil adalah SE=0,08. Pada analisis yang dilakukan telah diperoleh nilai SE yang relatif kecil yang membenarkan bahwa pada model 10 memiliki nilai aktivitas teoritis yang sangat baik dari nilai aktivitas pada 9 model lainnya.

Adapun bentuk persamaan kuantum farmakologi terbaik dari model 10 adalah sebagai berikut:

$$\log A = 13,10(\pm 0,04)qC1 - 193,21qC2 + 95,47qC3 - 63,18qC4 - 2,54qC5 + 151,38qC6 + 9,33(\pm 0,02)qC7 + 30,32(\pm 0,02)qC8 - 2,91qO1 - 0,04(\pm 0,66)qO2 + 72,37(\pm 0,03)qN1 - 108,91(\pm 0,03)qN1 + 2,96qS + 1,01\pm(0,04)\mu$$

$$n = 16 \quad R = 0,99 \quad SE = 0,08$$

Dari hasil analisa persamaan terbaik kuantum farmakologi ini, maka dapat diketahui pusat aktif dari senyawa 2,4 diamino-6-quinazoline ini ditampilkan pada gambar 5 sebagai berikut:



Gambar 5. Daerah pusat aktif senyawa yang ditandai dengan lingkaran merah.

Ditinjau dari struktur elektronik pada kerangka atom penyusun 16 molekul turunan 2,4 diamino-6-quinazoline maka ada beberapa variabel muatan atom yang penting dan berpengaruh lebih besar dari variabel lain terhadap aktivitas molekul. Bila suatu molekul antimalaria berkompetisi dengan PABA (para amino benzoic acid) dalam memperebutkan enzim dihidrofolat sintetase sehingga pembentukan asam dihidropteroat terganggu dan asam folat yang diperlukan parasit tidak terbentuk maka molekul antimalaria ini cenderung akan bereaksi secara enzimatik terlebih dahulu, baru kemudian senyawa PABA (para amino benzoic acid) akan bereaksi secara enzimatik pula setelah molekul antimalaria ini habis, karena molekul 2,4 diamino-6-quinazoline merupakan analog PABA dan DHFR (dihidrofolat reduktase) inhibitor yang bekerja secara langsung sebagai antagonis, melalui mekanisme

kompetitif terhadap jalur biosintesis asam dihidrofolat dan secara tidak langsung mempengaruhi penggabungan asam glutamat dengan asam dihidropteroat.

Momen dwikutub sangat berpengaruh pada aktivitas molekul antimalaria. Muatan bersih atom yang memiliki kontribusi besar pada analisa regresi multilinear adalah muatan atom C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, N1, N2, O1, O2 dan S. Aktivitas akan berubah bila muatan atom pada 13 atom tersebut berubah. Semakin negatif harga muatan bersih atom maka akan semakin meningkat aktivitas antimalaria dalam mencegah proses pembentukan asam folat yang diperlukan oleh bakteri. Oleh karena itu untuk memprediksi senyawa antimalaria turunan sulfonamida baru perlu memperhatikan momen dipol dan muatan-muatan atom C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, N1, N2, O1, O2 dan S.

D. KESIMPULAN

Berdasarkan dari hasil studi kuantum yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan:

1. Hubungan kuantitatif antara muatan bersih atom dan momen dipole pada atom-atom penyusun kerangka utama molekul 2,4 diamino-6-quinazoline menunjukkan hubungan kuantitatif yang nyata terhadap aktifitas antiplasmodial yang ditunjukkan pada hasil parameter statistik.

2. Model persamaan kuantum farmakologi terbaik pada molekul 2,4 diamino-6-quinazoline adalah model 10 dengan daerah pusat aktif berada pada [C1...C2...C3..C4..C5..C6]... [C4...C3...C7...N2...C8...N1]...S...O1...O2 dua ring aromatik dan satu gugus sulfanidin. Sehingga model 10 dapat digunakan untuk memprediksi molekul antimalaria baru.

E. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya diberikan kepada kedua orang tua yang telah sangat membantu baik dari segi moril maupun dari segi materil

serta kepada Bapak/Ibu Dosen dan teman-teman yang telah membantu hingga dapat terbentuknya jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M. (December 1992). "UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations". *Journal of the American Chemical Society* 114 (25): 10024–10035. doi:10.1021/ja00051a040
2. T.B. Pedersen, J. Kongsted, T.D. Crawford. 2009. "Gas Phase Optical Rotation Calculated from Coupled Cluster Theory with Zero-Point Vibrational Corrections from Density Functional Theory". E68-E75 (2009). doi:10.1002/chir.20778
3. Pranowo Harno Dwi, 2011. Pengantar Kimia Komputasi, Lubuk agung.