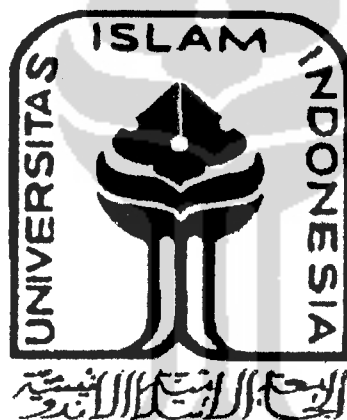


**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN
AKTIVITAS HERBISIDA SENYAWA TURUNAN
1,4 BENZOKUINON BERDASARKAN PARAMETER
ELEKTRONIK**

SKRIPSI

Diajukan guna memenuhi persyaratan untuk
memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) pada Program Studi Ilmu Kimia
pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia
Jogjakarta



Diajukan Oleh :

IZZAH EL MILLAH
No Mhs : 00612055

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
2004**

LEMBAR PENGESAHAN

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS HERBISIDA SENYAWA 1,4-BENZOKUINON BERDASARKAN PARAMETER ELEKTRONIK

Skripsi

Oleh :

Nama : IZZAH EL MILLAH

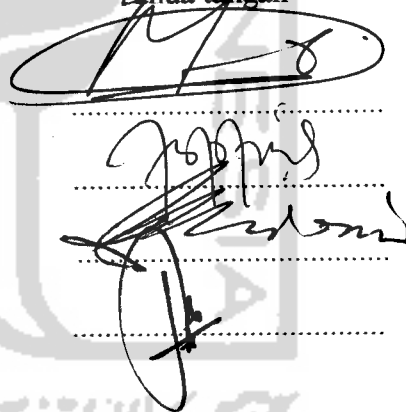
NIM : 00612055

Telah dipertahankan di depan sidang penguji sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Jurusan Ilmu Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia
Jogjakarta

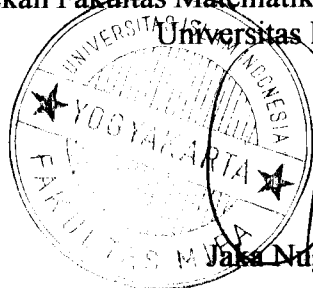
Tim Penguji

1. Riyanto, M.Si
2. Is Fatimah, M.Si
3. Drs. Mudasir, M.Eng, Ph.D.
4. Rudy Syahputra, M.Si.

Tanda tangan



Mengetahui,
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si

HALAMAN PERSEMBAHAN

Assalamualaikum Wr. Wb

Dengan terselesainya skripsi ini penulis sangat ingin mengucapkan syukur kehadirat **Allah Swt** yang telah memberikan rahmat, nikmat serta hidayahNya. **Allah** terimakasih yang sebesar-besarnya karena telah memberikan ku kesempatan untuk mampu bernafas menghirup udara, menikmati keindahan hidup menjadi hambaMu dan semoga Kau selalu memberikan jalan yang terbaik dan ampunan untukku.

Shalawat serta salam semoga selalu tercurah kepada Nabiullah Muhammad Saw yang telah menjadi teladan bagi seluruh umat manusia didunia dan akherat.

Kepada Bapak dan Ibuku kupersembahkan skripsi ini untuk kalian, lewat perjuangan dan do'a kalian lah aku dapat menempuh semua ini dan melalui kalianlah sebagian besar nikmat **Allah** melimpah padaku.

Kepada Pak de Akhid dan Mas El-Fahri makasih banyak kalian telah memberikan dorongan, semangat dan bantuan kepadaku, sorry guys dah banyak ngerepotin dan bikin jengkel kalian, komputernya babak belur nih kecapek-an sampe gak bisa dishutdown. He..he..he..aku lulus duluan!!! kapan kalian nyusul ?? cepet-cepet ya!! biar gak bikin repot bapak dan ibu terus.

Buat adek-adekku Ipung dan Jujut yang mulai beranjak dewasa nih ye, ayo kalian harus semangat dan jangan males terus, rajin belajar and nurut bapak ibu biar ntar gak kecewa di kemudian hari.

Buat temen-temen seperjuanganku, Uly thanks a lot ya dah nemenin aku kemana-mana, ngasih support aku, mau dengerin curhat aku yang pasti bikin kamu boring abis, Yantie thanks a lot juga mau jadi temen deketku tapi kok sekarang kita gak deket-deket amat ya??!!he..he.. becanda kayaknya kita mesti sering ketemu and ngobrol deh!! Watie soy thank u computer and printernya ya ! tenang Soy jodoh ditangan Tuhan dan pasti ada waktunya??!! Mu2n, Dian dan Winni piye jeng chen lingnya, puas ?? ga usah ngiri semua dah diatur ma Yang diatas and makasih kalian baik banget ma aku. Mila kok nama kita sama ya tapi kita bukan anak kembar kan??? Lili.. akhirnya kita wisuda bareng and makasih buat Maz Soni dah bantuin benerin komputerku. Mbak Yennie makasih udah sering-sering ngingetin, ngoreksi and beri support aku (Siraman Rohani... wajib donk... biar sejuk...). Sandra, Hesti, Mba Ranie, Meta, Sri,

Yati, Mba Kasih makasih banyak telah jadi teman kost ku yang baik memberikan dorongan, semangat dan bantuan padaku.

Buat temen-temen Kimia 2000, kan kuingat kenangan manis bersama kalian.

Buat anak-anak KKn SL-44, Imelda makasih dah ngajarin aku SPSS waktu itu aku blank banget tapi karena kamu aku jadi tahu and thanks atas boncengannya. Shinta and meli kalian orangnya baik banget ya. Pertahankan itu. Wahyu diantara anak-anak kkn kamu yang paling tegar and sabar, cheer up girl!! Mbak Nungki gimana kabar adel sekarang? Pasti tambah lucu ya. Asep makasih banyak tumpangannya !! kamu masih suka ngeless??? Salam buat Mu2ng ya! Buat Maz Ul and Aa Warsun kalo boleh usul, kayaknya kalian musti ngilangin kebiasaan yang satu itu deh. Bang Deni, sorry banget ya aku dah bilangin kamu mas galak, tapi aku tahu kok sebenarnya kamu orangnya baik banget. Buat Dek Priyo gimana pencariannya, dah dapet jodohnya?? Nasyyid.. masih jalan terus???? masih pengen ikut AFI, tak do'ain sukses deh... and buat maz danang thanks atas semangatnya. Eh Kapan kita jalan lagi rame-rame?

Buat temen-temenku baik di Tk, SD, SMP, SMA yang ga bisa disebutin satu-satu, bersama kalian aku merajut kenangan dan menuai pengalaman hidup.

Buat komputerku Sorry banget aku udah memforsirmu sampe rusak and belum bisa benerin. Tapi aku yakin kau sangat setia padaku. Thanks a lot.

Kelulusan sudah ditangan tapi tantangan yang nyata terhampar didepan akankah kau sanggup lalui dan raih kemenangan...???

Berakit-rakit kita ke hulu berenang-renang kita ketepian bersakit-sakit dahulu bersenang-senang kita kemudian....(anonim)

Semua yang ada didunia hanya sementara bekal untuk hidup bahagia di akhirat kelak, jadi persiapkan dengan sebaik-baiknya.

Tidak ada kejadian yang kebetulan, semua sengaja dari Alloh untuk mengingatkan kita dan pasti ada tujuan dan hikmah tertentu.

Ya Alloh ajari aku mencintaiMu, mencintai orang-orang yang mencintaiMu dan mencintai apa-apa yang mendekatkanmu pada Mu. Dan semoga cintaku kepadaMu jauh melebihi cintaku pada air yang dingin (do'a ulama terkenal)

Wassalamualaikum wr.wb

KATA PENGANTAR



Assalamualaikum Wr.Wb.

Alhamdulillah robbil a'lamiiin, segala puji semoga senantiasa terpanjat kehadirat Allah Swt. Hanya dengan limpahan rahmat dan hidayahNyalah maka skripsi dengan judul Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas senyawa Turunan 1,4-Benzokuinon Berdasarkan Parameter Elektronik ini dapat terselesaikan. Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad saw beserta keluarga dan para sahabat.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Drs. Mudasir, M.Eng., Ph.D, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan dan saran-saran dari awal hingga akhir pelaksanaan penelitian dan penulisan skripsi.
2. Rudy Syahputra, Msi, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan saran-saran dan dorongan selama penelitian dan penulisan skripsi.
3. Laboratorium Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria yang telah memberikan fasilitas untuk penelitian kepada penulis.
4. Bapak dan Ibu tercinta yang telah memberikan segala sesuatunya dengan tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Melalui anda berdualah nikmat Alloh sebagian besar menyimpah pada ku.

5. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam rangka menyelesaikan penelitian ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga segala kebaikan yang telah diberikan memperoleh balasan yang berlipat ganda dari Alloh Swt. Amin

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih banyak terdapat kekurangannya. Adapun jika ada kebenaran pasti datangnya dari Alloh swt dan jika ada kekurangan pasti datangnya dari penulis sendiri. Akhir kata penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan informasi bagi khasanah ilmu kimia pada umumnya dan bagi penulis sendiri pada khususnya.

Wassalamualaikum Wr.Wb.

Jogjakarta, November 2004

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Batasan Masalah.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas dari Suatu Molekul (Quantitative Structure-Activity Relationship = QSAR).....	5
2.2 Mekanika Kuantum	5
2.3 Metode Semi-empirik AM1.....	6

2.4 Pemodelan Molekul.....	8
2.5 Senyawa Benzokuinon.....	8
2.6 QSAR dari Senyawa 1,4 Benzokuinon pada herbisida.....	9
BAB III DASAR TEORI	
3.1 Mekanika molekul.....	12
3.2 Mekanika Kuantum	
3.2.1 Persamaan Schrodinger.....	13
3.2.2 Austin Model (AM1).....	14
3.2.3 Muatan Atom Bersih.....	15
3.2.4 Momen dipol.....	15
3.3 Optimasi Geometri.....	16
3.4 Metode QSAR.	
3.4.1 Metode Hansch.....	17
3.4.2 Metode Free-Wilson.....	18
3.4.3 Metode QSAR-3D.....	18
3.5 Analisis Statistik QSAR.....	19
3.6 Hipotesis penelitian.....	20
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan yang digunakan.....	22
4.2 Alat yang digunakan.....	22
4.3 Cara Penelitian	
4.3.1 Optimasi Geometri dengan MM+ (Mekanika Molekul).....	23

4.3.2 Perhitungan muatan atom-atom menggunakan metode	
AM1.....	24
4.3.3 Analisis QSAR dengan program SPSS.....	26
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Hasil perhitungan optimasi geometri dengan metode MM ⁺	27
5.2 Hasil perhitungan dengan metode AM1.....	28
5.3 hasil analisis korelasi.....	30
5.4 Hasil analisis regresi multilinear.....	32
5.5 Penentuan model persamaan terbaik QSAR.....	36
5.6 Strategi desain senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon..	38
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	43
6.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Struktur senyawa 1,4-benzokuinon dan turunannya.....	9
Gambar 2 Diagram alir prosedur optimasi geometri struktur benzokuinon dengan metode MM.....	24
Gambar 3 Diagram alir prosedur optimasi geometri struktur benzokuinon dengan metode AM1.....	25
Gambar 4 Diagram alir prosedur analisis QSAR dengan program SPSS....	26
Gambar 5 Grafik hubungan antara pI_{50} eksperimen dengan pI_{50} prediksi model 5.....	38



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Struktur senyawa 1,4-benzokuinon pada herbisida dan pl_{50} eksperimen dari literatur (Draber dkk, 1995).....	11
Tabel 2. Data aktivitas senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon.....	22
Tabel 3. Data muatan bersih atom benzokuinon yang dihitung dengan metode AM1.....	29
Tabel 4. Korelasi antar variabel berdasarkan analisis regresi multilinear...	31
Tabel 5. Model QSAR terpilih dari hasil analisis regresi multilinier untuk 12 senyawa 1,4-benzoquinon.....	34
Tabel 6. Perbandingan nilai F_{hitung} dengan F_{tabel}	35
Tabel 7. Macam-macam kemungkinan rancangan senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon.....	39
Tabel 8. Data muatan bersih atom senyawa baru dengan menggunakan metode AM1.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Hasil perhitungan struktur elektronik senyawa dengan metode Semi-empirik AM1.....	47
Lampiran 2 Analisis regresi multilinear.....	55
Lampiran 3 Hasil perhitungan struktur elektronik senyawa baru dengan metode Semi-empirik AM1.....	62



**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS
HERBISIDA SENYAWA TURUNAN 1,4 BENZOKUINON
BERDASARKAN PARAMETER ELEKTRONIK**

Oleh :
IZZAH EL MILLAH
00612055

INTISARI

Telah dianalisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas herbisida dari senyawa 1,4-benzokuinon yang didasarkan pada muatan atom bersih. Perhitungan muatan atom bersih dan momen dipol dilakukan dengan metode Semi-Empirik AM1, sedangkan aktivitas herbisidanya diperoleh dari literatur dan dinyatakan dalam pI_{50} untuk tanaman alga hijau. Perhitungan antara aktivitas herbisida dan muatan bersih atom dilakukan dengan analisis regresi multilinear. Hasil analisis memberikan model persamaan terbaik yaitu :

$$pI_{50} = 31,658 - 81,221qC_1 + 1,624qC_6 + 99,037qO_1 - 83,949qO_2 - 3,532ring$$
$$n = 12, R = 0.984, R^2=0.968, \text{adjusted } R^2=0,942, SE=0,1700, F=36,734, \\ PRESS=0.173463$$

Persamaan tersebut selanjutnya digunakan untuk mendesain senyawa baru dengan molekul dasar yang sama. Dari 10 senyawa baru yang telah didesain terdapat 3 senyawa yang secara perhitungan layak untuk disintesis karena memiliki nilai aktivitas herbisida prediksi lebih tinggi atau sama dengan nilai aktivitas herbisida eksperimen.

Kata kunci : QSAR, 1,4-benzokuinon, aktivitas herbisida.

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS OF HERBICIDES HAVING 1,4-BENZOQUINONES STRUCTURE BASED ON ELECTRONIC PARAMETERS

By :
IZZAH EL MILLAH
00612055

ABSTRACT

Quantitative structure and herbicide activity relationship analysis (QSAR) of 1,4-benzoquinone compounds based on atomic net-charge has been investigated. Calculation of atomic net-charge of 1,4-benzoquinone compounds was conducted by semi-empirical AM1 methods, while herbicide activity of the compounds were collected from literature data and expressed as pl_{50} for green sea-weed. Relationship between atomic net-charge and herbicide activity were studied using multilinear regression analysis. The best linear equation of QSAR is :

$$pl_{50} = 31,658 - 81,221qC_1 + 1,624qC_6 + 99,037qO_1 - 83,949qO_2 - 3,532ring$$

$n = 12, R = 0.984, R^2=0.968, \text{adjusted } R^2=0.942, SE=0.1700, F=36,734,$
 $PRESS=0.173463$

The model was then applied for designing new drug whose basic structures are similar. From ten compounds that has been designed and calculated their theoretical activity, 3 compounds were promising compounds to be synthesized in laboratory because they have herbicide activity value larger or comparable to those of experimental values.

Keyword : QSAR, 1,4-benzoquinones, herbicides activity

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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 yang dipelajari diukur dengan peralatan eksperimen dan hasilnya dinyatakan dalam bentuk numerik. Sedangkan dalam teori, model suatu sistem pada umumnya disusun dalam bentuk himpunan persamaan matematik.

Dalam bidang ilmu kimia terapan seperti kimia farmasi, prediksi teoritis tentang sifat-sifat kimia dan aktivitas suatu molekul menjadi hal yang penting dalam mendukung penelitian tentang pengembangan suatu senyawa obat dengan efektivitas yang lebih tinggi karena hal ini akan mengurangi biaya yang harus dikeluarkan untuk penelitian secara eksperimental yang sifatnya "trial and error". Prediksi teoritis terhadap sifat-sifat kimia suatu molekul yang didasarkan pada perhitungan orbital molekul dengan komputer, mencoba menjembatani masalah ini dengan cara mencari hubungan antara struktur elektronik maupun struktur geometri dari suatu molekul atau kelompok molekul dengan aktivitas molekul tersebut, seperti aktivitas katalitik, farmakologis, toksikologis dan lain-lain (Herawati, 2000).

Pada sisi lain, riset tentang sintesis dan aplikasi bahan-bahan kimia baru perlu dikembangkan dalam rangka diversifikasi produk dan membantu menjawab

permasalahan yang dihadapi oleh manusia. Contoh pada bidang pertanian diperlukan riset sintesis senyawa-senyawa berkhasiat insektisida, herbisida, fungisida dan lain-lain. Salah satu senyawa yang berkhasiat herbisida adalah 1,4-benzokuinon. Sintesis turunan dan analisis aktivitas senyawa tersebut telah dipelajari oleh Draber dkk (1995) yaitu dengan meneliti aktivitas herbisida turunan 1,4-benzokuinon yang menyerang alga hijau *Chlamydomonas reinhardtii*.

Berdasarkan kenyataan tersebut, dalam kesempatan ini akan dilakukan penelitian tentang aplikasi kimia komputasi berdasarkan mekanika kuantum untuk menganalisis hubungan kuantitatif struktur elektronik dengan aktivitas herbisida senyawa 1,4-benzokuinon.

1.2 Perumusan Masalah

1. Apakah kerapatan elektron dari atom-atom dalam senyawa 1,4-benzokuinon pada herbisida dapat dihitung dengan menggunakan metode semi-empirik (Mekanika Kuantum) AM1 dengan perangkat lunak simulasi dan permodelan molekul yang dikeluarkan oleh *HyperChem* ?
2. Apakah model persamaan matematis yang menghubungkan aktivitas obat dengan struktur elektronik molekul obat dapat ditentukan dengan melakukan fitting program regresi multilinear terhadap kedua variabel tersebut ?

3. Apakah masuknya substituen pada posisi tertentu dalam senyawa 1,4-benzokuinon pada herbisida akan mengubah harga aktivitas biologis senyawa tersebut ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan antara kerapatan elektron senyawa herbisida 1,4-benzokuinon yang didapat dari perhitungan orbital molekul menggunakan metode semi-empirik Austin Model (AM1) dengan data aktivitas herbisida senyawa tersebut yang telah dilaporkan dalam literatur dan menentukan suatu model persamaan QSAR dari senyawa herbisida 1,4-benzokuinon dengan menggunakan perangkat lunak komputer SPSS fitting regresi multilinear.

Berdasarkan model persamaan QSAR terbaik yang diperoleh, maka dapat diperoleh informasi tentang atom-atom dalam struktur senyawa yang mempunyai pengaruh kuat terhadap aktivitas herbisidanya, sehingga dapat diasumsikan bahwa atom-atom tersebut merupakan daerah pusat aktif dari senyawa herbisida 1,4-benzokuinon. Dari sisi aktif yang diperoleh, dapat diusulkan rancangan obat baru dengan struktur dasar obat yang sama, yang diharapkan mempunyai aktivitas herbisida lebih tinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini dapat diketahui hubungan antara kerapatan elektron senyawa herbisida 1,4-benzokuinon yang didapat dari perhitungan orbital molekul menggunakan metode semi-empirik Austin Model (AM1) dengan data aktivitas herbisida senyawa tersebut yang telah dilaporkan dalam literatur dan menentukan suatu model persamaan QSAR dari senyawa herbisida 1,4-benzokuinon dengan menggunakan program komputer SPSS *fitting* regresi multilinier. Hal ini akan membantu dalam rancangan (*design*) senyawa herbisida baru yang mempunyai struktur dasar 1,4-benzokuinon.

1.5 Batasan Masalah

Bahasan dibatasi pada analisis hubungan kuantitatif antara sifat struktur elektronik sebagai distribusi muatan atom-atom terhadap aktivitas herbisida dari senyawa 1,4-benzokuinon.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hubungan Kuantitatif Struktur – Aktivitas dari Suatu Molekul (*Quantitative Structure Activity Relationship = QSAR*)

Hubungan Kuantitatif Struktur dan aktivitas (HKSA) biologis suatu molekul merupakan bagian penting bidang kimia medisinal, dalam usaha mendapatkan suatu senyawa baru dengan aktivitas yang lebih besar, selektivitas yang lebih tinggi, toksisitas yang sekecil mungkin dan dalam rangka meminimalkan faktor coba-coba dalam mendesain obat baru sehingga memperpendek jalur sintesis (Siswandono dan Sukarjo, 1995).

Hubungan antara struktur dan aktivitas biologis tersebut dinyatakan secara matematis, sehingga sering disebut Hubungan Kuantitatif Struktur – Aktivitas atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). Metode dari QSAR ini adalah mencari hubungan matematis antara aktivitas suatu molekul dan sifat-sifat kimia molekul yang meliputi ukuran (sterik), lipofilisitas/polaritas ataupun struktur elektroniknya (Grant dan Richards, 1995).

2.2 Mekanika Kuantum

Struktur molekul dapat dimodelkan dengan menggunakan metode klasik dalam bentuk dinamik dan mekanika molekul (Molecular Mechanics, MM). Medan gaya klasik didasarkan pada hasil empiris dan merupakan nilai rata-rata dari sejumlah besar data molekul. Untuk mengetahui lebih jelas tentang struktur atau sifat lain yang bergantung pada distribusi kerapatan elektron, maka

penyelesaiannya harus didasarkan pada pendekatan yang lebih baik mendasar dan bersifat umum yaitu, kimia kuantum.

Kimia kuantum didasarkan pada postulat mekanika kuantum yang menggambarkan sistem sebagai fungsi gelombang yang diperoleh dengan menyelesaikan persamaan Schrödinger. Persamaan tersebut berkaitan dengan sistem dalam keadaan stasioner dan energinya dinyatakan dalam operator Hamiltonian. Operator Hamiltonian dapat dilihat sebagai suatu aturan untuk mendapatkan energi terasosiasi dalam sebuah fungsi gelombang yang menggambarkan posisi dari inti atom dan elektron dalam sistem. Namun dalam prakteknya, persamaan Schrödinger tidak dapat diselesaikan secara eksak sehingga perlu pendekatan seperti pada pendekatan *ab initio* atau *semi-empirik*.

Secara umum, kimia kuantum hanya dapat diterapkan pada sistem kecil untuk mendapatkan ketelitian yang tinggi. Metode ini dapat memprediksikan sifat elektronik seperti muatan atom, polarisabilitas, momen dipol, koefisien partisi, volume molar, konstanta pergeseran kimia pada NMR dan dapat diterapkan pada sistem non-standar yang tidak mungkin diselesaikan dengan mekanika molekul, karena tidak tersedianya parameter-parameter tersebut dalam perhitungannya (Ruslan, 2003).

2.3 Metode Semi-empirik AM1

Perhitungan semi-empirik merupakan perhitungan orbital molekul yang didasarkan pada metode perhitungan mekanika kuantum. Perhitungan ini dilakukan sebagai penyelesaian persamaan Schrödinger dengan menggunakan

pendekatan-pendekatan tertentu untuk menggambarkan sifat-sifat elektron dari suatu atom atau molekul. Perhitungan semi-empirik meliputi tujuh metode yaitu, metode *Extended Huckel*, CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*), INDO (*Intermediate Neglect of differential Overlap*), MINDO/3 (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), AM1 (*Austin Model*) dan PM3 (*Parameterisation Model*). Dari semua metode perhitungan diatas metode AM1 dan PM3 merupakan metode yang paling akurat dan hasil perhitungannya mendekati harga yang diperoleh secara eksperimen (Grant and Richards, 1995). Adapun metode AM1 memiliki keunggulan dibandingkan metode CNDO dan MNDO karena secara teoritis metode AM1 dapat melakukan koreksi terhadap adanya tolakan antar inti dan pengaruh ikatan hidrogen. Metode AM1 juga merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya, seperti CNDO dan MNDO (Leach, 1996).

Metode AM1 telah diparameterisasi untuk unsur-unsur H, B, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I dan Hg, sehingga metode ini baik untuk memodelkan kebanyakan senyawa organik. Beberapa penambahan dan pembatasan dalam model AM1 antara lain model ini mampu memprediksi ikatan hidrogen dan energi aktivasi relatif lebih benar dibanding metode sebelumnya (Jensen, 1999).

Secara umum, AM1 merupakan salah satu metode semi-empirik yang akurat dan merupakan metode pilihan untuk kebanyakan kasus (Howard and Melver, 1996).

2.4 Pemodelan Molekul

Pemodelan molekul merupakan suatu cara untuk menampilkan perilaku molekul maupun sistem molekul sesuai dengan keadaan aslinya (di alam). Dengan pemodelan molekul ini diharapkan dapat dipelajari sifat-sifat molekul maupun sistem molekul tersebut, terutama sifat-sifat yang sulit diamati dalam percobaan sesungguhnya (Leach, 1996).

Pada dasarnya pemodelan dengan menggunakan komputer merupakan pemodelan secara sistematis dari molekul dan sifat-sifatnya, seperti posisi atom (koordinat kartesian dan koordinat internal), sifat-sifat elektronis atom, maupun energi yang merupakan satu set dari persamaan-persamaan yang meliputi jarak atom, tipe atom dan susunan ikatan (Gosper, 1995).

2.5 Senyawa Benzokuinon

Senyawa benzokuinon adalah senyawa kuinon yang secara struktural memiliki bentuk yang sangat sederhana, senyawa ini memiliki satu cincin homosiklik sebagai senyawa induk dan mengikat 2 atom O pada posisi para. Benzokuinon merupakan produk dari reaksi oksidasi senyawa hidrokinon. Oksidasi berlangsung dengan bahan pengoksidasi sangat lembut, seperti Ag^+ atau Fe^{3+} , dan mudah balik. Meskipun hidrokinon sederhana tidak berwarna, senyawa kuinon berwarna (Fessenden, 1989). Selain itu senyawa p-benzokuinon juga merupakan senyawa herbisida organik, yang potensial menghambat proses fotosintesis pada tumbuhan dengan merusak reaksi cahaya dan menghambat transport elektron pada fotosistem II. Senyawa ini juga mampu menghalangi

transport elektron mitokondria dengan ditandai oleh inhibisi dari respirasi tahap III dan IV dalam mitokondria.



Gambar 1. Struktur senyawa 1,4-benzokuinon dan senyawa turunannya

2.6 QSAR dari Senyawa Herbisida 1,4-Benzokuinon

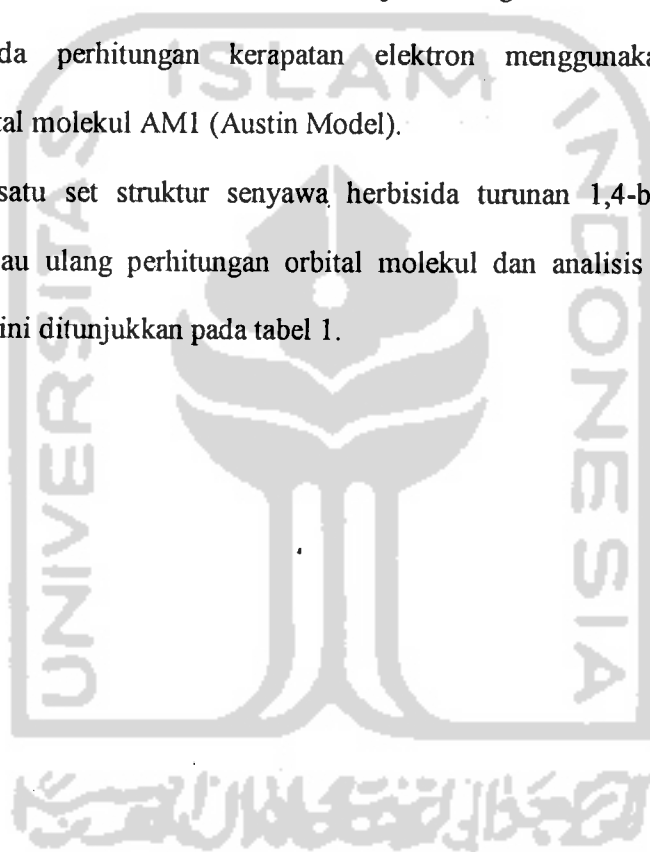
Sejumlah peneliti telah mempelajari hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas sejumlah senyawa yang mempunyai aktivitas herbisida. Salah satunya adalah Draber dkk yang mempelajari tentang hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas dari Kuinon dan Akridon yang menghambat transport elektron fotosistem II pada proses fotosintesis tumbuhan alga hijau *Clamydomonas reihardtii* berdasarkan lipofilisitas/kepolaran.

Pada penelitian QSAR senyawa 1,4-benzokuinon sebelumnya, aktivitas biologis senyawa 1,4-benzokuinon dihubungkan dengan parameter log P dan pKa. Pada perhitungan Log P dan pKa, jika harga Log P optimum dan pKa optimum dikombinasikan akan didapatkan persamaan bilinear pada Log P dan pKa, dengan global optimum pKa sekitar 6-7 dan Log P sekitar 4-5. Aktivitas ini digunakan

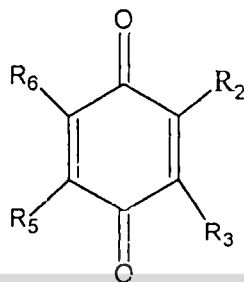
untuk mengembangkan model-model yang dinyatakan dalam $\log (1/C)$ dimana C adalah konsentrasi herbisida (pl_{50}). pl_{50} merupakan $-\text{Log}$ konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat elektron fotosintesis yang mengalir dari air ke suatu akseptor tiruan hingga dapat membunuh 50% tumbuhan yang diuji.

Dalam penelitian ini analisis QSAR terhadap senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon pada herbisida akan ditinjau ulang. Analisis dilakukan berdasarkan pada perhitungan kerapatan elektron menggunakan metode perhitungan orbital molekul AM1 (Austin Model).

-Adapun satu set struktur senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon yang akan ditinjau ulang perhitungan orbital molekul dan analisis QSAR-nya dalam penelitian ini ditunjukkan pada tabel 1.



Tabel.1. Struktur senyawa 1,4-benzokuinon pada herbisida dan pI_{50} eksperimen dari literatur (Draber dkk, 1995).



No	R2	R3	R5	R6	pI_{50} Eksperimen
1	Br	Br	Br	Me	4.48
2	Cl	Cl	H	CMe ₃	4.85
3	Br	Me	Br	CHMe ₂	4.85
4	Cl	Cl	Cl	Cl	4.50
5	Br	OCHMe ₂	Br	OCHMe ₂	4.70
6	Br	Br	CMe ₃	H	5.30
7	Br	Br	Br	Br	5.62
8	I	I	I	I	6.59
9	I	I	CMe ₃	H	6.37
10	NO ₂	Me	NO ₂	CHMe ₂	4.85
11	Br	(CH ₂) ₅ Me	Br	Br	5.85
12	CMe ₃	H	Br	Br	5.26

Catatan : pI_{50} : $-\log I_{50}$ yang berarti bahwa semakin besar harga pI_{50} , aktivitas herbisida senyawa tersebut semakin baik.

BAB III

DASAR TEORI

3.1 Mekanika Molekul

Mekanika molekul (MM) merupakan salah satu metode pemodelan molekul yang ada dalam kimia komputasi, terutama untuk mendiskripsikan struktur dan sifat-sifat makromolekul (Allinger dan Bowen, 1991). Metode ini mengabaikan gerak elektronik dan hanya menghitung energi suatu sistem sebagai fungsi posisi inti, sehingga mekanika molekul tidak dapat memberikan informasi tentang sifat-sifat yang tergantung pada distribusi elektron dalam suatu molekul, (Leach, 1996).

Prinsip mekanika molekul didasarkan pada pendekatan Born-Oppenheimer, yang menganggap bahwa inti yang jauh lebih berat dari elektron, bergerak relatif lambat dan dapat dianggap diam pada saat elektron bergerak mengelilinginya (Atkins, 1994). Metode mekanika molekul didasarkan atas prinsip-prinsip sebagai berikut :

1. Inti dan elektron dipandang sebagai partikel yang menyerupai atom (*atom-like*).
2. Partikel *atom-like* tersebut berbentuk sferis (jari-jarinya diperoleh dari pengukuran eksperimen atau teori) dan memiliki muatan atom *netto* (bersih).
3. Interaksi didasarkan atas potensial klasik dan pegas (Hukum Hook).

4. Interaksi harus dispesifikasikan terlebih dahulu untuk atom-atom yang dipelajari.
5. Interaksi menentukan distribusi ruang dari partikel seperti atom dan energinya.

Di dalam model mekanika molekul 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 dapat menghitung energi atom-atom tak berikatan (*non-bonded atom*) yang berinteraksi melalui tolakan van der Waals dan tolakan elektrostatik. 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 :

$$\text{Energi} = \text{energi rentangan} + \text{energi bengkokan} + \text{energi torsi} + \text{energi interaksi tak-berikatan.}$$

3.2 Mekanika Kuantum

3.2.1 Persamaan Schrödinger

Perhitungan kimia kuantum didasarkan pada teori orbital molekul yang menetapkan prinsip-prinsip mekanika kuantum dari suatu sistem kimia, berupa

yang menggambarkan inti dan elektron-elektron yang terdistribusi mengelilingi inti. Hal ini diperoleh dari penyelesaian persamaan 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. Notasi Ψ menyatakan fungsi gelombang yang merupakan deskripsi koordinat kartesian dari partikel-partikel dalam sistem, sedangkan E adalah eigenvalue yang berkaitan dengan energi sistem pada keadaan tersebut (Atkins, 1982).

3.2.2 Austin Model 1 (AM1)

Metode AM1 merupakan salah satu metode perhitungan semi-empirik. Metode semi-empirik umumnya menggambarkan sifat-sifat atom dan molekul, berdasarkan penyelesaian persamaan Schrödinger dengan pendekatan tertentu. Metode AM1 juga merupakan hasil parameterisasi model NDDO (*Neglect Diatomic of Differential Overlap*) pada suku variabel atom. Pada metode AM1 penyelesaian persamaan Schrödinger menggunakan fungsi Gaussian yang dapat menggambarkan tolak menolak sekaligus tarik menarik antara dua atom. Persamaan yang digunakan AM1 untuk menggambarkan besaran yang timbul antara atom, E_{AB} adalah :

$$E_{AB} = E_{MNDO} + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \left\{ \sum_i K_{Ai} \exp[-L_{Ai}(R_{AB} - M_{Ai})^2] + \sum_j K_{Bj} \exp[-L_{Bj}(R_{AB} - M_{Bj})^2] \right\}$$

L adalah fungsi Gaussian Sferis dalam bentuk determinan, sedangkan K dan M adalah parameter-parameter optimasi untuk kedua atom Z_A dan Z_B dimana keduanya berturut-turut adalah muatan inti pada atom A dan atom B. Adapun R_{AB} adalah jarak kedua atom (Leach, 1996).

3.2.3 Muatan Bersih Atom

Konsep muatan atomik atau dipol ikatan sering digunakan secara luas dalam molekul mekanik, namun tidak ada definisi khusus dari muatan atomik dalam sebuah molekul. Muatan atom digunakan untuk menggambarkan kepadatan elektron pada atom dalam molekul. Untuk menentukan muatan atom biasanya digunakan analisis populasi Mulliken. Distribusi kerapatan elektron merupakan kebolehhjadian mendapatkan elektron dalam elemen volume dr yang dinyatakan sebagai :

$$\rho(r) = \sum_{\mu}^N \sum_{\nu}^N P_{\mu\nu} \Phi_{\mu} \Phi_{\nu}$$

Pengintegrasian pada seluruh ruang yang ditinjau akan menghasilkan jumlah total elektron (Pranowo, 2002).

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

3.2.4 Momen Dipol

Momen dipol (μ) merupakan salah satu besaran kuantitatif yang dapat diturunkan dari fungsi gelombang elektronik yang dihitung berdasarkan metode kimia kuantum *ab initio* atau semi-empirik. Momen dipol listrik dari molekul



terkait langsung dengan posisi inti dan fungsi gelombang elektronik secara matematis dinyatakan sebagai berikut:

$$\mu = 2,5416 \left[\sum Z_A r_A - \sum \sum P_{\mu\nu} \langle \mu | r | \nu \rangle \right]$$

dengan keterangan P merupakan total populasi, Z adalah muatan inti dan r adalah jarak. Satuan momem dipole dinyatakan sebagai satuan Debye (D) dimana;

$$1D = 3,335641 \times 10^{-30} \text{ cm (dogra, 1984).}$$

3.4 Optimasi Geometri

Optimasi geometri merupakan metode untuk menghitung dan menampilkan struktur molekul dengan energi potensial minimum dan gaya-gaya atomik terkecil. Optimasi geometri dilakukan untuk menemukan struktur molekul yang stabil yang memiliki energi potensial rendah (Sudarmanto, 2002).

Optimasi dalam istilah proses matematika dimaksudkan untuk menyatakan bahwa suatu struktur didapatkan melalui proses perhitungan dengan cara membandingkan struktur terhitung dengan struktur sebelumnya. Struktur dimodifikasi agar 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. Program yang tersedia akan menyimpan perubahan harga geometri sampai harga spesifik *cut-off* dicapai, pada saat ini molekul dinyatakan telah teroptimasi. Harga *cut-off* spesifik dikenal dengan istilah konvergensi (Azra, 2002).

3.5 Metode QSAR

Berdasarkan pada parameter yang digunakan, kajian QSAR digolongkan dalam 3 metode, yaitu : metode Hansch, metode Free-Wilson, dan metode QSAR 3D atau CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*).

3.5.1 Metode Hansch

Metode Hansch dikembangkan oleh Hansch pada tahun 1964 (Kubinyi, 1993). Model Hansch mengasumsikan aktivitas biologi sebagai fungsi dari parameter-parameter hidrofobisitas (π), elektronik (σ) dan sterik (E_s) yang terdapat pada molekul, yang dapat dinyatakan secara matematis sebagai persamaan berikut :

$$\text{Log } A = a \sum \pi + b \sum \sigma + c \sum E_s + d$$

Dimana, A dinyatakan sebagai aktivitas biologis, Notasi a, b, c dan d dinyatakan sebagai tetapan persamaan regresi. Notasi π adalah tetapan hidrofobisitas substituen menurut Hansch-Fujita, σ adalah tetapan Hammet yang menyatakan sifat elektronik, dan E_s adalah tetapan substituen untuk sterik menurut Taft. Ketiga parameter tersebut diperoleh dari pendekatan ekstra termodinamika atau model kaitan linear energi bebas (*Linear Free Energy Relationship = LFER*), yaitu suatu model matematik yang dikembangkan dari hubungan reaktivitas kimia dengan parameter substituen yang dikemukakan oleh Hammet pada tahun 1938.

Analisis Hansch kemudian dikembangkan dengan menggunakan parameter sifat fisikokimia dari struktur molekul atau menggunakan beberapa parameter teoritis. Parameter-parameter tersebut digunakan sebagai variabel bebas

yang memberikan prediksi harga aktivitas biologis. Istilah “parameter sebagai variabel bebas dalam analisis QSAR sering disebut prediktor atau deskriptor (Sudarmanto, 2002).

3.5.2 Metode Free-Wilson

Model Free-Wilson atau metode *de novo* dikembangkan oleh Free dan Wilson. Metode ini didasarkan pada perkiraan bahwa masing-masing substituen pada struktur senyawa induk memberikan sumbangan yang tetap terhadap aktivitas biologis. Sumbangan ini bersifat *Additive* dan tidak dipengaruhi oleh sumbangan substituen lain (Sarjoko, 1993). Model Free-Wilson mengajukan model matematik yang memperkirakan bahwa aktivitas biologis sama dengan jumlah sumbangan substituen ditambah aktivitas biologis senyawa induk (Free and Wilson, 1964)

$$\text{Log } A = \sum_{i=1}^n S + \mu$$

A adalah aktivitas biologis, S adalah sumbangan substituen pada aktivitas keseluruhan senyawa turunan senyawa induk dengan substituen bersangkutan dan μ adalah aktivitas biologis kerangka dasar atau senyawa induk.

3.5.3 Metode QSAR-3D

Analisis QSAR tiga dimensi (3D) dikembangkan sebagai antisipasi permasalahan yang terdapat dalam analisis Hansch, yaitu senyawa-senyawa enantiomer yang mempunyai kuantitas sifat fisikokimia yang sama, tetapi memiliki aktivitas biologi yang berbeda. Ternyata diketahui bahwa efek stereokimia memegang peranan penting pada harga aktivitas biologis.

Metode QSAR-3D menggunakan prosedur analisis perbandingan medan molekular atau *Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA)* yang dikemukakan oleh Cramér dkk (1988 dalam Sudarmanto, 2002). CoMFA berusaha untuk menyusun suatu hubungan antara aktivitas biologis dan sifat sterik dan atau elektrostatik dari suatu sel senyawa.

Prosedur CoMFA diawali dengan mendefinisikan aturan superposisi dari suatu sel seri senyawa-senyawa, kemudian dilakukan perhitungan energi sterik dan energi interaksi elektrostatik dengan atom-atom dari masing-masing senyawa pada setiap titik kisi (*grid point*) dalam suatu ruang tiga dimensi. Hasil dari prosedur ini adalah suatu matriks yang mempunyai jumlah kolom (energi interaksi medan) lebih banyak daripada jumlah baris (senyawa) (Hasegawa dkk, 1999 dalam Sudarmanto, 2002).

3.6 Analisis Statistik QSAR

Banyak metode statistika multivariat yang dapat digunakan pada kajian QSAR dan memberikan hasil analisis yang memuaskan. Metode dasar yang populer adalah analisis regresi *multilinier*, yaitu metode yang mengkorelasikan beberapa variabel bebas X dan variabel tidak bebas Y (Kubinyi, 1993). Metode ini relatif cukup banyak digunakan pada analisis Hansch ataupun Free-Wilson.

Analisis statistik untuk QSAR dalam penelitian ini menggunakan analisis regresi *multilinear* yang menghubungkan variabel bebas x (parameter sifat fisikokimia struktur yang dalam QSAR disebut prediktor atau deskriptor dan dihitung dengan permodelan molekul) dengan variabel tidak bebas y (parameter

aktivitas biologis). Variabel tidak bebas mengandung suku error (nilai kesalahan), sedangkan variabel bebas diasumsikan untuk tidak mengandung suatu kesalahan apapun (Daniel and Wood, 1980 dalam Sudarmanto, 2002). Dalam kenyataannya, hal ini hanyalah merupakan suatu pendekatan karena parameter sifat fisikokimia mengandung kesalahan eksperimen, hanya saja kesalahan yang terjadi lebih kecil daripada kesalahan eksperimen pada parameter aktivitas biologis. Dalam banyak kasus kesalahan yang terjadi pada variabel bebas telah diketahui. Dalam penggunaan deskriptor kimia kuantum pada suatu seri senyawa, kesalahan komputasi dapat dianggap konstan (Karelsoon dkk, 1996).

3.7 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan batasan masalah di depan dapat dibuat hipotesis sebagai berikut :

- 1 Senyawa turunan 1,4-benzikuinon adalah senyawa organik yang mengandung atom-atom C,H,O dan atom-atom lain yang telah diparameterisasi dalam model AM1. Dengan demikian kerapatan elektron dari atom-atom dalam senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon diperkirakan dapat dihitung dengan menggunakan metode semi-empirik (Mekanika Kuantum) AM1 dengan perangkat lunak komputer simulasi dan permodelan *HyperChem*.
- 2 Aktivitas senyawa herbisida 1,4-benzokuinon dipengaruhi oleh struktur elektroniknya. Dengan melakukan *fitting* program regresi multilinear terhadap harga aktivitas dan struktur elektronik akan dapat ditemukan hubungan

matematis antara aktivitas dan struktur elektronik/kepadatan elektron (QSAR model).

- 3 Masuknya substituen pada posisi tertentu dalam senyawa 1,4-benzokuinon pada herbisida akan mengubah kepadatan elektron senyawa tersebut. Dengan demikian harga aktivitas biologis senyawa tersebut juga akan mengalami perubahan.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan yang digunakan

Pada penelitian ini digunakan data aktivitas senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon pada herbisida yang diperoleh dari literatur (Draber dkk,1995).

Tabel.2. Data aktivitas senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon.

No	R2	R3	R5	R6	pI ₅₀ Eksperimen
1	Br	Br	Br	Me	4.48
2	Cl	Cl	H	CMe ₃	4.85
3	Br	Me	Br	CHMe ₂	4.85
4	Cl	Cl	Cl	Cl	4.50
5	Br	OCHMe ₂	Br	OCHMe ₂	4.70
6	Br	Br	CMe ₃	H	5.30
7	Br	Br	Br	Br	5.62
8	I	I	I	I	6.59
9	I	I	CMe ₃	H	6.37
10	NO ₂	Me	NO ₂	CHMe ₂	4.85
11	Br	(CH ₂) ₅ Me	Br	Br	5.85
12	CMe ₃	H	Br	Br	5.26

4.2 Alat yang digunakan

Peralatan yang digunakan adalah perangkat komputer dengan spesifikasi *Personal Computer PC*, *Processor* tipe pentium IV, RAM 256 MB, *Harddisk* 40.0 GB, dengan perangkat lunak (*software*) sistem windows^{XP}, perangkat lunak (*software*) *HyperChemTM for Windows* versi 6.0, perangkat lunak (*software*) *SPSS[®] for Windows* versi 11.0.

4.3 Cara Penelitian

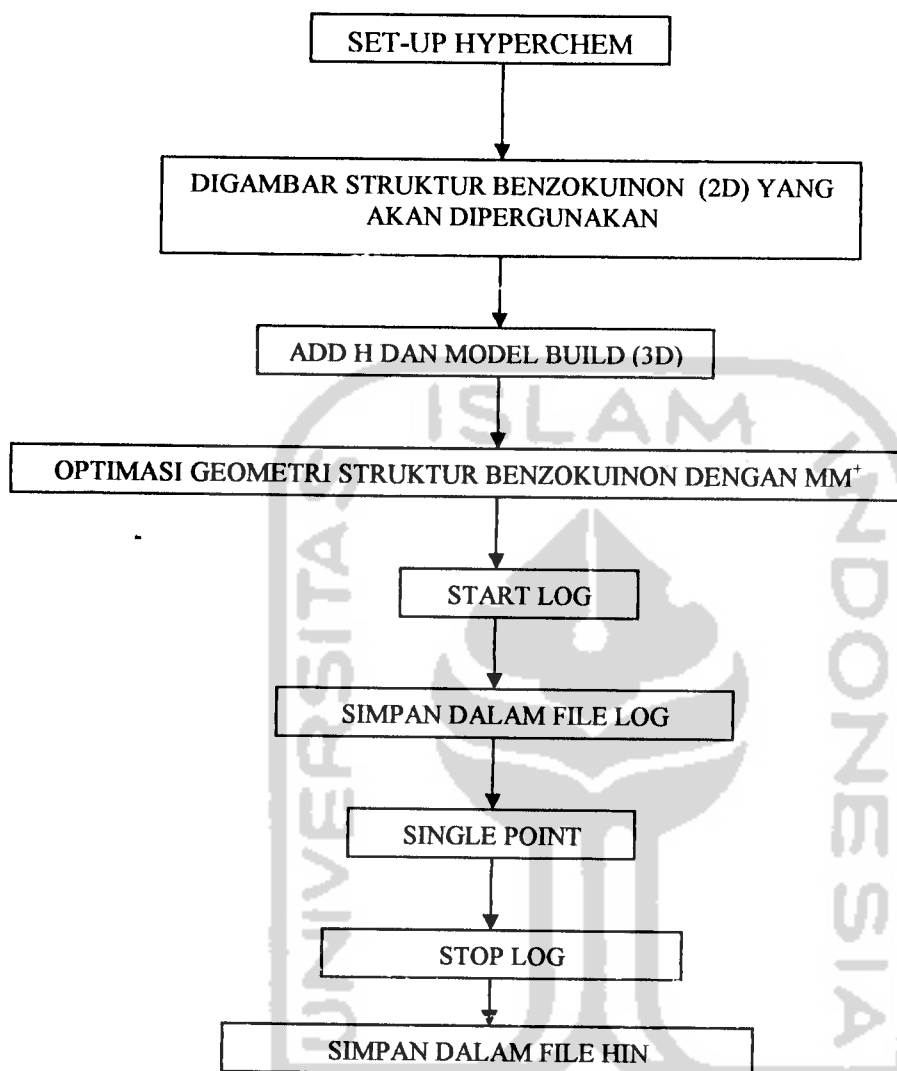
4.3.1 Optimasi geometri dengan MM⁺ (Mekanika Molekul)

Dilakukan optimasi geometri MM⁺ dengan pendekatan perhitungan kimia Quantum menggunakan program HyperChemTM for Windows versi 6.0 untuk semua senyawa turunan 1,4-benzokuinon pada herbisida yang terdapat pada Tabel 2.

Perangkat lunak HyperChem diatur sebagai berikut :

- a. *Set-up : Molecular Mechanics : MM⁺ option : bond dipoles*
- b. *Compute, Geometry Optimization, Algoritma = Polak-Ribiere, RMS (Root Mean Square-gradien akar kuadrat), gradien of 0,001 kcal (Å/mol).*

Urutan langkah kerja dalam optimasi geometri struktur benzokuinon dengan MM⁺ ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Diagram alir prosedur optimasi geometri struktur benzokuinon dengan metode MM⁺.

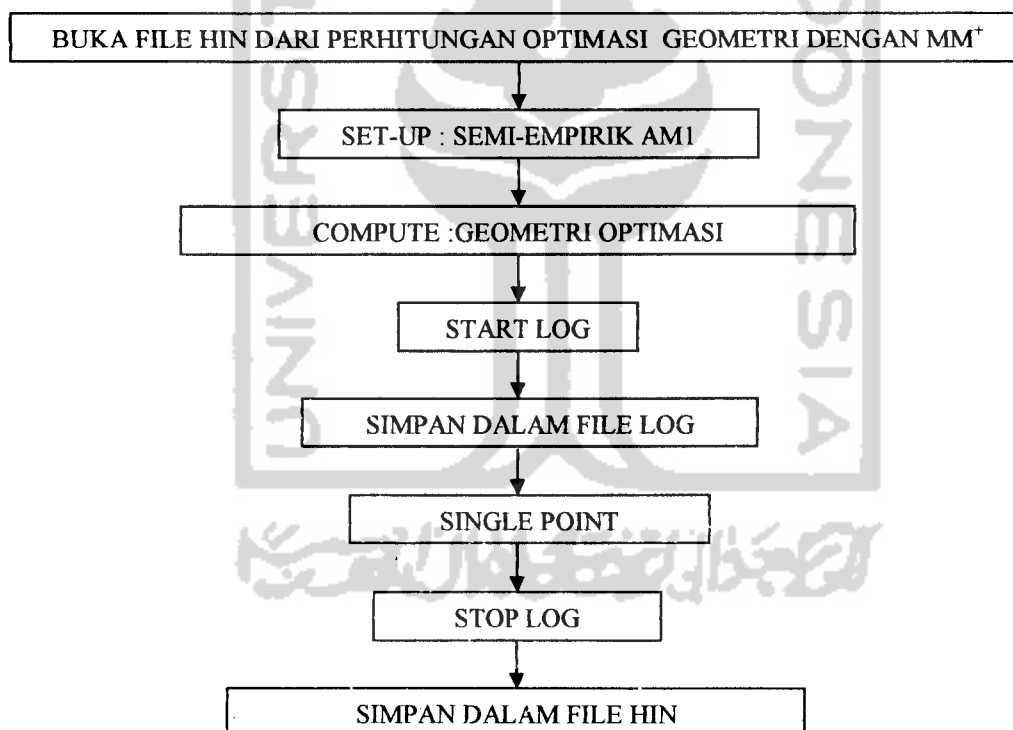
4.3.2 Perhitungan muatan atom-atom menggunakan metode AM1

Dilakukan optimasi geometri AM1 terhadap senyawa-senyawa yang telah digeometri optimasi dengan MM⁺ dengan pendekatan perhitungan kimia kuantum menggunakan program *HyperChemTM for Windows* versi 6.0, untuk mendapatkan parameter muatan atom-atom dari senyawa 1,4-benzokuinon pada herbisida.

Perangkat lunak *HyperChem* diatur sebagai berikut :

- a. *Set-up* : Semi-Empirik : AM1 : *option* : *convergence limit* = 0,001, *iteration limit* = 32767, *acceleration curve* = yes (x).
- b. *Compute, Geometry Optimization, Algorithm* = Polak-Ribere, *RMS* (*Root Mean Square*-gradien akar kuadrat), *gradien of* = 0,001 kcal/A° mol.

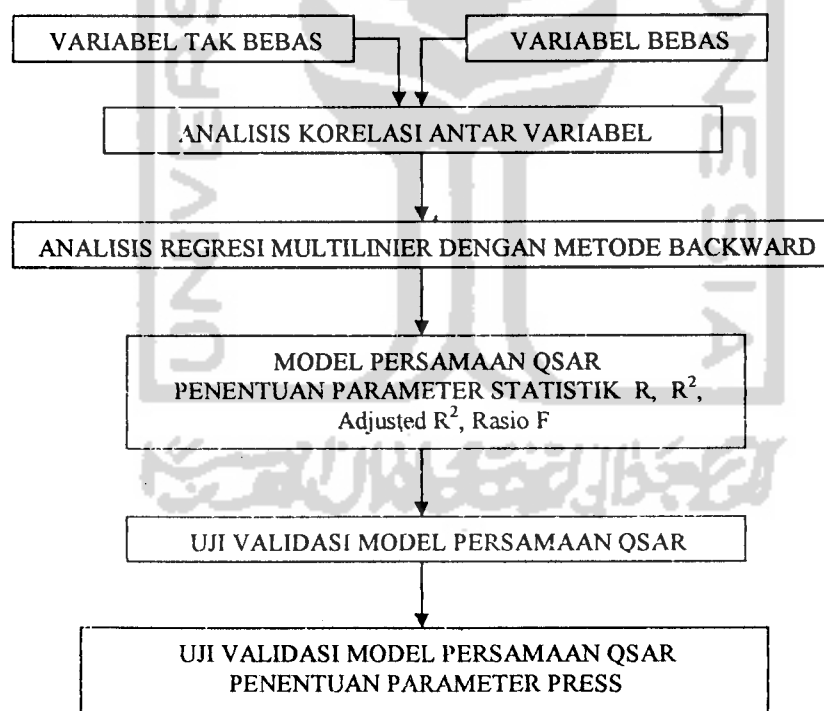
Prosedur perhitungan muatan atom dalam struktur senyawa benzokuinon dengan metode semi-empirik AM1 ditunjukkan pada gambar 3.



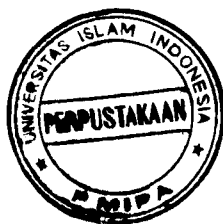
Gambar 3. Diagram alir prosedur optimasi geometri struktur benzokuinon dengan metode AM1.

4.3.3 Analisis QSAR dengan program SPSS

Analisis regresi multilinier pada penelitian QSAR ini dilakukan dengan program *SPSS[®] for Windows* versi 11.0, dengan prosedur analisis regresi multilinear metode *backward*. Variabel yang digunakan meliputi dua jenis yaitu variabel bebas dan variabel tak bebas. Kedua jenis variabel ini dianalisis dengan korelasi untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan antar variabel. Kemudian selanjutnya dianalisis dengan regresi multilinear untuk mendapatkan beberapa model persamaan regresi terpilih dan dengan didasarkan pada parameter statistik dan parameter PRESS akan didapatkan persamaan QSAR terbaik. Prosedur analisis QSAR dengan program SPSS ditunjukkan pada gambar 4.



Gambar 4. Diagram alir prosedur analisis QSAR dengan program SPSS.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini digunakan 12 data aktivitas senyawa turunan 1,4-benzokuinon dari penelitian Draber dkk yang telah diujikan pada tumbuhan alga hijau *Clamylomonas reihardtii*. Senyawa 1,4-benzokuinon telah diketahui mempunyai kemampuan menghambat transport elektron fotosistem II dalam proses fotosintesis. Aktivitas biologis senyawa ini dinyatakan dalam pl_{50} yang merupakan $-\text{Log}$ konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat transfer elektron fotosintesis yang mengalir dari air ke suatu akseptor tiruan hingga dapat membunuh 50% tumbuhan yang diuji. Data aktivitas selengkapnya terdapat pada Tabel 1.

5.1 Hasil perhitungan optimasi geometri dengan metode MM^+

Penelitian ini diawali dengan pemodelan yang dilakukan dengan menggambarkan struktur benzokuinon dan selanjutnya dioptimasi geometri dengan metode MM^+ (Mekanika Molekul). Optimasi geometri dilakukan untuk mendapatkan konformasi stabil dari masing-masing struktur benzokuinon yang telah disubstitusi. Dengan menghitung energi terendah dan gaya-gaya atomik kecil serta menampilkan struktur molekul, sedemikian rupa sehingga mendekati struktur sebenarnya yang ada di alam dengan energi yang minimal. Pemilihan metode MM^+ dilakukan karena metode ini dapat menggambarkan struktur molekul dan sifat-sifatnya. Metode ini didasarkan pada pendekatan Born

Oppenheimer yaitu memisahkan sumbangan inti atom dan sumbangan gerak elektron terhadap energi potensial molekul. Metode MM^+ merupakan metode sederhana yang digunakan untuk memudahkan perhitungan selanjutnya yaitu AM1.

5.2 Hasil perhitungan dengan metode AM1

Semua senyawa benzokuinon yang telah dioptimasi geometri dengan metode MM^+ , selanjutnya dilakukan optimasi geometri dengan menggunakan metode semi-empirik AM1 untuk menghasilkan perhitungan muatan bersih atom dan momen dipole. Metode semi-empirik AM1 dipilih karena metode ini merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya seperti NNDO dan MNDO. Metode AM1 cocok untuk memodelkan sebagian besar senyawa organik karena telah diparameterisasi untuk unsur-unsur seperti H, B, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I dan Hg. AM1 merupakan metode yang paling akurat karena terdapatnya koreksi terhadap adanya tolakan antar inti dan pengaruh ikatan hidrogen dan hasil perhitungan dapat mendekati harga yang diperoleh melalui eksperimen (Grant dan Richard, 1995).

Setelah dilakukan perhitungan optimasi geometri kemudian dilakukan perhitungan *single point* untuk mendapatkan seluruh data perhitungan seperti muatan atom, momen dipol, dll. Hasil perhitungan *single point* memberikan sifat statik molekul yang dianalisis. Hasil perhitungan muatan atom, momen dipol dan benzen ring dari senyawa turunan benzokuinon ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Data muatan bersih atom benzokuinon yang dihitung dengan metode AM1

No senyawa	Muatan atom bersih (Coulomb)								Momen dipol (debyes)	Cincin benzena	pl ₅₀ Eksperimen
	qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qO ₁	qO ₂			
1	0,2822	-0,1976	-0,1855	0,2914	-0,2241	-0,0603	-0,2183	-0,2046	1,322	-0,0939	4,4800
2	0,2869	-0,1230	-0,1205	0,2810	-0,1841	-0,0724	-0,2264	-0,2311	2,083	0,0679	4,8500
3	0,2858	-0,2263	-0,0617	0,2786	-0,2247	-0,0503	-0,2292	-0,2302	0,180	0,0014	4,8500
4	0,2898	-0,1170	-0,1170	0,2898	-0,1170	-0,1170	-0,1989	-0,1989	0,000	0,1116	4,5000
5	0,2869	-0,3226	0,0937	0,2869	-0,3226	0,0937	-0,2318	-0,2318	3,375	0,1160	4,7000
6	0,2796	-0,1936	-0,1959	0,2849	-0,0721	-0,1811	-0,2285	-0,2283	1,905	-0,0782	5,3000
7	0,2901	-0,1904	-0,1903	0,2901	-0,1904	-0,1903	-0,1940	-0,1940	0,000	-0,1812	5,6200
8	0,2868	-0,2712	-0,2712	0,2868	-0,2712	-0,2712	-0,2011	-0,2011	0,000	-0,5112	6,5900
9	0,2774	-0,2748	-0,2767	0,2828	-0,0721	-0,1803	-0,2318	-0,2319	1,717	-0,2437	6,3700
10	0,2916	-0,2125	0,0146	0,2859	-0,2020	0,0143	-0,1838	-0,1870	0,560	0,1919	4,8500
11	0,2943	-0,2285	-0,0643	0,2842	-0,2058	-0,1960	-0,2018	-0,2144	2,573	-0,1161	5,8500
12	0,2849	-0,0721	-0,1811	0,2796	-0,1936	-0,1959	-0,2283	-0,2285	1,905	-0,0782	5,2600

Keterangan : qC₁, qC₂, qC₃, qC₄, qC₅, qC₆ adalah muatan bersih atom untuk atom C pada posisi 1,2,3,4,5,6 sedangkan qO₁, qO₂

adalah muatan bersih atom untuk atom O posisi 7 dan 6 dalam gambar struktur senyawa.

Dari data pada tabel 3 terlihat bahwa muatan bersih atom karbon pada cincin berharga positif atau negatif, tergantung atom atau gugus yang terikat. Atom karbon yang tersubstitusi gugus alkoksida akan mempunyai harga muatan atom positif karena karbon lebih elektropositif dari pada oksigen, untuk atom karbon yang berikatan dengan gugus metil, alkil, atom halida maupun H akan berharga negatif karena gugus itu merupakan penyumbang elektron, sehingga kerapatan elektron lebih banyak pada atom karbon.

5.3 Hasil analisis korelasi

Sebelum dilakukan analisis regresi multilinear perlu dilakukan analisis korelasi untuk melihat derajat hubungan linear antar variabel-variabel yang telah dipilih, baik antara variabel bebas dan tidak bebas maupun antara variabel bebas dengan variabel bebas yang lain. Koefisien korelasi menggambarkan arah dan kuatnya hubungan antar variabel. Tanda positif dan negatif yang diperoleh pada koefisien korelasi menunjukkan arah hubungan antara dua variabel tersebut. Tanda negatif (-) menunjukkan hubungan yang berlawanan arah, artinya apabila nilai variabel yang satu naik, maka nilai variabel yang lain akan turun. Tanda positif (+) pada nilai koefisien menunjukkan adanya hubungan searah, artinya apabila variabel yang satu naik maka nilai variabel yang lain juga naik. (Algifari, 1997). Sedangkan harga koefisien korelasi menunjukkan kuat atau tidaknya korelasi yang terjadi, dimana jika dua variabel saling berkorelasi secara kuat maka harga dari korelasi tersebut akan mendekati 1, sebaliknya korelasi semakin rendah jika koefisien korelasi tersebut mendekati nol (0). Dan apabila dua buah variabel

Tabel 4. Korelasi antar variabel berdasarkan analisis regresi multilinear

No	Variable	pl ₅₀	qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qO ₁	qO ₂	Cincin benzena	momen dipole
1	pl ₅₀	1.000	-0.143	-0.364	-0.603	-0.140	0.140	-0.752	0.089	-0.019	-0.853	-0.080
2	qC ₁		1.000	0.109	0.535	0.174	-0.435	0.124	0.725	0.545	0.281	-0.168
3	qC ₂			1.000	-0.202	-0.168	0.368	-0.228	0.060	0.066	0.275	-0.188
4	qC ₃				1.000	-0.044	-0.502	0.832	0.082	-0.020	0.781	0.347
5	qC ₄					1.000	-0.095	0.054	0.531	0.697	-0.069	-0.250
6	qC ₅						1.000	-0.404	-0.093	-0.109	-0.001	-0.123
7	qC ₆							1.000	-0.142	-0.089	0.796	0.292
8	qO ₁								1.000	0.943	-0.013	-0.569
9	qO ₂									1.000	-0.049	-0.652
10	Cincin benzena										1.000	0.234
11	momen dipol											1.000

Catatan :

- korelasi semakin kuat jika koefisiennya mendekati 1 sebaliknya korelasi semakin lemah jika koefisiennya mendekati 0
- Tanda negatif pada koefisien menunjukkan hubungan yang berlawanan arah sedangkan tanda positif menunjukkan hubungan searah.
- Untuk korelasi tunggal diasumsikan bahwa antar variabel tidak berpengaruh dan juga dilihat kolinearitas antar variabelnya

mempunyai nilai $r = 0$, berarti dua buah variabel tersebut tidak ada hubungan. Sedangkan apabila dua variabel memiliki nilai $r = \pm 1$, maka kedua variabel tersebut memiliki hubungan yang sempurna. Hasil korelasi antar variabel ditunjukkan pada Tabel 4.

Dari Tabel 4 terlihat bahwa sebagian besar variabel bebas berpengaruh relatif kecil terhadap pI_{50} . Nilai koefisien korelasi tertinggi dimiliki oleh muatan cincin benzena, muatan bersih atom qC_6 dan qC_3 , yaitu masing-masing sebesar -0,853, -0,752 dan -0,603. Dari nilai koefisien korelasi tersebut dapat diketahui bahwa ketiga variabel tersebut mempunyai hubungan yang erat namun berlawanan arah terhadap aktivitas pI_{50} . Untuk cincin benzena keeratan hubungannya sebesar 0,858 atau 85,3% diduga parameter ini akan dipakai pada persamaan QSAR. Sedangkan untuk qC_6 dan qC_3 sebesar 75,2% dan 60,3% diduga jika ada substitusi gugus pada posisi ini akan menyebabkan perubahan nilai muatan bersih atom pada C_6 dan C_3 .

5.4 Hasil analisis regresi multilinear

Untuk mengetahui hubungan antara parameter terpilih sebagai variabel bebas dengan parameter biologis (pI_{50}) dari senyawa benzokuinon digunakan teknik analisis regresi multilinier. Dalam analisis ini jumlah parameter bebas dapat dikurangi dan dapat ditambah hingga didapatkan suatu persamaan terbaik yang menyatakan hubungan antara variabel bebas dengan variabel tak bebasnya.

Dalam analisis QSAR ini pI_{50} digunakan sebagai variabel tak bebas dan $qC1$, $qC2$, $qC3$, $qC4$, $qC5$, $qC6$, $qO1$, $qO2$, momen dipol dan cincin benzena sebagai variabel bebas.

Pengolahan data untuk menemukan persamaan terbaik digunakan program komputer SPSS for windows. Program ini diatur pada analisis regresi linier dengan metode *backward*. Dalam metode *backward* semua parameter terpilih di atas dimasukkan ke dalam perhitungan program, kemudian komputer menghitung nilai F_{hitung} parsial (ukuran perbedaan tingkat signifikansi dari model regresi) . setiap variabel bebas dibandingkan terhadap nilai F_{tabel} pada tingkat signifikansi 0,05 ($F_{0,05}$). Apabila dalam proses perhitungan diperoleh nilai F_{hitung} parsial dari salah satu variabel tersebut lebih kecil dari nilai F_{tabel} , maka variabel tersebut dibuang demikian seterusnya hingga diperoleh variabel bebas yang memiliki F_{hitung} parsial lebih besar dari F_{tabel} .

Dari hasil perhitungan analisis regresi multilinear diperoleh 6 model regresi terpilih yang layak dikaji lebih jauh untuk mendapatkan model terbaik dan dapat diterima secara statistik.

Tabel 5. Model QSAR terpilih dari hasil analisis regresi multilinier untuk 12 senyawa 1,4-benzokuinon.

model	Variabel yang diselidiki	R	R ²	Adjusted R ²	SE	F	PRESS
1	Dipole, qC ₅ , ring, qC ₄ , qC ₂ , qC ₁ , qO ₂ , qC ₆ , qO ₁	0,986	0,973	0,851	0,2728	7,965	0,148853
2	Dipole, qC ₅ , ring, qC ₄ , qC ₁ , qO ₂ , qC ₆ , qO ₁	0,986	0,973	0,900	0,2229	13,422	0,149037
3	Dipole, ring, qC ₄ , qC ₁ , qO ₂ , qC ₆ , qO ₁	0,986	0,973	0,925	0,1939	20,261	0,150413
4	Dipole, ring, qC ₁ , qO ₂ , qC ₆ , qO ₁	0,986	0,971	0,937	0,1771	28,312	0,156783
5	Ring, qC ₁ , qO ₂ , qC ₆ , qO ₁	0,984	0,968	0,942	0,1700	36,734	0,173463
6	Ring, qC ₁ , qO ₂ , qO ₁	0,976	0,952	0,925	0,1929	35,081	0,260536

Keterangan : variabel ring adalah nama lain dari variabel cincin benzena.

Dari Tabel regresi terpilih terlihat bahwa perbedaan variabel-variabel yang diikutkan dalam perhitungan akan menghasilkan parameter uji statistik yang berbeda pula. Secara umum hasil perhitungan analisis regresi multilinear menunjukkan hubungan yang kuat antara variabel bebas dan tak bebasnya, hal ini terlihat dimana masing-masing model memiliki harga koefisien regresi (R) yang tinggi berkisar antara 0,976 sampai 0,986. Untuk model 1,2,3 memiliki koefisien regresi yang sama yaitu 0,986 sedangkan untuk model 5 dan 6 koefisien regresinya adalah 0,984 dan 0,976. koefisien regresi menunjukkan apakah variabel bebas yang terdapat dalam persamaan tersebut secara individu berpengaruh terhadap nilai variabel tak bebas. Sedangkan persentase pengaruh semua variabel bebas terhadap variabel tidak bebas ditunjukkan oleh besarnya koefisien determinasi (R²). Pada hasil perhitungan untuk model 1,2,3, diperoleh R² yang sama 0,973, sedangkan untuk model 4,5 dan 6 berturut-turut adalah

0,971, 0,968 dan 0,952. dari kedua parameter yang telah disebutkan di atas yaitu R dan R^2 terdapat 3 model yang memiliki nilai koefisien tertinggi, namun dua parameter saja tidak cukup untuk dijadikan sebagai bukti diterimanya model tersebut karena boleh jadi model tersebut ditolak oleh parameter yang lain. Selanjutnya ditinjau parameter adjusted R^2 yang merupakan R^2 yang telah disesuaikan dengan jumlah variabelnya. Adjusted R^2 yang tinggi menunjukkan sedikitnya variabel yang digunakan dalam perhitungan yaitu variabel-variabel yang benar-benar berkorelasi dengan variabel bebas. Pada tabel diatas terlihat bahwa adjusted R^2 tertinggi dimiliki oleh model 5 yaitu sebesar 0.942 dan yang terendah oleh model 1 yaitu sebesar 0,851. Untuk standar error atau SE nilai tertinggi dimiliki oleh model 1 yaitu 0,2728 sedangkan terendahnya adalah model 5 yaitu sebesar 0,1700. semakin kecil nilai SE maka data akan semakin signifikan.

Parameter F seperti pada Tabel 5 diatas menunjukkan bahwa model 1 memiliki harga F_{hitung} yang jauh lebih kecil daripada F_{tabel} sedangkan model lainnya F_{hitung} menunjukkan relatif lebih besar dari F_{tabel} . Pada parameter ini model yang memiliki F_{hitung} terbesar adalah model 5 yaitu sebesar 63,734. Sedangkan rasio F_{hitung}/F_{tabel} terbesar dimiliki oleh model 6 sebesar 8,514806. Rasio F_{hitung}/F_{tabel} dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Perbandingan nilai F_{hitung} dengan F_{tabel} .

Model	F_{hitung}	F_{tabel}	F_{hitung} / F_{tabel}
1	7,965	19,385	0,410885
2	13,422	8,845	1,517467
3	20,261	6,094	3,324746
4	28,312	4,950	5,719596
5	36,734	4,387	8,373376
6	35,081	4,120	8,514806

5.5 Penentuan model persamaan terbaik QSAR

Dari hasil perhitungan analisis regresi linier maka diperoleh 6 model regresi yang layak dikaji lebih lanjut untuk mendapatkan satu model regresi yang dapat diterima secara statistik. Untuk memilih model regresi terbaik maka ditentukan melalui serangkaian uji statistik sebagai berikut :

1. Uji koefisien meliputi koefisien regresi, koefisien determinasi ganda dan adjusted R^2 yang optimal nilai terbaik mendekati 1, juga berdasarkan SE (*standar error*) yang optimal nilai minimum.
2. Uji signifikansi F, korelasi kuat akan memberikan harga F_{hitung} paling tinggi dengan nilai yang lebih besar dari pada batas kepercayaan yang ditentukan dari F_{tabel} . Regresi yang terbaik memiliki rasio F_{hitung}/F_{tabel} tertinggi dan lebih besar dari 1.
3. Nilai prediksi PRESS (*Prediction Sum of Square*) yang paling rendah, mencerminkan besar nilai prediksi dengan nilai eksperimen hampir sama.

Berdasarkan langkah-langkah uji diatas maka dari analisis regresi multilinear dipilih model regresi ke 5 sebagai model terbaik dengan ketentuan sebagai berikut : nilai R dan R^2 yang relatif tinggi dan mendekati 1 yaitu 0,984 dan 0,968 walaupun bukan yang paling tinggi diantara ke 6 model tersebut, nilai R dan R^2 yang mendekati 1 menunjukkan persamaan cukup linier (uji linearitas) dan menunjukkan besarnya pengaruh semua variabel bebas terhadap variabel tak bebas. Kemudian dilihat parameter adjusted R^2 pada model 5 yaitu 0,942 merupakan adjusted R^2 yang tertinggi diantara model-model yang lain. Adjusted

R^2 atau R^2 yang telah disesuaikan adalah R^2 yang telah dibebaskan dari pengaruh derajat bebas. Adjusted R^2 benar-benar menunjukkan bagaimana pengaruh variabel bebas terhadap variabel tidak bebas. Semakin banyak variabel yang tidak digunakan karena tidak adanya korelasi maka nilainya akan semakin besar.

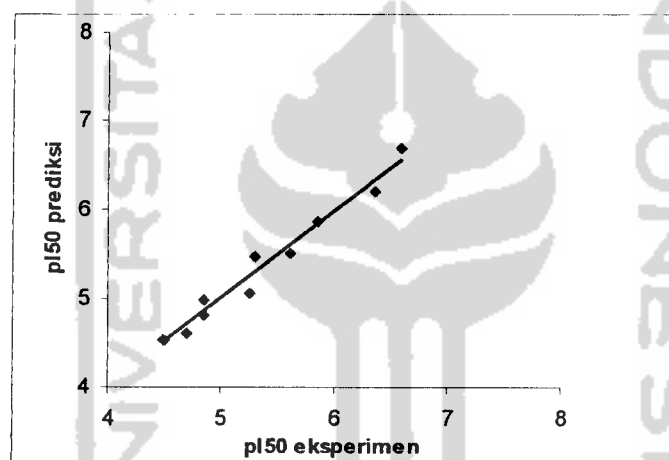
Signifikansi model selanjutnya dilakukan dengan melihat *standar error* (SE), semakin kecil nilai SE maka data akan semakin signifikan. Pada model 5 SE yang diperoleh adalah sebesar 0,1771 dan merupakan SE yang terkecil diantara model yang lain dan menyatakan bahwa nilai pl_{50} eksperimen hanya menyimpang 0,1700 dari garis regresi persamaan model 5. Selanjutnya digunakan uji signifikansi F dimana diperoleh F_{hitung} sebesar 36,734 dan F_{tabel} (0,05; 5;6) sebesar 4,387 dari nilai F yang diperoleh terlihat bahwa F_{hitung} jauh lebih besar dari F_{tabel} nya dan merupakan nilai F_{hitung} tertinggi dibanding dengan yang lain. Dan dikuatkan dengan nilai rasio F_{hitung}/F_{tabel} model 5 yaitu sebesar 8,373376 yang berarti model regresi di atas signifikan pada tingkat kepercayaan 95% karena harga rasio F lebih besar dari 1. Sedangkan nilai PRESS model 5 ini sedikit lebih besar dibandingkan model 1-4 yaitu 0,173463.

Selain berdasarkan parameter statistik dan parameter PRESS model 5 dipilih juga karena jumlah variabelnya lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah variabel untuk model yang lain seperti model 1, 2, 3 dan 4. Jumlah variabel yang baik adalah kurang dari setengah jumlah variabel yang diikuti dalam analisis regresi. Sedangkan untuk model 6 jumlah variabelnya terlalu sedikit dan tidak terdapat atom yang diperkirakan menjadi sisi aktif.

Dari hasil perhitungan analisis regresi multilinear model 5 diperoleh koefisien masing-masing muatan atom yang membentuk persamaan QSAR terbaik. Adapun nilai koefisien masing-masing muatan atom dapat dilihat pada persamaan berikut :

$$pI_{50} = 31,658 - 81,221qC_1 + 1,624qC_6 + 99,037qO_1 - 83,949qO_2 - 3,532ring.....(1)$$

$n = 12$, $R = 0.984$, $R^2=0.968$, $\text{adjusted } R^2=0.942$, $SE=0,1700$, $F=36,734$, $PRESS=0.173463$



Gambar 5. Grafik hubungan antara pI_{50} eksperimen dengan pI_{50} prediksi model 5

Dari Gambar 5 dapat dilihat bahwa hasil perhitungan secara prediksi berdasarkan model 5 memiliki hubungan yang dekat dengan hasil perhitungan secara eksperimen dan dapat dibuktikan dengan perolehan R^2 sebesar 0,968366 yang relatif mendekati 1, slopenya sebesar 0,968249 dan intersepnya 0,16676.

5.6 Strategi desain senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon

Berdasarkan pada persamaan QSAR terbaik yang telah dipilih yaitu model 5 maka telah dicoba merancang senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon.

Sesuai dengan variasi posisi substituen pada senyawa uji, maka difokuskan pada perubahan gugus yang terikat pada atom C_6 . Dari persamaan 1 yang diperoleh dari model 5 dapat diketahui bahwa atom C_6 merupakan bagian atom yang diduga menjadi sisi aktif herbisida, sehingga jika pada posisi ini disubstitusi dengan gugus yang berbeda maka akan didapatkan harga muatan atom yang berbeda. Adapun gugus fungsional yang digunakan pada posisi tersebut adalah atom H, CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$ dan $OCH(CH_3)_2$. Sedangkan untuk C_2 dan C_3 disubstitusi dengan atom I dan Br dan C_5 disubstitusi dengan atom H, ini berdasarkan senyawa yang memiliki pl_{50} eksperimen terbesar. Adapun struktur senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon dapat dilihat pada Tabel 7 dan harga muatan bersih atom untuk masing-masing senyawa tersebut dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 7. Macam-macam kemungkinan rancangan senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon.

No	R2	R3	R5	R6
1	I	I	H	H
2	I	I	H	CH_3
3	I	I	H	$CH(CH_3)_2$
4	I	I	H	$C(CH_3)_3$
5	I	I	H	$OCH(CH_3)_2$
6	Br	Br	H	H
7	Br	Br	H	CH_3
8	Br	Br	H	$CH(CH_3)_2$
9	Br	Br	H	$C(CH_3)_3$
10	Br	Br	H	$OCH(CH_3)_2$

Dari Tabel 8 dapat diketahui bahwa nilai muatan atom C_6 pada senyawa baru akan lebih negatif jika disubstitusi dengan gugus yang kecil, contohnya pada senyawa 1 dimana C_6 disubstitusi dengan atom H muatan atomnya sekitar

Tabel 8. Data muatan bersih atom senyawa baru dengan menggunakan metode AM1

No senyawa	R6	Muatan atom bersih (Coulomb)								Momen dipole (debyes)	Cincin benzena	pI ₅₀ prediksi
		qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qO ₁	qO ₂			
1	H	0.2736	-0.2754	-0.2754	0.2736	-0.1579	-0.1579	-0.2248	-0.2248	1.001	-0.3194	6.9158
2	CH ₃	0.2795	-0.2769	-0.2723	0.2787	-0.1808	-0.0845	-0.2279	-0.2301	1.481	-0.2563	6.4709
3	CH(CH ₃) ₂	0.2846	-0.2772	-0.2743	0.2779	-0.1772	-0.0812	-0.2292	-0.2302	1.564	-0.2474	5.9102
4	C(CH ₃) ₃	0.2846	-0.2765	-0.2770	0.2789	-0.1817	-0.0711	-0.2275	-0.2316	1.780	-0.2428	6.1963
5	OCH(CH ₃) ₂	0.2696	-0.2898	-0.2667	0.2884	-0.2242	0.0447	-0.2227	-0.2305	3.024	-0.178	7.7568
6	H	0.2758	-0.1945	-0.1945	0.2758	-0.1582	-0.1582	-0.2214	-0.2214	1.208	-0.1538	6.2031
7	CH ₃	0.2816	-0.1960	-0.1912	0.2810	-0.1815	-0.0845	-0.2267	-0.2245	1.677	-0.0906	5.3638
8	CH(CH ₃) ₂	0.2868	-0.1964	-0.1931	0.2806	-0.1780	-0.0813	-0.2257	-0.2269	1.752	-0.0814	5.2147
9	C(CH ₃) ₃	0.2868	-0.1957	-0.1956	0.2810	-0.1827	-0.0711	-0.2237	-0.2283	1.974	-0.0773	5.5323
10	OCH(CH ₃) ₂	0.2719	-0.2120	-0.1863	0.2919	-0.2291	0.0461	-0.2191	-0.2269	3.199	-0.0175	7.0597

Keterangan : qC₁, qC₂, qC₃, qC₄, qC₅, qC₆ adalah muatan bersih atom untuk atom C pada posisi 1,2,3,4,5,6 sedangkan qO₁, qO₂

adalah muatan bersih atom untuk atom O posisi 7 dan 6 dalam gambar struktur senyawa.

-0,1579, kemudian senyawa kedua disubstitusi dengan CH_3 muatan atomnya -0,0845 dan seterusnya, muatan atom akan semakin kecil jika gugus pensubstitusinya semakin besar, hal ini mungkin berasal dari pengaruh efek induksi dari gugus pensubstitusi.

Sedangkan atom C yang tersubstitusi oleh atom I muatan atomnya cenderung lebih negatif dibanding dengan atom C yang tersubstitusi oleh atom Br, seperti terlihat pada muatan atom pada C_2 dan C_3 , hal ini mungkin dikarenakan atom Br mempunyai elektronegativitas lebih tinggi daripada atom I dan ini menyebabkan Br lebih kuat menarik elektron daripada I, sehingga muatan atom C_2 dan C_3 ketika disubstitusi dengan atom Br nilai muatan atom akan semakin negatif karena elektron pada C_2 dan C_3 cenderung tertarik lebih kuat oleh Br. Sedangkan I menarik elektron lebih lemah dari Br menyebabkan kenegatifan muatan atom semakin turun. Sedangkan untuk C_5 yang disubstitusi dengan atom H, kenegatifan muatannya bervariasi berkisar antara -0,1579 hingga -0,2291 tergantung pada gugus yang terikat pada atom C sebelahnyanya yaitu C_6 . Jika C_6 mengikat gugus penarik elektron kuat maka harga kenegatifannya akan meningkat contohnya pada senyawa baru 5 dimana C_5 yang bersebelahan dengan C_6 yang mengikat gugus alkoksida muatannya sebesar -0,2242 lebih negatif dibanding C_5 pada senyawa baru 2 yang bersebelahan dengan C_6 yang mengikat gugus metil yaitu sebesar -0,1808. Gugus alkoksi lebih kuat daya menarik elektronnya dibanding gugus metil.

Hasil perhitungan muatan atom dari masing-masing senyawa baru selanjutnya disubstitusikan pada persamaan QSAR model 5 sehingga nilai

aktivitas pl_{50} prediksi untuk 10 senyawa baru tersebut dapat dihitung. Harga aktivitas pl_{50} prediksi untuk senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon dapat dilihat pada Tabel 8. Nilai aktivitas pl_{50} prediksi senyawa baru cenderung tinggi, berkisar antara 6,1963 hingga 7,7568 untuk senyawa yang atom C_2 dan C_3 disubstitusi dengan atom I. Sedangkan untuk senyawa yang atom C_2 dan C_3 disubstitusi dengan atom Br nilai aktivitasnya berkisar antara 5,2147 hingga 7,0597. Senyawa baru 5 dan 10 mempunyai nilai aktivitas pl_{50} paling tinggi, karena C_6 senyawa ini mengikat gugus $OCH(CH_3)_2$ dimana gugus ini merupakan gugus penarik elektron yang kuat sehingga mempengaruhi harga muatan atomnya dan menyebabkan tingginya nilai aktivitas senyawa baru tersebut.

Berdasarkan hasil perhitungan aktivitas 10 senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon, dapat diusulkan sebagai senyawa herbisida baru yang layak untuk disintesis di laboratorium adalah senyawa baru 1, 5, 10 yang terdapat pada tabel 7 dimana untuk senyawa 1 R_6 disubstitusi dengan H sedangkan untuk senyawa 5 dan 10 R_6 disubstitusi dengan gugus $OCH(CH_3)_2$. Tiga senyawa ini dipilih karena mempunyai nilai pl_{50} yang kira-kira sama atau lebih tinggi dari nilai pl_{50} eksperimen senyawa-senyawa yang digunakan dalam penelitian ini.

Strategi pembuatan senyawa turunan 1,4-benzokuinon dapat dilakukan dengan mengetahui persamaan terbaik QSAR yang diperoleh dari model-model statistik yang dihasilkan dengan analisis regresi multilinear. Substitusi dilakukan pada posisi tertentu dari gugus kimia dalam senyawa induk, sehingga kemudian dihasilkan senyawa yang mempunyai nilai aktivitas biologi yang relatif baik.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan perhitungan yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Kerapatan elektron dari atom-atom dalam senyawa herbisida turunan 1,4-benzokuinon dapat dihitung dengan menggunakan metode semi-empirik (Mekanika Kuantum) AM1 dengan perangkat lunak komputer simulasi dan permodelan *HyperChem*.
2. Dengan melakukan *fitting* program regresi multilinear terhadap harga aktivitas dan struktur elektronik ditemukan hubungan matematis antara aktivitas dan struktur elektronik / kerapatan atom. Persamaan QSAR tersebut adalah sebagai berikut :

$$pI_{50} = 31,658 - 81,221qC_1 + 1,624qC_6 + 99,037qO_1 - 83,949qO_2 - 3,532ring$$

$$n = 12, R = 0.984, R^2=0.968, \text{adjusted } R^2=0.942, SE=0.1700, F=36.734, PRESS=0.173463 \text{ } F_{hitung}/F_{tabel} = 8.373376.$$

3. Dari beberapa model senyawa herbisida baru turunan 1,4-benzokuinon yang layak diusulkan sebagai senyawa herbisida baru untuk disintesis adalah senyawa nomor 1, 5, 10, karena senyawa ini mempunyai nilai pI_{50} yang kira-kira sama atau lebih tinggi dari harga pI_{50} eksperimen.

6.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian yang sama terhadap senyawa benzokuinon dengan metode perhitungan muatan bersih atom yang berbeda.



DAFTAR PUSTAKA

- Algifari, 1997, *Analisis Regresi Teori Kasus dan Solusi*, edisi I, BPFE, Jogjakarta.
- Atkins, P.W., 1982, *Molecular Quantum Mechanics*, Volume I, Claderon Press Oxford, London.
- Azra, F., 2002, *Analisis hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan aktivitas anti plasmodium Dari Seri Senyawa Turunan 1,10-P'entrolin*, Tesis, FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Draber, W., Trebst, A., Oettmeier, W., 1995, *Structure-Activity Relationships of Quinone and Acridone Photosystem II inhibitors*, J. Am. Chem. Soc.
- Fessenden, Ralph J, Fessenden, Joan S, 1989, *Kimia Organik*, jilid 1, Erlangga, Jakarta.
- Foresman, B., Frisch, 1996, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methode*, 2nd Edition, Gaussian Inc., Pittsburgh, Page 124-212.
- Free, S.M., Wilson, J.W., 1964, *A Mathematical Contribution to structurwe activy Studies*, J. Med. Chem, 7, 395.
- Gosper, 1995, <http://http1.brunel.ac.uk:8080/dept/chem/ch241s/lecture2.html> (diakses pada tanggal 9 februari 2003).
- Grant, G.H., and Richards, W.G., 1995, *the Role of Substituent is the Hydrophobic Bonding of Phenols by Serum and Mitochondrial Proteins*, J. Am. Chem. Soc., 87(24), 5770.
- Herawati, 2000, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dengan Aktivitas Obat Anti Malaria Primaquine Tersubstitusi Berdasarkan Perhitungan Muatan Bersih Atom*, Skripsi, FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Howard, A., McIver, J., 1996, *Hyperchem Computational Chemistry (Manual Program)*, Hypercube Inc., Toronto.
- Jensen, F., 1999, *Introduction to Computational Chemistry*, John Willey and Sons, Chicester.

- Korelson, M., Lobanov, V.S., Katrizky, A.R., 1996, *Quantum-Chemical Descriptor in QSAR/QSPR Studies*, Chem.Rev., 96, 1027.
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR : Hansch Analysis and Related Approaches*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
- Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling : Principles and Applications*, longman, Singapore.
- Pranowo, H.D., M.Si., 2002, *Pengantar Kimia Komputasi*, Austrian-Indonesian Center for Computational Chemistry (AIC) Jurusan Kimia FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Ruslan, I., 2003, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Pirola pada Insektisida Berdasarkan Muatan Bersih Atom*, Proposal Tugas Akhir, FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press, Jogjakarta.
- Siswandono, Soekardjo,B., 1995, *Kimia Medisinal*, Airlangga University Press, Surabaya.
- Sudarmanto, B.S.A., 2002, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktural-Aktivitas Seri Senyawa Analog Kurkumin Sebagai Antioksidan Menggunakan Deskriptor Berdasarkan Perhitungan Kimia Kuantum*, Tesis S2, FMIPA UGM, Jogjakarta.
- Tollenaere, J., 1973, *Structure-Activity relations of three groups of Uncouplers of Oxidative Phosphorilation Salicylanilides, 2-trifluoro-methylbenzimidazoles, and phenols*, J.Med.chem., 16(7), 791.

Lampiran I

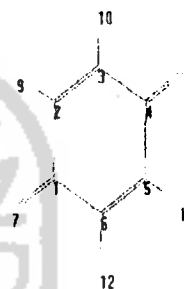
Hasil perhitungan struktur elektronik senyawa dengan metode Semi-empirik AM1

Senyawa 1.4 benzoquinon.

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.260138	-1.90877	-0.20381	0.00000	12.01100
2	6	-0.164939	-1.85773	1.27465	0.00000	12.01100
3	6	-0.164939	-0.69875	1.94379	-0.00000	12.01100
4	6	0.260138	0.60715	1.24876	-0.00000	12.01100
5	6	-0.164939	0.55611	-0.22970	-0.00000	12.01100
6	6	-0.164940	-0.6287	-0.89884	0.00000	12.01100
7	8	-0.251089	-2.97895	-0.82168	0.00000	15.99900
8	8	-0.251089	1.67734	1.86663	-0.00000	15.99900
9	1	-0.160415	-2.83418	1.78727	0.00000	1.00800
10	1	0.160415	-0.65447	3.04572	-0.00000	1.00800
11	1	0.160415	1.53256	-0.74232	-0.00000	1.00800
12	1	0.160415	-0.64715	-2.00077	0.00000	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.000	0.000	0.000	0.000
sp Hybrid	-0.000	0.000	0.000	0.000
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-0.000	0.000	0.000	0.000

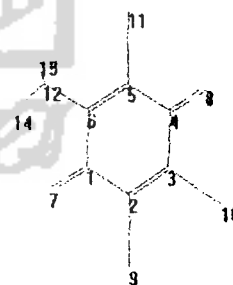


senyawa 1

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.282177	-1.62856	0.02180	0.00000	12.01100
2	6	-0.197618	-0.32734	-0.69412	-0.00000	12.01100
3	6	-0.185532	0.84538	-0.02634	-0.00000	12.01100
4	6	0.291400	0.90837	1.46290	-0.00000	12.01100
5	6	-0.224092	-0.39573	2.17005	0.00000	12.01100
6	6	-0.060336	-1.57243	1.50916	0.00000	12.01100
7	8	-0.218328	-2.71031	-0.57138	0.00000	15.99900
8	8	-0.204602	1.98518	2.06222	-0.00000	15.99900
9	35	0.133981	-0.35849	-2.56542	-0.00000	79.90900
10	35	0.135913	2.46523	-0.96568	-0.00000	79.90900
11	35	0.111523	-0.35355	4.04725	0.00000	79.90900
12	6	-0.207459	-2.88543	2.19749	0.00000	12.01100
13	1	0.111307	-2.98254	2.84649	-0.90790	1.00800
14	1	0.120359	-3.73180	1.46478	-0.00000	1.00800
15	1	0.111307	-2.98254	2.84648	0.90791	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.888	0.146	0.000	0.899
sp Hybrid	-0.390	0.193	0.000	0.435
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.277	0.339	0.000	1.322

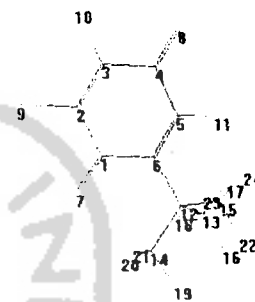


senyawa 2

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.286932	-0.59857	-0.66148	-0.00000	12.01100
2	6	-0.122980	0.74806	-1.31049	-0.00001	12.01100
3	6	-0.120541	1.90086	-0.60330	-0.00000	12.01100
4	6	0.281017	1.88554	0.88127	-0.00000	12.01100
5	6	-0.184069	0.55210	1.50351	0.00000	12.01100
6	6	-0.072402	-0.61126	0.82594	-0.00000	12.01100
7	8	-0.226424	-1.61990	-1.35206	-0.00000	15.99900
8	8	-0.231059	2.91267	1.56568	-0.00000	15.99900
9	17	0.055161	0.76912	-3.00361	-0.00001	35.45300
10	17	0.058077	3.41223	-1.35871	-0.00001	35.45300
12	6	-0.019963	-1.90625	1.60733	0.00000	12.01100
13	6	-0.207987	-1.94391	2.49185	-1.24664	12.01100
14	6	-0.203637	-3.16346	0.74951	-0.00001	12.01100
15	6	-0.207990	-1.94392	2.49183	1.24666	12.01100
11	1	0.166897	0.57512	2.60905	0.00001	1.00800
16	1	0.085277	-2.89410	3.07843	-1.26115	1.00800
17	1	0.075917	-1.08768	3.20725	-1.25607	1.00800
18	1	0.083289	-1.89882	1.86351	-2.16777	1.00800
19	1	0.076534	-4.06311	1.41265	-0.00001	1.00800
20	1	0.091733	-3.20198	0.10100	-0.90768	1.00800
21	1	0.091733	-3.20199	0.10099	0.90766	1.00800
22	1	0.085278	-2.89410	3.07841	1.26118	1.00800
23	1	0.083289	-1.89884	1.86347	2.16778	1.00800
24	1	0.075918	-1.08768	3.20723	1.25611	1.00800

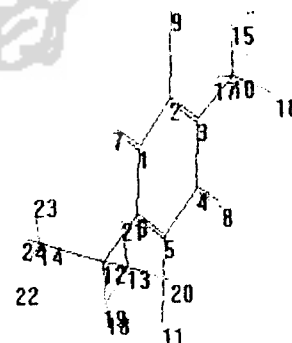
Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-1.790	1.528	-0.000	2.353
sp Hybrid	0.236	-0.141	0.000	0.275
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.553	1.387	-0.000	2.083



senyawa 3

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.285756	-1.58018	0.07417	0.64694	12.01100
2	6	-0.226294	-1.60518	1.55623	0.55490	12.01100
3	6	-0.061676	-0.60898	2.24140	-0.03972	12.01100
4	6	0.278563	0.56815	1.54502	-0.63486	12.01100
5	6	-0.224748	0.59287	0.06620	-0.54277	12.01100
6	6	-0.050276	-0.40291	-0.62579	0.05211	12.01100
7	8	-0.229192	-2.48975	-0.55977	1.19030	15.99900
8	8	-0.230166	1.46376	2.20348	-1.17253	15.99900
9	35	0.101424	-3.08815	2.43490	1.30456	79.90900
10	6	-0.202523	-0.55269	3.71599	-0.17582	12.01100
11	35	0.101589	2.08817	-0.79020	-1.30070	79.90900
12	6	-0.086038	-0.39398	-2.12438	0.15425	12.01100
13	6	-0.212031	-0.36856	-2.57894	1.60148	12.01100
14	6	-0.212029	-1.56756	-2.73528	-0.58823	12.01100
15	1	0.106756	-1.43809	4.22626	0.27310	1.00800
16	1	0.114011	0.37587	4.09864	0.32141	1.00800



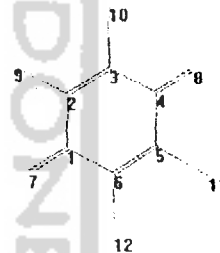
17	1	0.114009	-0.49203	3.98561	-1.26187	1.00800
18	1	0.110849	0.55053	-2.51038	-0.33535	1.00800
19	1	0.083973	-0.25068	-3.68917	1.63712	1.00800
20	1	0.077287	0.48810	-2.11223	2.14368	1.00800
21	1	0.099749	-1.31802	-2.30707	2.12334	1.00800
22	1	0.083976	-1.46735	-3.84780	-0.58448	1.00800
23	1	0.099743	-2.53497	-2.46557	-0.09924	1.00800
24	1	0.077288	-1.58743	-2.38302	-1.64709	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg	-0.172	-0.189	0.108	0.277
sp Hybrid	0.093	0.036	-0.053	0.113
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-0.079	-0.153	0.054	0.180

senyawa 4

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.289775	-1.06828	-0.25192	-0.00000	12.01100
2	6	-0.117025	-1.00980	1.23362	-0.00000	12.01100
3	6	-0.116991	0.16140	1.90981	0.00000	12.01100
4	6	0.289775	1.47716	1.21769	0.00000	12.01100
5	6	-0.117025	1.41867	-0.26785	0.00000	12.01100
6	6	-0.116991	0.24748	-0.94404	-0.00000	12.01100
7	8	-0.198884	-2.13464	-0.86759	0.00000	15.99900
8	8	-0.198884	2.54352	1.83335	-0.00000	15.99900
9	17	0.071561	-2.49257	2.04414	-0.00000	35.45300
10	17	0.071564	0.20085	3.59919	0.00000	35.45300
11	17	0.071561	2.90145	-1.07837	0.00000	35.45300
12	17	0.071564	0.20802	-2.63342	-0.00000	35.45300



Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg	0.000	0.000	-0.000	0.000
sp Hybrid	0.000	-0.000	-0.000	0.000
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	0.000	0.000	-0.000	0.000

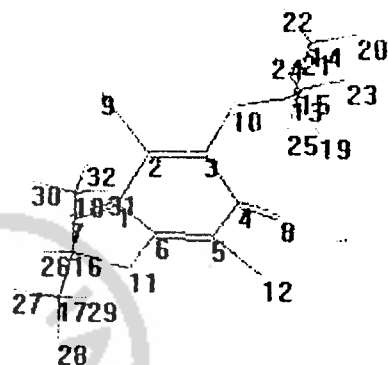
senyawa 5

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.286884	-1.56277	-0.34864	-0.99613	12.01100
2	6	-0.322606	-1.46515	1.06893	-0.59564	12.01100
3	6	0.093678	-0.22981	1.64526	-0.58602	12.01100
4	6	0.286886	0.95930	0.82808	-1.00482	12.01100
5	6	-0.322606	0.86650	-0.59401	-0.61948	12.01100
6	6	0.093680	-0.36867	-1.17050	-0.60134	12.01100
7	8	-0.231855	-2.50358	-0.83496	-1.62443	15.99900
8	8	-0.231854	1.89238	1.32165	-1.63898	15.99900
9	35	0.118936	-3.04522	1.94679	-0.14657	79.90900
10	8	-0.184392	-0.11717	2.96960	-0.28801	15.99900
11	6	0.021237	1.16896	3.46605	0.16825	12.01100

12	6	-0.214686	0.94224	4.95732	0.33870	12.01100
13	6	-0.247313	1.56445	2.80226	1.46946	12.01100
14	35	0.118935	2.45190	-1.47685	-0.19991	79.90900
15	8	-0.184392	-0.47774	-2.49819	-0.31723	15.99900
16	6	0.021239	-1.75823	-2.99994	0.14903	12.01100
17	6	-0.214686	-1.52954	-4.49305	0.29954	12.01100
18	6	-0.247313	-2.13769	-2.35117	1.46253	12.01100
19	1	0.122317	1.93516	3.27743	-0.63356	1.00800
20	1	0.091721	1.90440	5.43510	0.63988	1.00800
21	1	0.097104	0.59100	5.40575	-0.62118	1.00800
22	1	0.092751	0.17239	5.14983	1.12328	1.00800
23	1	0.097227	2.51566	3.25139	1.84264	1.00800
24	1	0.095047	0.76989	2.94413	2.24083	1.00800
25	1	0.083948	1.72073	1.70675	1.31435	1.00800
26	1	0.122316	-2.53418	-2.80216	-0.64110	1.00800
27	1	0.091721	-2.48797	-4.97433	0.60697	1.00800
28	1	0.097104	-1.19011	-4.93039	-0.66966	1.00800
29	1	0.092751	-0.75014	-4.69451	1.07237	1.00800
30	1	0.097227	-3.08430	-2.80461	1.84215	1.00800
31	1	0.095047	-1.33376	-2.50183	2.22244	1.00800
32	1	0.083948	-2.29579	-1.25396	1.32193	1.00800

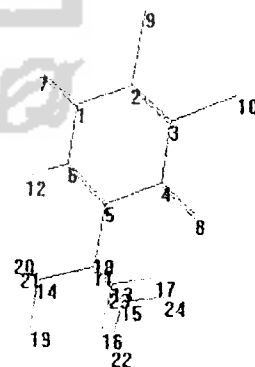
Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	0.021	-0.020	3.453	3.453
sp Hybrid	-0.000	0.000	-0.078	0.078
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	0.021	-0.019	3.375	3.375



senyawa 6

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.279583	-1.08534	-1.12838	0.00000	12.01100
2	6	-0.193562	-1.03785	0.35742	0.00001	12.01100
3	6	-0.195916	0.14208	1.01391	0.00000	12.01100
4	6	0.284942	1.45282	0.29857	-0.00001	12.01100
5	6	-0.072096	1.40161	-1.19051	-0.00000	12.01100
6	6	-0.181135	0.21542	-1.81922	0.00000	12.01100
7	8	-0.228500	-2.14021	-1.76947	0.00000	15.99900
8	8	-0.228333	2.51731	0.92268	-0.00002	15.99900
9	35	0.128025	-2.65844	1.29047	0.00002	79.90900
10	35	0.124911	0.17137	2.88779	0.00001	79.90900
11	6	-0.016654	2.71278	-1.93797	-0.00000	12.01100
12	6	-0.212405	3.51270	-1.57539	1.24852	12.01100
13	6	-0.213257	2.50185	-3.44966	0.00001	12.01100
14	6	-0.212408	3.51268	-1.57540	-1.24854	12.01100
15	6	-0.212408	3.51268	-1.57540	-1.24854	12.01100
16	1	0.170577	0.12537	-2.92065	0.00001	1.00800
17	1	0.083187	4.45547	-2.17356	1.27332	1.00800
18	1	0.100857	3.78199	-0.49188	1.24690	1.00800
19	1	0.076760	2.92189	-1.80238	2.16754	1.00800
20	1	0.086254	3.49468	-3.96242	0.00001	1.00800
21	1	0.079183	1.94293	-3.77241	0.91071	1.00800
22	1	0.079183	1.94293	-3.77242	-0.91069	1.00800
23	1	0.083188	4.45545	-2.17358	-1.27334	1.00800

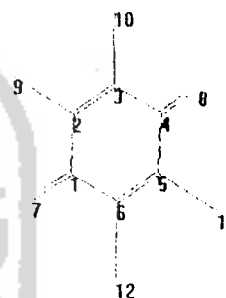


23	1	0.076759	2.92187	-1.80241	-2.16756	1.00800
24	1	0.100858	3.78198	-0.49190	-1.24694	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	1.206	-0.485	0.000	1.300
sp Hybrid	0.262	-0.729	-0.000	0.774
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	1.468	-1.214	0.000	1.905

senyawa 7**NET CHARGES AND COORDINATES**

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.290091	-1.12601	-0.27963	-0.00000	12.01100
2	6	-0.190361	-1.07317	1.20673	-0.00000	12.01100
3	6	-0.190334	0.09537	1.88138	0.00000	12.01100
4	6	0.290091	1.40901	1.18396	0.00000	12.01100
5	6	-0.190361	1.35618	-0.30240	0.00000	12.01100
6	6	-0.190334	0.18764	-0.97706	-0.00000	12.01100
7	8	-0.193976	-2.19255	-0.89540	-0.00000	15.99900
8	8	-0.193976	2.47555	1.79973	0.00000	15.99900
9	35	0.142291	-2.70017	2.13248	-0.00000	79.90900
10	35	0.142289	0.10714	3.75328	0.00000	79.90900
11	35	0.142291	2.98318	-1.22815	0.00000	79.90900
12	35	0.142289	0.17587	-2.84896	-0.00000	79.90900



Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.000	0.000	-0.000	0.000
sp Hybrid	-0.000	0.000	0.000	0.000
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-0.000	0.000	-0.000	0.000

senyawa 8**NET CHARGES AND COORDINATES**

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.286780	-0.06819	1.63939	0.00000	12.01100
2	6	-0.271240	1.28779	1.03762	0.00000	12.01100
3	6	-0.271227	1.47875	-0.29137	-0.00000	12.01100
4	6	0.286780	0.34707	-1.25058	0.00000	12.01100
5	6	-0.271240	-1.00891	-0.64881	-0.00000	12.01100
6	6	-0.271228	-1.19987	0.68017	0.00000	12.01100
7	8	-0.201082	-0.24345	2.85913	-0.00000	15.99900
8	8	-0.201082	0.52233	-2.47032	0.00000	15.99900
9	53	0.228377	2.89836	2.26701	-0.00000	126.90400
10	53	0.228393	3.37031	-1.01754	-0.00000	126.90400
11	53	0.228377	-2.61948	-1.87821	-0.00000	126.90400
12	53	0.228393	-3.09143	1.40635	0.00000	126.90400



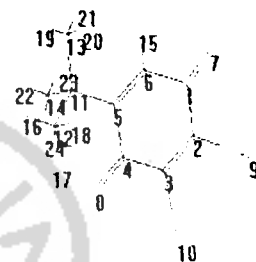
Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	0.000	0.000	-0.000	0.000
sp Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	0.000	0.000	0.000	0.000

senyawa 9

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.277390	-0.62595	-1.71475	0.00000	12.01100
2	6	-0.274842	-0.57290	-0.23323	0.00001	12.01100
3	6	-0.276747	0.60132	0.41848	-0.00000	12.01100
4	6	0.282837	1.90964	-0.29144	-0.00001	12.01100
5	6	-0.072086	1.86065	-1.78107	-0.00000	12.01100
6	6	-0.180261	0.67354	-2.40981	0.00000	12.01100
7	8	-0.231785	-1.68511	-2.34949	0.00000	15.99900
8	8	-0.231935	2.97070	0.33939	-0.00002	15.99900
9	53	0.215277	-2.30415	0.81635	0.00001	126.90400
10	53	0.212678	0.59337	2.44643	0.00000	126.90400
11	6	-0.017023	3.17186	-2.52773	-0.00000	12.01100
12	6	-0.212229	3.97152	-2.16390	1.24833	12.01100
13	6	-0.213053	2.96220	-4.03948	0.00001	12.01100
14	6	-0.212232	3.97151	-2.16392	-1.24835	12.01100
15	1	0.169465	0.58315	-3.51097	0.00001	1.00800
16	1	0.082997	4.91598	-2.75939	1.27227	1.00800
17	1	0.100612	4.23750	-1.07956	1.24702	1.00800
18	1	0.076603	3.38185	-2.39311	2.16753	1.00800
19	1	0.085963	3.95536	-4.55158	0.00001	1.00800
20	1	0.079079	2.40335	-4.36256	0.91064	1.00800
21	1	0.079079	2.40335	-4.36257	-0.91062	1.00800
22	1	0.082997	4.91597	-2.75941	-1.27229	1.00800
23	1	0.076603	3.38183	-2.39313	-2.16754	1.00800
24	1	0.100613	4.23748	-1.07958	-1.24706	1.00800

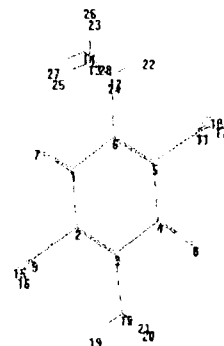
Dipole (Debyes)				
	x	y	z	Total
Point-Chg.	0.330	1.051	0.000	1.102
sp Hybrid	1.035	-2.093	-0.000	2.335
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	1.365	-1.041	0.000	1.717



senyawa 10

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.291650	-2.02119	0.04275	0.76492	12.01100
2	6	-0.212457	-2.14943	1.41285	0.18917	12.01100
3	6	0.014580	-1.04426	2.14787	-0.08729	12.01100
4	6	0.285876	0.29146	1.51691	0.14747	12.01100
5	6	-0.201996	0.29549	0.03140	0.01478	12.01100
6	6	0.014264	-0.81226	-0.70044	0.28529	12.01100
7	8	-0.183800	-2.80583	-0.40889	1.59363	15.99900
8	8	-0.187013	1.28972	2.17370	0.43024	15.99900
9	7	0.580284	-3.53062	1.91650	-0.03419	14.00700
10	8	-0.319445	-4.41428	1.11549	-0.15060	15.99900
11	8	-0.347737	-3.71273	3.10128	-0.11100	15.99900
12	6	-0.214256	-1.04468	3.53187	-0.59359	12.01100
13	7	0.578982	1.58518	-0.56636	-0.43917	14.00700
14	8	-0.335309	1.97308	-1.57476	0.08142	15.99900
15	8	-0.321971	2.18363	-0.01123	-1.31632	15.99900
16	6	-0.087812	-0.92868	-2.18599	0.16277	12.01100



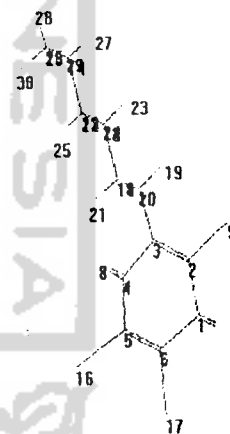
17	6	-0.212713	-0.79997	-2.82665	1.53556	12.01100
18	6	-0.223187	-2.23370	-2.58583	-0.50043	12.01100
19	1	0.122161	-0.00481	3.89059	-0.79796	1.00800
20	1	0.128310	-1.65397	3.60772	-1.53190	1.00800
21	1	0.140450	-1.52036	4.21133	0.16413	1.00800
22	1	0.123584	-0.08567	-2.57823	-0.47919	1.00800
23	1	0.095339	-0.91746	-3.93288	1.43742	1.00800
24	1	0.095531	0.20737	-2.61033	1.96686	1.00800
25	1	0.096916	-1.58952	-2.44191	2.22577	1.00800
26	1	0.097086	-2.23923	-3.69138	-0.66199	1.00800
27	1	0.101022	-3.10849	-2.31954	0.14181	1.00800
28	1	0.081658	-2.34533	-2.08263	-1.49045	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg	-0.305	-0.425	-0.013	0.523
sp Hybrid	-0.003	0.043	-0.258	0.261
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-0.308	-0.381	-0.270	0.560

senyawa 11

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.294349	-0.56223	-1.02020	-1.01678	12.01100
2	6	-0.228518	-0.85541	0.43830	-0.95898	12.01100
3	6	-0.064297	0.14099	1.29403	-0.64959	12.01100
4	6	0.284178	1.49458	0.73967	-0.35058	12.01100
5	6	-0.205818	1.46446	-0.60323	0.29420	12.01100
6	6	-0.196043	0.46320	-1.45188	-0.02110	12.01100
7	8	-0.201824	-1.07752	-1.79089	-1.82309	15.99900
8	8	-0.214427	2.53247	1.33975	-0.62581	15.99900
9	35	0.119148	-2.60371	0.97209	-1.32722	79.90900
10	6	-0.142399	0.02416	2.77454	-0.59561	12.01100
11	6	-0.152226	-0.39764	3.25357	0.78232	12.01100
12	6	-0.157354	-0.49455	4.76422	0.81449	12.01100
13	6	-0.158044	-0.91415	5.25327	2.18420	12.01100
14	6	-0.158576	-1.01362	6.76361	2.22104	12.01100
15	6	-0.210933	-1.43159	7.25610	3.58238	12.01100
16	35	0.138110	2.79508	-1.03287	1.51874	79.90900
17	35	0.141360	0.29997	-3.13877	0.74100	79.90900
18	1	0.120453	1.02019	3.22867	-0.85966	1.00800
19	1	0.111786	-0.71696	3.13260	-1.36077	1.00800
20	1	0.089841	-1.38977	2.80566	1.05252	1.00800
21	1	0.086031	0.34691	2.90764	1.54654	1.00800
22	1	0.084011	0.49783	5.21158	0.54236	1.00800
23	1	0.082540	-1.23645	5.11057	0.04733	1.00800
24	1	0.080726	-1.90580	4.80488	2.45696	1.00800
25	1	0.081068	-0.17225	4.90711	2.95139	1.00800
26	1	0.079224	-0.02128	7.21012	1.94679	1.00800
27	1	0.078559	-1.75431	7.10814	1.45163	1.00800
28	1	0.073737	-1.49879	8.37079	3.58767	1.00800
29	1	0.072519	-2.42996	6.84120	3.86280	1.00800
30	1	0.072819	-0.69235	6.94362	4.35916	1.00800



Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.799	1.450	2.105	2.678
sp Hybrid	0.156	0.287	-0.319	0.457
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-0.643	1.737	1.786	2.573

senyawa 12

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.284941	-1.98845	0.58763	-0.00001	12.01100
2	6	-0.072095	-1.93725	2.07671	-0.00000	12.01100
3	6	-0.181135	-0.75106	2.70542	0.00000	12.01100
4	6	0.279582	0.54969	2.01458	0.00000	12.01100
5	6	-0.193561	0.50221	0.52878	0.00001	12.01100
6	6	-0.195916	-0.67772	-0.12771	0.00000	12.01100
7	8	-0.228333	-3.05294	-0.03649	-0.00002	15.99900
8	8	-0.228501	1.60456	2.65568	0.00000	15.99900
9	6	-0.016654	-3.24843	2.82415	-0.00000	12.01100
10	6	-0.212405	-4.04834	2.46156	1.24852	12.01100
11	6	-0.213257	-3.03752	4.33584	0.00001	12.01100
12	6	-0.212407	-4.04833	2.46158	-1.24854	12.01100
13	35	0.128025	2.12281	-0.40426	0.00002	79.90900
14	35	0.124910	-0.70701	-2.00159	0.00001	79.90900
15	1	0.170577	-0.66101	3.80685	0.00001	1.00800
16	1	0.083188	-4.99110	3.05974	1.27334	1.00800
17	1	0.100857	-4.31765	1.37806	1.24689	1.00800
18	1	0.076760	-3.45752	2.68852	2.16754	1.00800
19	1	0.086254	-4.03035	4.84859	0.00001	1.00800
20	1	0.079183	-2.47860	4.65860	0.91071	1.00800
21	1	0.079183	-2.47860	4.65861	-0.91069	1.00800
22	1	0.083188	-4.99109	3.05976	-1.27337	1.00800
23	1	0.076759	-3.45750	2.68856	-2.16756	1.00800
24	1	0.100858	-4.31763	1.37808	-1.24693	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-1.206	0.485	0.000	1.300
sp Hybrid	-0.262	0.729	-0.000	0.774
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.468	1.214	0.000	1.905



Analisis Regresi Multilinear

Lampiran 2

Regression

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
pi50	5,268333	,7060367	12
qc1	,286358	,0048881	12
qc2	-,20247	,071730	12
qc3	-,129658	,1109131	12
qc4	,285167	,0041445	12
qc5	-,189975	,0739253	12
qc6	-,117233	,1048891	12
qo1	-,214492	,0173313	12
qo2	-,215150	,0170638	12
ring	-,067808	,1907517	12
dipole	1,301667	1,1408782	12

Correlations

[illegible]

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	dipole, qc5, ring, qc4, qc2, qc1, qc6, qc1		Enter
2		qc2	Backward (criterion: Probability of F-to-remove >= ,100).
3		qc5	Backward (criterion: Probability of F-to-remove >= ,100).
4		qc4	Backward (criterion: Probability of F-to-remove >= ,100).
5		dipole	Backward (criterion: Probability of F-to-remove >= ,100).
6		qc6	Backward (criterion: Probability of F-to-remove >= ,100).

a. Tolerance = ,000 limits reached.

b. Dependent Variable: pi50

Model Summary^a

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,986 ^a	,973	,851	,2727959	,973	7,965	9	2	,116
2	,986 ^b	,973	,900	,2228858	,000	,003	1	2	,963
3	,986 ^c	,973	,925	,1939123	,000	,028	1	3	,879
4	,986 ^d	,971	,937	,1770776	-,001	,170	1	4	,702
5	,984 ^e	,968	,942	,1700290	-,003	,532	1	5	,499
6	,976 ^f	,952	,925	,1929235	-,016	3,012	1	6	,133

a. Predictors: (Constant), dipole, qc5, ring, qc4, qc2, qc1, qo2, qc6, qo1

b. Predictors: (Constant), dipole, qc5, ring, qc4, qc1, qo2, qc6, qo1

c. Predictors: (Constant), dipole, ring, qc4, qc1, qo2, qc6, qo1

d. Predictors: (Constant), dipole, ring, qc1, qo2, qc6, qo1

e. Predictors: (Constant), ring, qc1, qo2, qc6, qo1

f. Predictors: (Constant), ring, qc1, qo2, qo1

g. Dependent Variable: pi50



ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	5,335	9	,593	7,965	,116 ^a
	Residual	,149	2	,074		
	Total	5,483	11			
2	Regression	5,334	8	,667	13,422	,028 ^b
	Residual	,149	3	,050		
	Total	5,483	11			
3	Regression	5,333	7	,762	20,261	,006 ^c
	Residual	,150	4	,038		
	Total	5,483	11			
4	Regression	5,327	6	,888	28,312	,001 ^d
	Residual	,157	5	,031		
	Total -	5,483	11			
5	Regression	5,310	5	1,062	36,734	,000 ^e
	Residual	,173	6	,029		
	Total	5,483	11			
6	Regression	5,223	4	1,306	35,081	,000 ^f
	Residual	,261	7	,037		
	Total	5,483	11			

a. Predictors: (Constant), dipole, qc5, ring, qc4, qc2, qc1, qo2, qc6, qo1

b. Predictors: (Constant), dipole, qc5, ring, qc4, qc1, qo2, qc6, qo1

c. Predictors: (Constant), dipole, ring, qc4, qc1, qo2, qc6, qo1

d. Predictors: (Constant), dipole, ring, qc1, qo2, qc6, qo1

e. Predictors: (Constant), ring, qc1, qo2, qc6, qo1

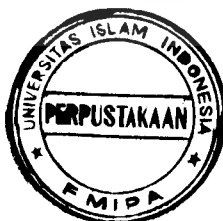
f. Predictors: (Constant), ring, qc1, qo2, qo1

g. Dependent Variable: pi50

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B		Correlations			Collinearity Statistics	
		B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound	Zero-order	Partial	Part	Tolerance	VIF
1	(Constant)	33,668	26,078		1,291	,326	-78,538	145,873					
	qc1	-67,057	111,904	-.464	-.599	,810	-548,539	414,425	-.143	-.390	-.070	,023	44,227
	qc2	-.195	3,775	-.020	-.052	,963	-16,437	16,047	-.364	-.037	-.006	,092	10,838
	qc4	-18,174	61,285	-.107	-.297	,795	-281,863	245,515	-.140	-.205	-.035	,105	9,536
	qc5	,678	5,286	,071	,128	,910	-22,068	23,424	,140	,090	,015	,044	22,575
	qc6	1,690	6,047	,251	,280	,806	-24,326	27,707	-.752	,194	,033	,017	59,458
	qo1	84,863	72,191	2,083	1,176	,361	-225,740	395,475	,089	,639	,137	,004	231,389
	qo2	-65,609	69,451	-1,586	-.945	,445	-364,431	233,213	-.019	-.555	-.110	,005	207,397
	ring	-3,723	3,387	-1,006	-1,099	,388	-18,294	10,849	-.853	-.614	-.128	,016	61,587
2	(Constant)	,083	,153	,133	,540	,643	-.575	,740	-.080	,357	,063	,222	4,495
	qc1	33,634	21,300		1,579	,212	-34,153	101,421					
	qc4	-68,165	89,737	-.472	-.780	,503	-353,753	217,424	-.143	-.402	-.072	,023	42,806
	qc5	-16,711	44,413	-.098	-.376	,732	-158,052	124,631	-.140	-.212	-.036	,133	7,502
	qc6	,713	4,285	,075	,166	,879	-12,324	14,349	-.140	,096	,016	,045	22,218
	qo1	1,931	3,150	,287	,613	,583	-8,094	11,956	-.752	,334	,058	,041	24,174
	qo2	87,024	48,102	2,136	1,809	,168	-66,357	240,105	,089	,722	,172	,006	153,890
	ring	-67,767	45,354	-1,638	-1,494	,232	-212,103	76,569	-.019	-.653	-.142	,008	132,620
	dipole	-3,843	2,003	-1,038	-1,918	,151	-10,219	2,533	-.853	-.742	-.183	,031	32,340
3	(Constant)	,082	,124	,132	,658	,557	-.313	,476	-.080	,355	,063	,226	4,423
	qc1	36,240	12,548		2,888	,045	1,401	71,080					
	qc4	-82,257	25,685	-.569	-3,202	,033	-153,570	-10,943	-.143	-.848	-.265	,217	4,611
	qc6	-11,712	28,446	-.069	-.412	,702	-90,692	67,268	-.140	-.202	-.034	,246	4,066
	qo1	1,451	1,096	,216	1,324	,256	-1,592	4,494	-.752	,552	,110	,259	3,867
	qo2	93,972	20,734	2,307	4,532	,011	36,404	151,539	,089	,915	,375	,026	37,776
	ring	-73,988	22,305	-1,788	-3,317	,029	-135,917	-12,060	-.019	-.856	-.275	,024	42,378
	dipole	-3,528	,556	-.953	-6,342	,003	-5,072	-1,983	-.853	-.954	-.525	,304	3,294
	dipole	,070	,090	,113	,782	,478	-.179	,319	-.080	,364	,065	,326	3,063
4	(Constant)	32,444	7,771		4,175	,009	12,467	52,420					
	qc1	-82,571	23,445	-.572	-3,522	,017	-142,838	-22,303	-.143	-.844	-.266	,217	4,607
	qc6	1,457	1,001	,216	1,456	,205	-1,115	4,030	-.752	,546	,110	,259	3,866
	qo1	97,814	16,908	2,401	5,785	,002	54,349	141,278	,089	,933	,437	,033	30,125
	qo2	-80,497	14,370	-1,945	-5,802	,003	-117,435	-43,559	-.019	-.929	-.424	,047	21,091
	ring	-3,505	,505	-.947	-6,934	,001	-4,804	-2,206	-.853	-.952	-.524	,307	3,282
	dipole	,049	,067	,080	,729	,499	-.124	,223	-.080	,310	,055	,481	2,079
	qc1	31,658	7,390		4,284	,005	13,578	49,741					
	qc6	-81,221	22,442	-.562	-3,619	,011	-136,133	-26,308	-.143	-.828	-.263	,218	4,579
5	(Constant)	1,624	,936	,241	1,736	,133	-.666	3,913	-.752	,578	,126	,273	3,665
	qo1	99,037	16,155	2,431	6,130	,001	59,506	138,567	,089	,929	,445	,034	29,829
	qo2	-83,949	13,027	-2,029	-6,444	,001	-115,826	-52,072	-.019	-.935	-.468	,053	18,803
	ring	-3,532	,484	-.954	-7,298	,000	-4,717	-2,348	-.853	-.948	-.530	,308	3,244
	qc1	27,504	7,933		3,467	,010	8,745	46,263					
	qc6	-69,408	24,264	-.481	-2,861	,024	-126,783	-12,033	-.143	-.734	-.236	,241	4,157
	qo1	85,497	16,052	2,059	5,326	,001	47,541	123,453	,089	,896	,439	,044	22,873
	qo2	-73,359	13,060	-1,773	-5,617	,001	-104,240	-42,478	-.019	-.905	-.463	,068	14,677
	ring	-2,877	,343	-.777	-8,377	,000	-3,689	-2,065	-.853	-.954	-.690	,788	1,268

a. Dependent Variable: p150



Perhitungan dengan regresi multilinear

$$R^2 = 1 - \frac{\sum \varepsilon^2}{S_{yy}} \quad \text{atau} \quad R = \sqrt{\frac{1 - \sum \varepsilon^2}{S_{yy}}}$$

dimana $\sum \varepsilon^2$ adalah jumlah kuadrat penyimpangan (SSE)

$$SSE = \sum \varepsilon^2 = \sum (y_{eks} - y_{pred})^2$$

S_{yy} adalah jumlah total varians

$$S_{yy} = \sum (y_{eks} - y_{mean})^2 = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

Nilai F adalah ukuran perbedaan tingkat signifikansi dari model regresi.

$$F = \frac{R^2 \cdot (n - k - 1)}{k(1 - R^2)}$$

Perhitungan penentuan parameter PRESS

$$\text{PRESS} = \sum_{i=1}^n (y_{\text{pred}} - y_{\text{eks}})^2$$

Data pI_{50} prediksi untuk semua model

pI_{50} eksperimen	pI_{50} prediksi					
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
4.4800	4.59062	4.588671	4.574379	4.56539	4.52735	4.53247
4.8500	4.96862	4.978727	4.973967	4.97074	4.97693	4.99224
4.8500	4.90893	4.9024	4.896317	4.88727	4.98419	4.95450
4.5000	4.46871	4.468093	4.439474	4.50895	4.53497	4.65424
4.7000	4.60294	4.600722	4.610963	4.63562	4.60075	4.44352
5.3000	5.46049	5.455489	5.469516	5.48769	5.46631	5.53430
5.6200	5.46825	5.468354	5.465845	5.48849	5.49967	5.53528
6.5900	6.66565	6.666067	6.680911	6.67681	6.69475	6.62756
6.3700	6.22007	6.219465	6.203211	6.20838	6.20623	6.14509
4.8500	4.84998	4.848491	4.852027	4.81669	4.81485	4.71632
5.8500	5.92887	5.923094	5.908007	5.91048	5.85942	5.88612
5.2600	5.10043	5.098532	5.107745	5.06416	5.04840	5.19821

Data PRESS untuk semua model

pI_{50} eksp	$(\text{pI}_{50} \text{ eksperimen} - \text{pI}_{50} \text{ prediksi})^2$					
	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
4.48	0.012237	0.011809	0.008907	0.007292	0.002242	0.002753
4.85	0.01407	0.016571	0.015368	0.014578	0.016112	0.020232
4.85	0.003472	0.002746	0.002145	0.001389	0.018006	0.010919
4.5	0.000979	0.001018	0.000932	8E-05	0.001223	0.02379
4.7	0.00942	0.009856	0.007928	0.004145	0.00985	0.06578
5.3	0.025758	0.024177	0.028736	0.035227	0.027658	0.054896
5.62	0.023029	0.022997	0.023764	0.017294	0.01448	0.007178
6.59	0.005723	0.005786	0.008265	0.007535	0.010973	0.00141
6.37	0.02248	0.022661	0.027819	0.026122	0.02682	0.050583
4.85	3.76E-10	2.28E-06	4.11E-06	0.00111	0.001235	0.017872
5.85	0.006221	0.005343	0.003365	0.003658	8.87E-05	0.001305
5.26	0.025464	0.026072	0.023182	0.038353	0.044776	0.003818
PRESS	0.149037	0.149041	0.150472	0.156784	0.173501	0.260536

Persamaan QSAR untuk semua model

Model 1

$$pI_{50} = 33,668 - 67,057qC_1 - 0,195qC_2 - 18,174qC_4 + 0,678qC_5 + 1,690qC_6 + \\ + 84,863qO_1 - 65,609qO_2 - 3,723ring + 0,83dipole$$

Model 2

$$pI_{50} = 33,634 - 68,165qC_1 - 16,711qC_4 + 0,713qC_5 + 1,931qC_6 + 87,024qO_1 - \\ - 67,767qO_2 - 3,843ring + 0,082dipole$$

Model 3

$$pI_{50} = 36,240 - 82,257qC_1 - 11,712qC_4 + 1,541qC_6 + 93,972qO_1 - 73,988qO_2 - \\ - 3,528ring + 0,070dipole$$

Model 4

$$pI_{50} = 32,444 - 82,571qC_1 + 1,457qC_6 + 97,814qO_1 - 80,497qO_2 - 3,505ring + \\ + 0,049dipole$$

Model 5

$$pI_{50} = 31,658 - 81,221qC_1 + 1,624qC_6 + 99,037qO_1 - 83,949qO_2 - 3,532ring$$

Model

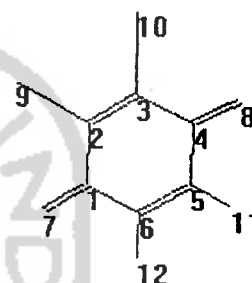
$$pI_{50} = 27,504 - 69,408qC_1 + 85,497qO_1 - 73,359qO_2 - 2,877ring$$

Lampiran 3

**Hasil perhitungan struktur elektronik senyawa barudengan metode
Semi-empirik AM1**

SENYAWA BARU 1**NET CHARGES AND COORDINATES**

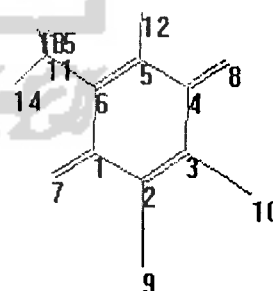
Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.273576	-0.39964	-2.48993	-0.00000	12.01100
2	6	-0.275388	-0.35168	-1.00541	-0.00000	12.01100
3	6	-0.275388	0.81302	-0.33297	0.00000	12.01100
4	6	0.273576	2.12264	-1.03369	0.00000	12.01100
5	6	-0.157932	2.06476	-2.51031	0.00000	12.01100
6	6	-0.157932	0.90809	-3.17811	-0.00000	12.01100
7	8	-0.224810	-1.45483	-3.12944	-0.00000	15.99900
8	8	-0.224810	3.20406	-0.43963	0.00000	15.99900
9	53	0.216980	-2.09358	0.02812	-0.00000	126.90400
10	53	0.216979	0.78891	1.69233	0.00000	126.90400
11	1	0.167576	3.04305	-3.02111	0.00000	1.00800
12	1	0.167576	0.86131	-4.28074	-0.00000	1.00800



Dipole (Debyes)				
x	y	z	Total	
Point-Chg.	-0.707	1.225	0.000	1.414
sp Hybrid	1.208	-2.092	0.000	2.416
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	0.501	-0.867	0.000	1.001

SENYAWA BARU 2**NET CHARGES AND COORDINATES**

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.279502	-1.95462	1.21465	0.00000	12.01100
2	6	-0.276910	-0.64492	0.51356	0.00000	12.01100
3	6	-0.272263	0.52302	1.17872	-0.00000	12.01100
4	6	0.278682	0.57262	2.66280	-0.00000	12.01100
5	6	-0.180759	-0.72952	3.35076	0.00000	12.01100
6	6	-0.084532	-1.90373	2.70010	0.00000	12.01100
7	8	-0.227938	-3.02818	0.60604	0.00000	15.99900
8	8	-0.230079	1.63061	3.29895	-0.00000	15.99900
9	53	0.214777	-0.62508	-1.51301	-0.00000	126.90400
10	53	0.215981	2.26117	0.13936	-0.00000	126.90400
11	6	-0.197810	-3.19734	3.42252	0.00000	12.01100
12	1	0.165967	-0.67863	4.45353	0.00000	1.00800
13	1	0.099639	-3.27477	4.07382	-0.90677	1.00800
14	1	0.116105	-4.06032	2.71013	-0.00000	1.00800
15	1	0.099639	-3.27477	4.07381	0.90678	1.00800



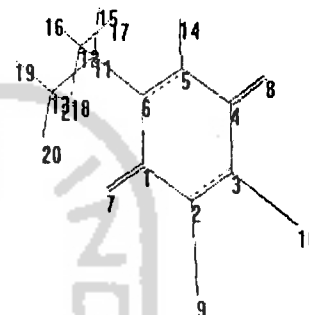
Dipole (Debyes)				
x	y	z	Total	
Point-Chg.	0.035	-1.051	0.000	1.052
sp Hybrid	-1.113	2.067	0.000	2.348
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.078	1.016	0.000	1.481

SENYAWA BARU 3

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.284628	-1.13080	1.34341	-0.59314	12.01100
2	6	-0.277246	0.16278	0.62504	-0.43620	12.01100
3	6	-0.274278	1.22764	1.18277	0.16403	12.01100
4	6	0.277900	1.17332	2.56138	0.71021	12.01100
5	6	-0.177212	-0.11039	3.26626	0.55128	12.01100
6	6	-0.081208	-1.18460	2.72436	-0.04573	12.01100
7	8	-0.229252	-2.09843	0.81481	-1.14758	15.99900
8	8	-0.230246	2.13318	3.10249	1.26692	15.99900
9	53	0.213399	0.32016	-1.26388	-1.15560	126.90400
10	53	0.215421	2.94748	0.12696	0.33140	126.90400
11	6	-0.070087	-2.46154	3.50051	-0.17308	12.01100
12	6	-0.214802	-2.82766	3.72074	-1.62856	12.01100
13	6	-0.214802	-3.59489	2.81925	0.57013	12.01100
14	1	0.165812	-0.12914	4.29044	0.96464	1.00800
15	1	0.094435	-2.30036	4.51498	0.29910	1.00800
16	1	0.083292	-3.74136	4.35983	-1.69136	1.00800
17	1	0.076405	-1.99630	4.23306	-2.16891	1.00800
18	1	0.099072	-3.03974	2.74671	-2.13328	1.00800
19	1	0.083293	-4.51184	3.45452	0.51662	1.00800
20	1	0.099070	-3.82392	1.82528	0.11403	1.00800
21	1	0.076405	-3.32651	2.67010	1.64314	1.00800

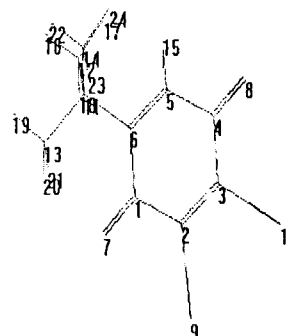
Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.141	-1.096	-0.498	1.212
sp Hybrid	-1.130	2.005	0.427	2.341
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.271	0.909	-0.071	1.564



SENYAWA BARU 4

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.284638	-1.50203	0.65731	-0.00000	12.01100
2	6	-0.276478	-0.15929	0.00879	-0.00000	12.01100
3	6	-0.276975	0.98670	0.70845	-0.00000	12.01100
4	6	0.278867	0.97555	2.19020	-0.00000	12.01100
5	6	-0.181684	-0.35441	2.82075	0.00000	12.01100
6	6	-0.071077	-1.51886	2.14469	0.00000	12.01100
7	8	-0.227479	-2.52372	-0.03364	-0.00000	15.99900
8	8	-0.231605	2.00426	2.87309	-0.00000	15.99900
9	53	0.212301	-0.05970	-2.01754	-0.00001	126.90400
10	53	0.215154	2.76156	-0.26521	-0.00000	126.90400
11	6	-0.020238	-2.81364	2.92580	0.00000	12.01100
12	6	-0.207835	-2.85143	3.81040	-1.24655	12.01100
13	6	-0.203430	-4.07036	2.06730	-0.00001	12.01100
14	6	-0.207838	-2.85144	3.81038	1.24657	12.01100
15	1	0.166023	-0.32817	3.92601	0.00001	1.00800
16	1	0.085064	-3.80118	4.39768	-1.26057	1.00800
17	1	0.075895	-1.99457	4.52507	-1.25625	1.00800
18	1	0.083117	-2.80720	3.18209	-2.16773	1.00800
19	1	0.076369	-4.97045	2.72982	-0.00001	1.00800



20	1	0.091565	-4.10834	1.41870	-0.90763	1.00800
21	1	0.091566	-4.10835	1.41869	0.90761	1.00800
22	1	0.085065	-3.80119	4.39766	1.26060	1.00800
23	1	0.083117	-2.80722	3.18205	2.16774	1.00800
24	1	0.075896	-1.99457	4.52504	1.25629	1.00800

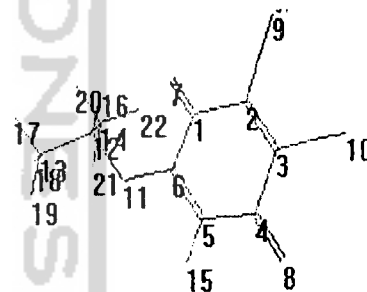
Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.256	-0.905	-0.000	0.940
sp Hybrid	-1.125	2.029	0.000	2.320
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.381	1.124	-0.000	1.780

SENYAWA BARU 5

NET CHARGES AND COORDINATES

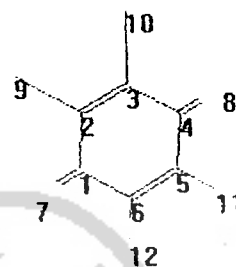
Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.269582	-2.28790	0.91226	0.83018	12.01100
2	6	-0.289800	-1.01674	0.24358	0.45338	12.01100
3	6	-0.266671	0.03751	0.95047	0.01181	12.01100
4	6	0.288422	-0.04257	2.42992	-0.13963	12.01100
5	6	-0.224178	-1.40475	2.97667	-0.20350	12.01100
6	6	0.044724	-2.46795	2.26731	0.23440	12.01100
7	8	-0.222713	-3.10730	0.41389	1.60368	15.99900
8	8	-0.230547	0.95571	3.14968	-0.22189	15.99900
9	53	0.217430	-0.89512	-1.76920	0.60737	126.90400
10	53	0.219795	1.75151	0.00020	-0.48575	126.90400
11	8	-0.205402	-3.69046	2.89183	0.27019	15.99900
12	6	0.023446	-4.83584	2.10715	-0.14593	12.01100
13	6	-0.213019	-6.02941	2.99217	0.16235	12.01100
14	6	-0.244687	-4.74228	1.77899	-1.62129	12.01100
15	1	0.180755	-1.51017	4.00284	-0.59055	1.00800
16	1	0.111453	-4.87934	1.16672	0.46973	1.00800
17	1	0.089518	-6.96437	2.44444	-0.10307	1.00800
18	1	0.096121	-6.04717	3.24912	1.24833	1.00800
19	1	0.090443	-5.97713	3.93890	-0.42608	1.00800
20	1	0.093121	-5.65340	1.21746	-1.93763	1.00800
21	1	0.093122	-4.66566	2.71380	-2.22686	1.00800
22	1	0.079084	-3.84195	1.15064	-1.82381	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-1.034	-2.716	-1.857	3.448
sp Hybrid	-1.241	1.706	0.139	2.115
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-2.275	-1.009	-1.718	3.024



SENYAWA BARU 6
NET CHARGES AND COORDINATES

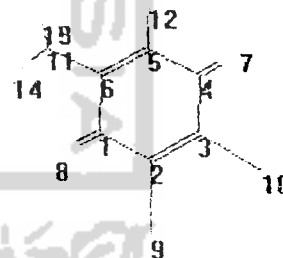
Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.275815	-0.60725	-2.02342	-0.00000	12.01100
2	6	-0.194502	-0.56382	-0.53443	-0.00000	12.01100
3	6	-0.194502	0.60727	0.14170	0.00000	12.01100
4	6	0.275815	1.91848	-0.56519	0.00000	12.01100
5	6	-0.158232	1.85730	-2.04091	0.00000	12.01100
6	6	-0.158232	0.70135	-2.70830	-0.00000	12.01100
7	8	-0.221416	-1.65850	-2.66857	-0.00000	15.99900
8	8	-0.221416	3.00283	0.02265	0.00000	15.99900
9	35	0.129591	-2.19295	0.38525	-0.00000	79.90900
10	35	0.129591	0.62537	2.01240	0.00000	79.90900
11	1	0.168744	2.83577	-2.55184	0.00000	1.00800
12	1	0.168744	0.65460	-3.81114	-0.00000	1.00800



Dipole (Debyes)				
	x	y	z	Total
Point-Chg.	0.175	-0.304	0.000	0.351
sp Hybrid	0.428	-0.742	0.000	0.857
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	0.604	-1.046	0.000	1.208

SENYAWA BARU 7
NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.281628	-1.95466	0.71711	0.00000	12.01100
2	6	-0.196019	-0.64299	0.01029	0.00000	12.01100
3	6	-0.191177	0.53109	0.67951	-0.00000	12.01100
4	6	0.281002	0.57559	2.16802	-0.00000	12.01100
5	6	-0.181492	-0.72755	2.85215	0.00000	12.01100
6	6	-0.084474	-1.90102	2.20184	0.00000	12.01100
7	8	-0.226682	1.62950	2.81026	-0.00000	15.99900
8	8	-0.224497	-3.03110	0.11461	0.00000	15.99900
9	35	0.127038	-0.66372	-1.86210	-0.00000	79.90900
10	35	0.128769	2.15715	-0.24504	-0.00000	79.90900
11	6	-0.197798	-3.19431	2.92536	0.00000	12.01100
12	1	0.167081	-0.67694	3.95516	0.00000	1.00800
13	1	0.100005	-3.27085	3.57668	-0.90684	1.00800
14	1	0.116611	-4.05830	2.21419	-0.00000	1.00800
15	1	0.100005	-3.27085	3.57667	0.90685	1.00800



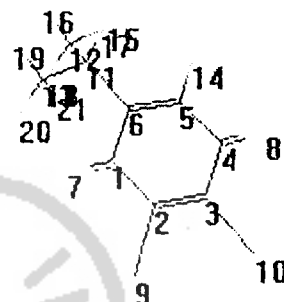
Dipole (Debyes)				
	x	y	z	Total
Point-Chg.	-0.844	0.483	0.000	0.972
sp Hybrid	-0.335	0.710	0.000	0.785
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.179	1.193	0.000	1.677

SENYAWA BARU 8

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.286787	-1.74219	0.79442	-0.59402	12.01100
2	6	-0.196392	-0.45055	0.06131	-0.44565	12.01100
3	6	-0.193100	0.62260	0.60984	0.16471	12.01100
4	6	0.280157	0.57095	1.98706	0.72583	12.01100
5	6	-0.177983	-0.70897	2.69799	0.57124	12.01100
6	6	-0.081272	-1.78524	2.16919	-0.03189	12.01100
7	8	-0.225695	-2.71643	0.28367	-1.15260	15.99900
8	8	-0.226908	1.52906	2.52204	1.29053	15.99900
9	35	0.125668	-0.35106	-1.67533	-1.14114	79.90900
10	35	0.128120	2.22291	-0.34434	0.32930	79.90900
11	6	-0.069751	-3.05706	2.95547	-0.15185	12.01100
12	6	-0.214988	-3.42094	3.19414	-1.60495	12.01100
13	6	-0.214991	-4.19561	2.27507	0.58412	12.01100
14	1	0.166904	-0.72200	3.71820	0.99516	1.00800
15	1	0.094623	-2.88859	3.96373	0.33108	1.00800
16	1	0.083521	-4.32898	3.84189	-1.66094	1.00800
17	1	0.076573	-2.58505	3.70486	-2.13982	1.00800
18	1	0.099308	-3.64162	2.22753	-2.12013	1.00800
19	1	0.083515	-5.10720	2.91863	0.53841	1.00800
20	1	0.099330	-4.43339	1.28836	0.11689	1.00800
21	1	0.076574	-3.92799	2.11139	1.65520	1.00800

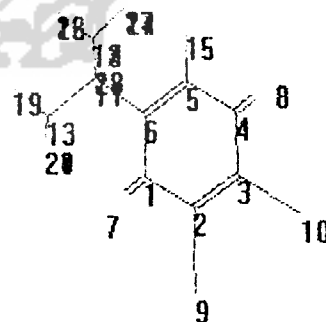
Dipole (Debyes)				
x	y	z	Total	
Point-Chg.	-1.082	0.385	-0.224	1.170
sp Hybrid	-0.293	0.701	0.191	0.783
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.375	1.086	-0.033	1.752



SENYAWA BARU 9

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.286805	-1.49672	0.45873	-0.00000	12.01100
2	6	-0.195661	-0.15055	-0.19400	-0.00000	12.01100
3	6	-0.195573	1.00021	0.51193	-0.00000	12.01100
4	6	0.281047	0.98200	1.99763	-0.00000	12.01100
5	6	-0.182655	-0.34953	2.62266	0.00000	12.01100
6	6	-0.071134	-1.51250	1.94567	0.00000	12.01100
7	8	-0.223730	-2.52192	-0.22608	-0.00000	15.99900
8	8	-0.228342	2.00556	2.68753	0.00000	15.99900
9	35	0.124496	-0.09280	-2.06815	-0.00001	79.90900
10	35	0.127794	2.66057	-0.34821	-0.00001	79.90900
11	6	-0.019852	-2.80759	2.72707	0.00000	12.01100
12	6	-0.208048	-2.84451	3.61166	-1.24668	12.01100
13	6	-0.203463	-4.06582	1.87079	-0.00001	12.01100
14	6	-0.208051	-2.84452	3.61163	1.24670	12.01100
15	1	0.167115	-0.32475	3.72820	0.00001	1.00800
16	1	0.085324	-3.79424	4.19898	-1.26120	1.00800
17	1	0.075941	-1.98773	4.32641	-1.25608	1.00800
18	1	0.083345	-2.79989	2.98327	-2.16779	1.00800
19	1	0.076528	-4.96458	2.53516	-0.00001	1.00800
20	1	0.091750	-4.10530	1.22240	-0.90773	1.00800



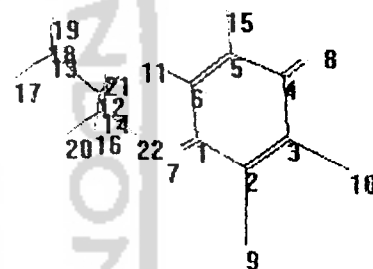
21	1	0.091751	-4.10531	1.22239	0.90771	1.00800
22	1	0.085325	-3.79425	4.19896	1.26122	1.00800
23	1	0.083345	-2.79990	2.98323	2.16780	1.00800
24	1	0.075941	-1.98774	4.32638	1.25612	1.00800

Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-1.202	0.591	-0.000	1.340
sp Hybrid	-0.292	0.699	0.000	0.757
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-1.494	1.290	-0.000	1.974

SENYAWA BARU 10

NET CHARGES AND COORDINATES

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.271926	-1.39814	0.46153	0.82635	12.01100
2	6	-0.212001	-0.15034	-0.22239	0.38739	12.01100
3	6	-0.186341	0.91793	0.49394	-0.02538	12.01100
4	6	0.291940	0.85317	1.98623	-0.07428	12.01100
5	6	-0.229145	-0.50428	2.54112	-0.15485	12.01100
6	6	0.046123	-1.57607	1.82536	0.25057	12.01100
7	8	-0.219092	-2.19178	-0.03029	1.62898	15.99900
8	8	-0.226954	1.85656	2.70186	-0.06413	15.99900
9	35	0.129879	-0.12537	-2.08756	0.42078	79.90900
10	35	0.133838	2.49202	-0.33934	-0.57674	79.90900
11	8	-0.202835	-2.79883	2.44761	0.26939	15.99900
12	6	0.022436	-3.94751	1.64608	-0.10377	12.01100
13	6	-0.213145	-5.13550	2.55858	0.13906	12.01100
14	6	-0.244953	-3.84837	1.22125	-1.55370	12.01100
15	1	0.182215	-0.59796	3.57519	-0.52251	1.00800
16	1	0.112460	-4.00126	0.74873	0.57267	1.00800
17	1	0.090058	-6.07355	1.99979	-0.08999	1.00800
18	1	0.096212	-5.15391	2.89068	1.20447	1.00800
19	1	0.090628	-5.07559	3.46165	-0.51374	1.00800
20	1	0.093913	-4.76330	0.64933	-1.83896	1.00800
21	1	0.093490	-3.75798	2.11341	-2.21877	1.00800
22	1	0.079347	-2.95348	0.57151	-1.70787	1.00800



Dipole (Debyes)	x	y	z	Total
Point-Chg.	-2.064	-1.216	-1.842	3.022
sp Hybrid	-0.431	0.382	0.022	0.576
pd Hybrid	0.000	0.000	0.000	0.000
Sum	-2.495	-0.835	-1.820	3.199