

**HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS (HKSA) ANTIKANKER
SENYAWA TURUNAN KALANON DENGAN METODE SEMI EMPIRIS PM3
(PARAMETERIZED MODEL 3)**

Eva Vulina Y.D.*, Mochammad Chasani, Mokhammad Abdulghani

Program Studi Kimia, Jurusan MIPA, FST Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

email : evasyamsumar@yahoo.com

ABSTRAK

Kalanon adalah senyawa turunan kumarin yang diisolasi dari spesies *Calophyllum teysmannii* yang tumbuh di hutan tropis Kalimantan dan Malaysia. Kalanon dan beberapa senyawa turunannya mempunyai potensi sebagai antikanker, namun aktivitasnya masih relatif rendah dengan senyawa paling aktif yaitu benzoilglisin ester kalanon yang mempunyai IC_{50} 36,48 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel Leukimia L1210. Oleh karena itu perlu dilakukan modifikasi molekul kalanon untuk mendapatkan senyawa turunan kalanon baru yang mempunyai aktivitas lebih baik. Modifikasi molekul suatu senyawa dapat dilakukan melalui kajian HKSA untuk mengurangi resiko *trial and error* di laboratorium. Penelitian ini berdasarkan metode perhitungan semi empiris PM3 melalui pendekatan *Multiple Linear Regression* (MLR) dengan $\log 1/IC_{50}$ sebagai variabel tergantung dan variabel bebasnya berupa 31 muatan bersih atom, momen dwikutub, selisih enegi orbital HOMO-LUMO (ΔE), koefisien partisi oktanol-air ($\log P$), *indeks Harary* dan *indeks Randic*. Persamaan HKSA yang dihasilkan dari penelitian ini adalah $\log 1/IC_{50} = -1,194 - 0,029 \log P + 0,002 \text{Harary} + 0,403 \Delta E + 53,983 qC_{12} + 0,439 qC_{19}$ dengan $n = 11$, $r = 0,958$, $r^2 = 0,917$, $SE = 0,0561773$, $F_{hitung}/F_{tabel} = 2,19960$, dan $PRESS = 0,097115$. Berdasarkan persamaan HKSA tersebut, didapatkan empat senyawa prediksi dengan aktivitas teoritik lebih baik dibandingkan senyawa turunan kalanon sebelumnya, yaitu senyawa prediksi 12, 22, 24, dan 25 yang masing-masing mempunyai IC_{50} teoritik 26,44; 25,609; 27,050; dan 23,013 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel Leukimia L1210.

Kata Kunci : **HKSA, Kalanon, Semiempiris PM3**

**QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY ANTICANCER RELATIONSHIP
(QSAR) OF CALANONE DERIVATIVES WITH PM3 (PARAMETERIZED
MODEL 3) SEMI EMPIRICAL METHOD**

ABSTRACT

Calanone is coumarin derivatives compound which could be isolated from *Calophyllum teysmannii* species from Borneo and Malaysian tropical forest. Calanone and its derivatives have potential as anticancer compounds, but their activity were relatively low with benzoilglisin ester calanon as the most highest activity of compound which have IC_{50} 36.48 $\mu\text{g/mL}$ againts Leukimia cell L1210. Therefore modification of calanone structure is needed to get new calanon derivatives that have better activity. Structure modification can be done by QSAR study to reduce trial and error risks in laboratory. This research based on PM3 semi empirical and calculation data using Multiple Linear Regression (MLR) with $\log 1/IC_{50}$ as dependent variable and indepenent variables were 31 atomics net charge, dipole moment, HOMO-LUMO energy band gap (ΔE), partition coefficient of octanol-

water (log P), Harary index and Randic index. The QSAR equation in this research was $\log 1/IC_{50} = -1,194 - 0,029\log P + 0,002\text{Harary} + 0,403\Delta E + 53,983qC_{12} + 0,439qC_{19}$ with $n=11$, $r=0,958$, $r^2=0,917$, $SE=0,0561773$, $3 F_{\text{calc}}/F_{\text{table}}=2,19960$, and $PRESS=0,097115$. Based on the QSAR equation, this research succesfully designed four prediction compounds which had better theoritical activity than the previous calanone derivatives. These predicted compounds were number 12, 22, 24, and 25 with each IC_{50} of 26.44, 25.609, 27.050, dan 23.013 $\mu\text{g/mL}$ respectively.

Key Words : QSAR, Calanone, Semiempiric PM3

PENDAHULUAN

Kalanon merupakan senyawa turunan kumarin hasil alam yang telah diketahui mempunyai aktivitas sebagai senyawa antikanker dan diisolasi dari spesies *Calophyllum teysmannii* atau pohon kayu bintangor batu yang tumbuh di hutan tropis Kalimantan dan Malaysia. Kalanon mempunyai potensi sebagai antikanker, dengan kadar penghambat rata-rata (IC_{50}) sebesar 59,4 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel leukemia L1210 (Chasani, 2002). Hasil Penelitian menunjukkan bahwa aktivitas kalanon dan turunannya masih relatif rendah. Sementara itu, suatu senyawa dikatakan sebagai senyawa antikanker jika daya hambat terhadap sel leukemia L1210 di bawah 10 $\mu\text{g/mL}$ (Made, 1998, dalam Harjono, 2006). Berdasarkan kenyataan tersebut, diperlukan suatu senyawa obat dari turunan kalanon baru yang lebih aktif dengan IC_{50} yang lebih rendah. Nilai IC_{50} Senyawa Kalanon dan Turunannya ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai IC_{50} Senyawa Kalanon dan Turunannya

No	Nama Senyawa	Nilai IC_{50}
1	Kalanon ^a	59,4 $\mu\text{g/mL}$
2	Kalanol ^a	52,50 $\mu\text{g/mL}$

Tabel 1. (Lanjutan)

No	Nama Senyawa	Nilai IC_{50}
3	Kalaniloktanoat ^b	75,2 $\mu\text{g/mL}$
4	Oksim kalanon ^a	83,6 $\mu\text{g/mL}$
5	Benzoilfenilalanin ester kalanon ^a	52,04 $\mu\text{g/mL}$
6	Isobutil kalanon ^c	105,5 $\mu\text{g/mL}$
7	Gemdiol kalanon ^d	52,04 $\mu\text{g/mL}$
8	2,4-dinitrofenilhidrazon kalanon ^e	47,09 $\mu\text{g/mL}$
9	2,4,6-trinitrofenilhidrazon kalanon ^f	47,69 $\mu\text{g/mL}$
10	3,5-dinitrobenzoil ester kalanon ^g	40,37 $\mu\text{g/mL}$
11	Benzoilglisin ester kalanon ^h	36,48 $\mu\text{g/mL}$

Sumber : ^aChasani (2002),

Langkah eksperimen yang meliputi desain, sintesis, purifikasi, identifikasi, dan uji aktivitas perlu dilakukan untuk dapat menemukan suatu senyawa obat baru yang berkhasiat baik. Kelemahan langkah eksperimen ini adalah meskipun semua tahapan tersebut telah dikerjakan, namun seringkali produk yang didapatkan mempunyai aktivitas yang tidak lebih baik dari senyawa-senyawa yang telah ada, sehingga waktu, biaya, dan tenaga yang telah dikeluarkan dalam serangkaian kerja laboratorium menjadi sia-sia. Salah satu solusi dari masalah

diatas adalah diperkenalkannya pemodelan menggunakan komputer atau yang sering disebut dengan kimia komputasi (Mudasir dan Putri, 2003). Salah satu bidang kajian kimia komputasi adalah struktur dan sifat (*Quantitative Structure-Property Relationship, QSPR*). Hubungan struktur dan sifat merupakan pendefinisian empiris kualitatif dan kuantitatif antara struktur molekul dengan sifat yang teramati. Hubungan ini sering diturunkan menggunakan *fitting* kurva untuk mendapatkan kombinasi linier sifat-sifat molekuler yang dapat memprediksikan sifat-sifat yang dikaji. Jika sifat digambarkan sebagai aktivitas biologi, misalnya aktivitas obat, maka dikenal sebagai Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) (*Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR*) yang bermaksud mencari hubungan yang konsisten antara variasi harga suatu aktivitas biologi untuk seri senyawa sedemikian hingga hasilnya dapat digunakan untuk mengevaluasi suatu bahan baru yang mirip dengan satu seri senyawa yang dimodelkan, sehingga HKSA dapat digunakan sebagai perangkat untuk membantu menunjukkan sintesis kimia untuk senyawa yang berdaya guna (Pranowo, 1998).

Kalanon yang berpotensi sebagai antikanker merupakan senyawa yang perlu dilakukan pengkajiannya menggunakan HKSA. Kajian HKSA antikanker senyawa turunan kalanon telah dilakukan oleh Harjono (2006) menggunakan seri senyawa kalanon tersubstitusi pada atom C₁₉ dengan metode semi empiris AM1 (*Austin Model 1*) dan pendekatan PCR (*Principal Component Regression*) dihasilkan empat senyawa prediksi. Selanjutnya dari empat senyawa prediksi dilakukan sintesis 3 senyawa prediksi yaitu senyawa prediksi 1 (gemdiol kalanon), senyawa prediksi 2 (2,4-dinitrofenilhidrazon kalanon), dan senyawa prediksi 3 (2,4,6-trinitrofenilhidrazon kalanon).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan kajian HKSA lebih lanjut pada penelitian ini menggunakan seri senyawa pada penelitian Harjono (2006) yang ditambah lima senyawa baru hasil sintesis yang mempunyai posisi substituen yang sama menggunakan metode semi empiris PM3 (*Parameterized Model 3*) sebagai reparameterisasi dari metode semi empiris AM1 dan penambahan deskriptor teoritik baru seperti selisih energi HOMO-LUMO, serta *indeks Harary* dan *indeks Randic*. Jumlah senyawa dan deskriptor yang lebih banyak diharapkan dapat menghasilkan persamaan HKSA yang lebih baik melalui analisis data dan secara statistik lebih dapat dipercaya dibandingkan kajian HKSA sebelumnya. Analisis data yang digunakan adalah kajian HKSA MLR (*Multiple Linear Regression*) karena persamaan HKSA yang dihasilkan lebih mudah diinterpretasikan berdasarkan deskriptor yang terdapat dalam persamaan. Pada penelitian ini juga telah dilakukan suatu modifikasi senyawa baru turunan kalanon yang diharapkan mempunyai aktivitas yang lebih tinggi secara teoritis dibandingkan pada kajian HKSA antikanker senyawa turunan kalanon sebelumnya, sehingga dapat digunakan sebagai acuan dalam sintesis senyawa turunan kalanon baru untuk mengurangi *trial and eror*.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa kalanon dan sepuluh senyawa turunan kalanon beserta data kadar penghambat rata-rata (IC₅₀) eksperimen dari satu seri analog struktur yang diperoleh dari Chasani (2002). Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang

digunakan berupa komputer dengan prosessor tipe intel pentium 4 CPU 1,5 GHZ, RAM 128 MB, Harddisk 180 GB. Perangkat lunak yang digunakan adalah *software* HyperchemTM, *software* MarvinView dari ChemAxon serta *software* SPSS 17.0 untuk analisis statistik.

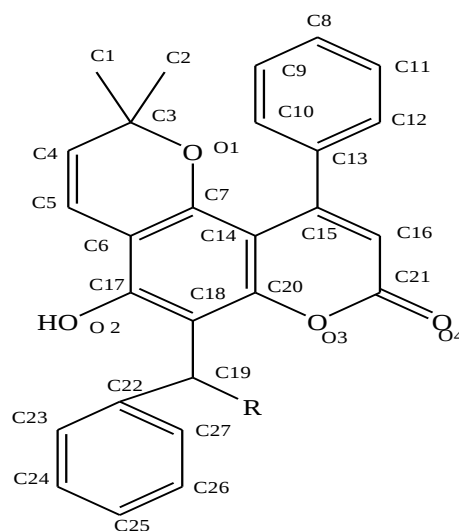
Prosedur Penelitian

1. Perhitungan deskriptor elektronik, hidrofobik dan sterik

Setiap senyawa yang digunakan dalam penelitian ini dibuat terlebih dahulu secara dua dimensi (2D) dengan ChemDraw Ultra 7.0 (*file .skc*), kemudian dibuka dengan HyperChem versi 8.0 dan ditambahkan dengan atom hidrogen menggunakan *Add H and model Build* pada menu *build*, sehingga didapat struktur tiga dimensi (3D). Klik menu *setup*, pilih semi empiris PM3 pada *metode*, kemudian klik *start log* pada menu *file*. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri struktur dilakukan dengan memilih *geometry optimization* dari menu *compute*. Perhitungan dilakukan sampai batas konvergensi yang ditetapkan sebesar 0,001 kkal /($\text{\AA}$ mol). Metode optimasi yang digunakan adalah algoritma *Polak-Ribiere*. Proses optimasi geometri selesai bila pada bar muncul (*convergen = yes*), data mulai disimpan dengan melakukan *stop log*, untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan. Struktur dengan konformasi yang paling stabil disimpan dalam data rekaman (*file hin*) dengan memilih menu *save as* pada menu *file*. Setelah diperoleh struktur yang stabil, dilakukan pencatatan data perhitungan hasil geometri optimasi berupa *file log* (rekaman data) dengan perhitungan *single point* terhadap struktur tersebut.

Data yang digunakan dalam penelitian HKSA ini adalah data muatan bersih atom, momen dwikutub, selisih energi orbital HOMO-LUMO yang

merupakan deskriptor elektronik, log P sebagai deskriptor hidrofobik serta *indeks Harary* dan *indeks Randic* sebagai deskriptor sterik. Muatan bersih atom yang terdapat dalam kerangka struktur induk kаланon terdiri dari 4 atom O dan 27 atom C, yaitu qO₁, qO₂, qO₃, qO₄, qC₁, qC₂, qC₄, qC₅, qC₆, qC₇, qC₈, qC₉, qC₁₀, qC₁₁, qC₁₂, qC₁₃, qC₁₄, qC₁₅, qC₁₆, qC₁₇, qC₁₈, qC₁₉, qC₂₀, qC₂₁, qC₂₂, qC₂₃, qC₂₄, qC₂₅, qC₂₆, dan qC₂₇ yang penomorannya ditampilkan pada Gambar 1 berikut:



Gambar 1. Penomoran atom-atom pada kerangka struktur induk kаланon

Data muatan bersih atom dan momen dwikutub dapat dilihat melalui *output* data pada *file* rekaman. Selisih energi orbital HOMO-LUMO dihitung dengan menggunakan *compute-orbitals*. Energi orbital HOMO merupakan energi pada orbital molekul paling tinggi yang terisi elektron, sedangkan energi orbital LUMO merupakan energi pada orbital molekul terendah yang tidak terisi elektron. Selisih energi orbital HOMO-LUMO didapatkan dengan mengurangkan energi orbital HOMO dan LUMO pada dua simetri yang terdekat. Nilai log P dari setiap senyawa dapat dilihat dari perhitungan sifat molekul

tambahan yang dilakukan dengan QSAR *properties* pada program *HyperChem*. Perhitungan struktur sterik yang terdiri dari *indeks Harary* dan *indeks Randic* dilakukan dengan *Tools-Geometry-Topology Analysis* pada *software MarvinView* dari ChemAxon.

2. Analisis korelasi

Analisis korelasi *bivariate* dilakukan dengan metode *two-tailed* dan koefisien korelasi Pearson menggunakan *software* SPSS 17.0. Pada langkah ini, masing-masing deskriptor dicari tingkat korelasinya terhadap aktivitas antikanker ($\log 1/IC_{50}$). Selanjutnya dipilih tiga deskriptor dari 31 data muatan bersih atom dan tiga deskriptor dari data momen dwikutub, selisih energi orbital HOMO-LUMO, $\log P$, *indeks Harary* dan *indeks Randic*. Tingkat korelasi yang tinggi berarti mempunyai pengaruh yang besar terhadap aktivitas antikanker ($\log 1/IC_{50}$). Selanjutnya enam deskriptor terpilih dijadikan sebagai variabel bebas dalam analisis MLR.

3. Analisis statistik *Multiple Linear Regression (MLR)*

Analisis statistik MLR dimulai dengan mencari model persamaan terbaik yang membutuhkan dua set data yang dipisahkan secara acak yaitu data *fitting* sebanyak delapan senyawa untuk mendapatkan model persamaan prediksi dan data uji sebanyak tiga senyawa untuk pengujian model persamaan. Pengambilan data uji dilakukan secara acak yaitu diambil tiga senyawa dengan aktivitas tinggi, sedang, dan rendah. Analisis MLR pada data *fitting* dilakukan dengan metode *backward*. Prosedur dalam eliminasi *backward* dimulai dengan model regresi yang lengkap, yaitu yang memasukkan seluruh variabel bebas yang tepat, kemudian dicoba untuk menghilangkannya satu per satu dalam satu waktu (Berenson, 1983 dalam

Fatimah 2008). Setelah dilakukan analisis statistik dengan MLR pada data *fitting* didapatkan beberapa model persamaan. Model-model tersebut diuji validitasnya dengan mempertimbangkan nilai-nilai r , r^2 , F , dan SE untuk mendapatkan model persamaan terbaik. Menurut Sembiring (1995), persamaan yang diterima harus memiliki nilai r (koefisien korelasi) dan r^2 (koefisien determinan) mendekati 1, $F_{hitung} / F_{tabel} > 1$ (F sebagai ukuran perbedaan tingkat signifikansi dari model regresi), dan SE (*standard error*) kecil (nilai SE kecil menandakan bahwa tingkat kesalahan antara data dan model relatif kecil).

Model persamaan terbaik ditentukan dengan mempertimbangkan nilai empat kriteria diatas. Model persamaan prediksi tersebut kemudian diujikan terhadap tiga senyawa yang tersisa sebagai data ujinya dan dihitung nilai PRESS (*Predicted Sum of Squares*). Nilai PRESS dapat dicari dengan rumus :

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (\text{Log } 1/IC_{50} \text{ eksperimen} - \text{Log } 1/IC_{50} \text{ prediksi})^2$$

Model persamaan terbaik merupakan model yang mempunyai nilai PRESS paling kecil yang akan digunakan untuk penentuan persamaan HKSA terbaik.

4. Desain senyawa obat baru

Desain molekul dilakukan dengan modifikasi substituen dan posisi substitusi. Posisi substitusi ditentukan berdasarkan seri senyawa yang digunakan pada saat mendapatkan persamaan HKSA terbaik. Selanjutnya dilakukan perhitungan untuk semua senyawa uji. Dengan menggunakan persamaan HKSA terbaik, dihitung aktivitas antikanker teoritik IC_{50} dari senyawa hasil desain. Senyawa dengan IC_{50} yang kecil berarti memiliki aktivitas antikanker yang tinggi dan senyawa tersebut dapat diusulkan untuk disintesis di laboratorium.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Data Deskriptor Elektronik, Hidrofobik, dan Sterik

Muatan bersih atom dalam penelitian ini dipilih sebagai deskriptor elektronik dengan pertimbangan bahwa muatan maupun kerapatan elektron lokal sangat penting dalam penentuan berbagai reaksi kimia dan sifat-sifat fisikokimia senyawa. Deskriptor berdasarkan muatan bersih atom dalam hal ini berguna untuk mengukur interaksi intermolekular. Muatan bersih atom dapat bernilai positif maupun negatif, tergantung pada gugus yang terikat pada atom tersebut. Muatan bersih atom yang bernilai positif disebabkan oleh adanya gugus-gugus penarik elektron seperti metoksi, sehingga kerapatan elektron menjadi lebih kecil. Muatan atom yang bernilai negatif disebabkan karena adanya gugus-gugus metil, alkil, maupun atom halida. Gugus-gugus tersebut merupakan gugus penyumbang elektron, sehingga kerapatan elektron menjadi lebih besar.

Deskriptor elektronik yang lainnya yaitu momen dwikutub dan selisih energi orbital HOMO-LUMO. Momen dwikutub dalam kaitannya dengan aktivitas obat sangat bergantung dari sasaran obat tersebut. Apabila terjadi kontak yang cukup dekat antar molekul reseptor sasaran pada area yang cukup luas, maka akan terbentuk energi interaksi antarkutub yang cukup besar. Nilai momen dwikutub dapat dilihat pada *file log* yang didapatkan dari optimasi geometri. Nilai momen dwikutub masing-masing senyawa menunjukkan nilai yang berbeda seperti terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Data momen dwikutub dari senyawa kalanon dan turunannya

Senyawa	Nama	μ
---------	------	-------

No.1	Kalanon	7,801
No.2	Kalanol	7,894
No.3	Kalaniloktanoat	7,068
No.4	Oksim kalanon	7,276
No.5	Benzoilfenilalanin ester kalanon	3,511
No.6	Isobutil kalanon	4,310
No.7	Gemdiol kalanon	4,679
No.8	2,4-dinitrofenilhidrazon kalanon	12,995
No.9	2,4,6-trinitrofenilhidrazon kalanon	7,911
No.10	3,5-dinitrobenzoil ester kalanon	8,765
No.11	Benzoilglisin ester kalanon	3,111

Keterangan μ = momen dwikutub (Debye)

Struktur yang meruah dengan banyaknya keragaman jenis atom yang menyusunnya akan menyebabkan nilai momen dwikutub semakin besar. Nilai momen dwikutub dari Tabel 2 menunjukkan bahwa senyawa 2,4-dinitrofenilhidrazon kalanon (No.8) mempunyai momen dwikutub yang paling besar jika dibandingkan dengan senyawa kalanon dan turunan lainnya, yaitu 12,99 Debye. Hal ini terjadi karena keragaman jenis atom pada senyawa 2,4-dinitrofenilhidrazon kalanon yang cukup besar, yaitu adanya atom yang bersifat penarik elektron dan adanya atom yang bersifat sebagai pemberi elektron. Deskriptor elektronik yang ketiga berupa selisih energi orbital HOMO-LUMO. Selisih energi orbital energi orbital HOMO-LUMO menggambarkan kemudahan suatu sistem molekul untuk mengalami eksitasi ke keadaan elektronik yang lebih tinggi. Selisih energi orbital HOMO-LUMO yang lebih rendah akan menggambarkan bahwa suatu sistem molekul relatif lebih mudah mengalami eksitasi ke keadaan elektronik yang lebih tinggi. Selain itu, selisih energi HOMO-LUMO juga dapat menggambarkan

stabilitas suatu molekul. Molekul dengan selisih energi orbital HOMO-LUMO yang besar berarti molekul tersebut memiliki stabilitas yang tinggi, sehingga memiliki reaktivitas yang rendah dalam reaksi-reaksi kimia. Selisih energi orbital HOMO-LUMO untuk senyawa kаланon dan turunannya ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3 tampak bahwa sebelas senyawa kаланon memiliki selisih energi

orbital HOMO-LUMO yang relatif sama. Selisih energi terbesar ditunjukkan oleh senyawa kаланon dengan energi sebesar 8,1854 eV sedangkan harga terendah pada senyawa 2,4,6-trinitrofenilhidrazon kаланon sebesar 6,9691 eV.

Data-data deskriptor hidrofobik (log P) dan sterik (*indeks Harary* dan *indeks Randic*) untuk senyawa kаланon dan turunannya disajikan pada Tabel 4.

Tabel 3. Data selisih energi HOMO-LUMO pada senyawa kаланon dan turunannya

No.	Nama	Energi HOMO	Simetri	Energi LUMO	Simetri	ΔE (eV)
1	Kаланon	-9,1527	79	-0,9672	80	8,1854
2	Kаланol	-9,1295	80	-0,9822	81	8,1472
3	Kalaniloktanoat	-8,9114	106	-0,8316	107	8,0798
4	Oksim kаланon	-9,0779	82	-0,8977	83	8,1802
5	Benzoilfenilalanin ester kаланon	-8,9089	127	-0,9184	128	7,9905
6	Isobutil kаланon	-8,8610	89	-0,8123	90	8,0487
7	Gemdiol kаланon	-8,9187	83	-0,9144	84	8,0043
8	2,4-dinitrofenilhidrazon kаланon	-9,2931	112	-1,4702	113	7,8229
9	2,4,6-trinitrofenilhidrazon kаланon	-9,0826	120	-2,1135	121	6,9691
10	3,5-dinitrobenzoil ester kаланon	-9,1376	115	-1,9705	116	7,1671
11	Benzoilglisin ester kаланon	-8,8665	110	-0,8508	111	8,0158

Tabel 4. Data log P, *indeks Harary* dan *indeks Randic* pada senyawa kаланon dan turunannya

No.	Nama	Log P	<i>Indeks Harary</i>	<i>Indeks Randic</i>
1	Kаланon	0,43	142,3	23,81
2	Kаланol	-0,42	142,3	24,7
3	Kalaniloktanoat	2,32	196,26	34,27
4	Oksim kаланon	1,08	149,13	24,85
5	Benzoilfenilalanin ester kаланon	1,24	271,3	39,19
6	Isobutil kаланon	1,8	162,23	29,14
7	Gemdiol kаланon	-0,02	150,5	25,26
8	2,4-dinitrofenilhidrazon kаланon	-8,07	227,96	31,67
9	2,4,6-trinitrofenilhidrazon kаланon	-12,75	252,02	32,58
10	3,5-dinitrobenzoil ester kаланon	-8,5	236,89	32,02
11	Benzoilglisin ester kаланon	-0,22	217,86	33,27

Tabel 4 memperlihatkan nilai log P dari senyawa klanon dan turunannya berkisar antara -12,75 sampai dengan 2,32. Nilai log P berkaitan dengan distribusi obat dalam tubuh. Semakin positif nilai Log P senyawa akan cenderung berada pada fase non polar daripada fase polar, sedangkan semakin negatif nilai log P senyawa akan cenderung berada pada fase polar daripada fase non polar, yang berarti senyawa tersebut hanya larut dalam cairan tubuh saja dan sulit untuk menembus membran biologi, sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor. mempunyai koefisien partisi oktanol-air (log P) yang mendekati 0 yaitu -0,22, sehingga senyawa tersebut mempunyai sifat dapat larut dalam tubuh dan juga mudah untuk berinteraksi dengan reseptor.

Deskriptor sterik yang digunakan dalam penelitian ini adalah indeks topologi yang dihitung berdasarkan matriks jarak. Berdasarkan Tabel 5 tampak bahwa turunan klanon dengan substituen yang besar pada umumnya akan memiliki harga *indeks Harary* dan *indeks Randic* yang besar pula. Hal ini dapat dijelaskan pertama dengan keruahan molekul atau efek sterik itu sendiri. Molekul dengan keruahan besar akan memberikan harga indeks topologi yang besar. Kedua dengan dasar perhitungan indeks topologi bahwa atom dipandang sebagai puncak (*edge*) dan ikatan dipandang sebagai tepian (*vertice*) dengan asumsi bahwa semakin banyak atom penyusun molekul akan semakin banyak pula ikatan antar atom yang terjadi, maka kecenderungan harga *indeks Harary* dan *indeks Randic* yang perhitungannya terkait dengan jumlah puncak (atom) dan tepian (ikatan) akan menjadi lebih besar.

2. Hasil Analisis Korelasi

Data-data yang telah didapat dari perhitungan 36 buah deskriptor yang terdiri dari muatan bersih atom pada cincin induk senyawa klanon yang berjumlah 31 atom, momen dwikutub, selisih energi orbital HOMO-LUMO, log P, *indeks Harary* dan *indeks Randic*, kemudian dilakukan analisis korelasi untuk mengetahui hubungan antara variabel. Sebagai variabel bebas adalah 36 buah deskriptor yang terdiri dari muatan bersih atom pada cincin induk senyawa klanon yang berjumlah 31 atom, momen dwikutub, selisih energi orbital HOMO-LUMO (ΔE), log P, *indeks Harary* dan *indeks Randic* sedangkan variabel tergantung adalah log $1/IC_{50}$.

Analisis korelasi dilakukan untuk mengetahui derajat hubungan linier antara aktivitas antikanker (log $1/IC_{50}$) senyawa klanon dan turunannya dengan 36 buah deskriptor. Analisis korelasi dilakukan dengan metode *two-tailed* dan koefisien korelasi Pearson. Hasil analisis korelasi digunakan untuk memilih deskriptor sebagai variabel bebas dalam perhitungan analisis statistik MLR. Hal ini dikarenakan analisis statistik MLR menggunakan metode *backward* hanya membutuhkan $n-2$ variabel bebas dimana n merupakan jumlah data *fitting* yang digunakan. Data *fitting* dalam penelitian ini sebanyak delapan data, sehingga variabel bebas yang dibutuhkan hanya enam deskriptor, tiga deskriptor dipilih dari 31 muatan bersih atom dan 3 deskriptor yang dipilih dari momen dwikutub, selisih energi HOMO-LUMO, log P, *indeks Harary* dan *indeks Randic* yang mempunyai korelasi terbesar (mendekati -1 atau 1). Nilai korelasi antarvariabel ditunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Nilai korelasi antara aktivitas antikanker dengan deskriptor elektronik, hidrofobik, dan sterik

	Log 1/IC ₅₀	qO ₁	qO ₂	qO ₃	qO ₄	qC ₁	qC ₂
Log 1/IC ₅₀	1	0,054	0,062	-0,372	-0,24	-0,087	-0,005
	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qC ₇	qC ₈	qC ₉
	-0,013	0,035	-0,041	-0,2	0,485	0,553	-0,323
	qC ₁₀	qC ₁₁	qC ₁₂	qC ₁₃	qC ₁₄	qC ₁₅	qC ₁₆
	-0,427	0,563	0,726	0,558	0,417	0,451	-0,349
	qC ₁₇	qC ₁₈	qC ₁₉	qC ₂₀	qC ₂₁	qC ₂₂	qC ₂₃
	0,482	0,321	0,563	0,134	0,37	-0,543	0,686
	qC ₂₄	qC ₂₅	qC ₂₆	qC ₂₇	Harary	Randic	ΔE
	-0,184	0,555	0,009	-0,063	0,517	0,285	-0,457
	LogP	μ	-	-	-	-	-
	-0,534	0,137	-	-	-	-	-

Keterangan μ = momen dwikutub ΔE = selisih energi orbital HOMO-LUMO

3. Hasil Analisis Statistik *Multiple Linear Regression (MLR)*

Hasil perhitungan SPSS analisis statistik MLR metode *backward*, dari perhitungan statistik tersebut diperoleh dua model persamaan HKSA dengan parameter-parameter yang siap untuk diuji seperti terdapat dalam Tabel 6. Kriteria persamaan terbaik yang dianjurkan dalam metode HKSA adalah harga koefisien korelasi (r) harus lebih besar dari 0,8 dan harga F_{hitung} yang didapat harus melebihi harga F_{tabel} ($F_{hitung}/F_{tabel} > 1$) untuk tingkat kepercayaan 95% (Sembiring, 1995).

Model-model persamaan HKSA pada Tabel 6 selanjutnya diuji statistik berdasarkan nilai r , r^2 , SE dan F (Siswandono dan Soekardjo, 1998). Berdasarkan nilai r , r^2 , dan SE model 1 lebih baik dibandingkan dengan model 2 karena nilai r dan r^2 yang lebih mendekati 1, serta nilai SE yang lebih kecil, akan tetapi apabila dilihat dari nilai F_{hitung}/F_{tabel} pada model 1 yang kurang dari 1, maka model 1 dianggap mempunyai tingkat kepercayaan kurang dari 95%, sehingga model terpilih dalam uji statistik ini yaitu model 2.

Tabel 6. Model persamaan HKSA hasil analisis *Multiple Linear Regression (MLR)* metode *backward*

Model	Variabel	r	r^2	SE	F_{hitung}/F_{tabel}
1	qC12, qC19, qC23, Harary, ΔE, log P	0,998	0,995	0,0255159	0,152192
2	qC12, qC19, Harary, ΔE, Log P	0,995	0,989	0,0274154	1,906321

Selanjutnya model 2 diuji dengan PRESS (*Predicted Sum of Squares*) untuk memberikan gambaran yang nyata tentang kemampuan prediksi dari model

2. Draper dan Smith (1981) menyatakan semakin kecil nilai PRESS suatu model persamaan HKSA maka kemampuannya untuk memprediksi aktivitas biologi

semakin baik. Nilai PRESS diperoleh dengan memasukkan variabel-variabel berpengaruh pada model 2 terhadap tiga data uji yang ada sebagai nilai $PRESS_{eksternal}$ dan terhadap delapan data *fitting* sebagai nilai $PRESS_{internal}$. Nilai $PRESS_{eksternal}$ hasil perhitungan pada model 2 sebesar 0,031402227 dan $PRESS_{internal}$ sebesar 0,004303107 yang relatif kecil karena mendekati nilai nol. Berdasarkan uji parameter-parameter statistik yang dilakukan, model 2 dipilih sebagai model persamaan HKSA terbaik. Model 2 sebagai model persamaan HKSA terbaik adalah sebagai berikut :

$$\text{Log } 1/IC_{50} = -1,144 - 0,025 \log P + 0,002 \text{Harary} + 0,363 \Delta E + 52,285 qC_{12} + 0,541 qC_{19}$$

Dengan: $n = 8$

$$r = 0,995$$

$$r^2 = 0,989$$

$$SE = 0,0274154$$

$$F_{hitung}/F_{tabel} = 1,906321$$

$$PRESS_{internal} = 0,004303107$$

$$PRESS_{eksternal} = 0,031402227$$

Hasil regresi linier memberikan hasil yang cukup baik dengan nilai koefisien korelasi yang cukup tinggi, yaitu 0,958. Hasil ini juga didukung oleh nilai SE yang kecil, yaitu 0,0561773, nilai rasio F_{hitung}/F_{tabel} yang cukup besar yaitu 2,9960 serta hasil perhitungan nilai PRESS pada Tabel 7 yang relatif kecil yaitu 0,097115. Grafik korelasi antara aktivitas ($\log 1/IC_{50}$) prediksi dan eksperimen yang ditunjukkan pada Gambar 4 juga memperlihatkan *slope* yang mendekati 1. Hal ini berarti bahwa persamaan yang dihasilkan mampu memberikan tingkat prediksi yang cukup baik. Perhitungan metode *enter* diperoleh persamaan akhir HKSA sebagai berikut :

$$\text{Log } 1/IC_{50} = -1,194 - 0,029 \log P + 0,002 \text{Harary} + 0,403 \Delta E + 53,983 qC_{12} + 0,439 qC_{19}$$

dengan: $n = 11$

$$r = 0,958$$

$$r^2 = 0,917$$

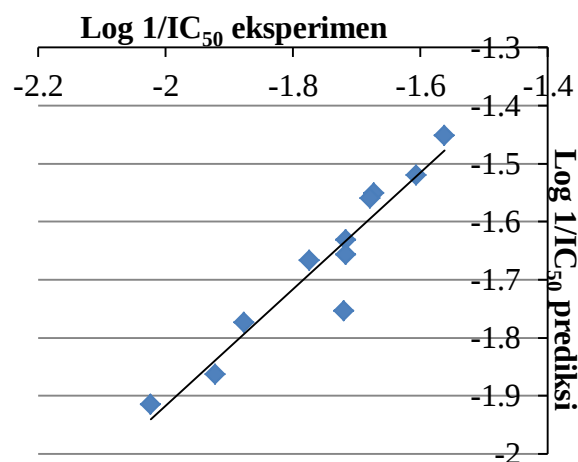
$$SE = 0,0561773$$

$$F_{hitung}/F_{tabel} = 2,19960$$

$$PRESS = 0,097115.$$

Tabel 7. Nilai PRESS persamaan akhir HKSA metode *enter*

Senyawa	Log 1/IC ₅₀ eksperimen	Log 1/IC ₅₀ prediksi	Residual
1	-1,77379	-1,66668	0,011472
2	-1,72016	-1,75392	0,001140
3	-1,87622	-1,77432	0,010383
4	-1,92221	-1,86287	0,003521
5	-1,71634	-1,63194	0,007123
6	-2,02325	-1,91489	0,011743
7	-1,71634	-1,65730	0,003486
8	-1,67293	-1,55160	0,014720
9	-1,67843	-1,55960	0,014120
10	-1,60606	-1,52007	0,007395
11	-1,56206	-1,45245	0,012013
PRESS			0,097115



Gambar 4. Grafik korelasi antara aktivitas ($\log 1/IC_{50}$) prediksi dan eksperimen pada seri senyawa kаланon dan turunannya

4. Hasil Desain Senyawa Obat Baru

Muranaka (2001) menyatakan bahwa HKSA dianggap efektif dalam perancangan senyawa obat karena mampu menghasilkan model persamaan yang dapat dipakai untuk memprediksi aktivitas senyawa obat baru secara

akurat. Prediksi senyawa obat baru turunan kalanon dilakukan dengan memperhatikan persamaan HKSA akhir yakni qC_{12} , qC_{19} , $Harary$, ΔE , dan $\log P$. Muatan atom C_{12} memiliki nilai koefisien yang paling tinggi dibandingkan dengan yang lain. Hal ini dikarenakan muatan atom pada sebelas seri senyawa kalanon hampir sama, sehingga berubahnya nilai muatan bersih atom C_{12} akan sangat berpengaruh terhadap aktivitas senyawa. Selain itu muatan atom yang terlibat lainnya adalah qC_{19} dengan koefisien tertinggi kedua sebesar 0,439. Perubahan muatan bersih atom qC_{19} dipengaruhi oleh adanya substituen yang bersifat penarik maupun penyumbang elektron yang terikat pada atom tersebut. Keberadaan gugus-gugus penarik elektron akan mengakibatkan muatan bersih atom qC_{19} menjadi lebih elektropositif, sedangkan adanya gugus-gugus penyumbang elektron akan mengakibatkan muatan bersih atom qC_{19} menjadi lebih elektronegatif. Molekul dalam penyerangan terhadap nukleofil (Katritzky *et al*, 1996). Molekul dengan selisih energi HOMO-LUMO yang besar memiliki stabilitas yang tinggi. Semakin stabil senyawa obat, maka akan semakin baik aktivitas obat tersebut, karena reaktivitasnya rendah. Sedangkan koefisien yang termasuk kecil pada $\log P$ dan *indeks Harary* yaitu sebesar -0,029 dan 0,002 tetap harus diperhatikan dalam proses perancangan senyawa obat baru

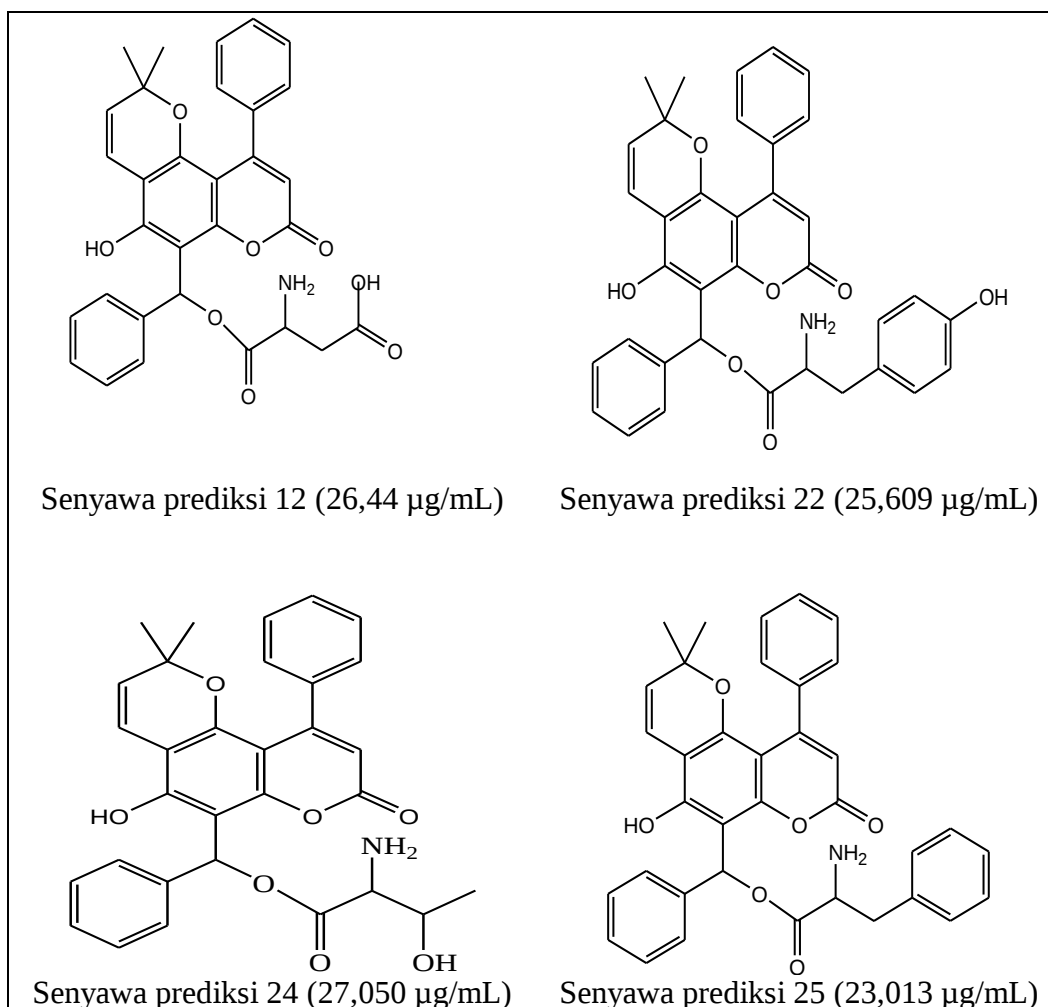
karena nilai $\log P$ dan *indeks Harary* berhubungan dengan distribusi obat dalam tubuh.

Berdasarkan persamaan HKSA akhir selanjutnya dilakukan proses modifikasi struktur senyawa turunan kalanon dengan memperhatikan deskriptor yang mempengaruhi persamaan HKSA tersebut. Perancangan senyawa obat dalam penelitian ini juga memperhatikan kemungkinan untuk dapat disintesis yang didasarkan pada reaksi sederhana yang dapat terjadi pada senyawa keton pada atom C_{19} senyawa induk kalanon. Perancangan senyawa obat baru dalam penelitian adalah penggantian gugus samping senyawa kalanon yang hanya pada substituen atom C_{19} . Hal ini dikarenakan seri senyawa homolog yang digunakan untuk memperoleh persamaan HKSA hanya memuat penggantian gugus samping pada atom C_{19} .

Penelitian ini sudah merancang 27 senyawa berdasarkan persamaan yang diperoleh akan tetapi hanya empat senyawa prediksi yang mempunyai aktivitas lebih baik dari turunan kalanon sebelumnya yaitu senyawa prediksi 12, 22, 24, dan 25 dengan tabulasi data deskriptor hasil optimasi geometrinya pada Tabel 8. Struktur senyawa prediksi terpilih dengan nilai IC_{50} prediksi terbaik dalam penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 5.

Tabel 8. Tabulasi data deskriptor senyawa prediksi terpilih hasil optimasi geometri dengan metode semi empiris PM3

No.	Nama	Log P	Harary	ΔE	qC_{12}	qC_{19}
1.	Senyawa prediksi 12	-1.28	193.89	8.169219	-0.07487	0.218839
2.	Senyawa prediksi 22	-0.76	219.76	8.1994658	-0.07556	0.225097
3.	Senyawa prediksi 24	-1.03	188.28	8.1978335	-0.07467	0.188612
4.	Senyawa prediksi 25	0.27	213.52	8.3721393	-0.07484	0.179292



Gambar 5. Struktur senyawa prediksi terpilih dengan nilai IC_{50} prediksi terbaik

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Struktur senyawa turunan kalanon hasil perhitungan PM3 mempunyai hubungan kuantitatif yang berarti dengan aktivitas antikankernya.
2. Persamaan HKSA yang menghubungkan struktur senyawa turunan kalanon dengan aktivitas antikanker yaitu :

$$\text{Log } 1/IC_{50} = -1,194 - 0,029\log P + 0,002 \text{ Harary} + 0,403\Delta E + 53,983qC12 + 0,439 qC19.$$

dengan: $n = 11$

$$r = 0,958$$

$$r^2 = 0,917$$

$$SE = 0,0561773$$

$$F_{hitung}/F_{tabel} = 2,19960$$

$$PRESS = 0,097115$$

3. Aktivitas teoritis struktur senyawa turunan kalanon baru hasil modifikasi dengan menggunakan persamaan HKSA yang dihasilkan sebesar 26,44; 25,609; 27,050; dan 23,013 µg/mL pada senyawa prediksi 12, 22, 24, dan 25.

Saran

Hasil penelitian ini dapat ditindaklanjuti dengan melakukan proses sintesis di laboratorium terhadap senyawa-senyawa baru hasil prediksi berdasarkan

persamaan akhir HKSA yang diperoleh.

DAFTAR PUSTAKA

- Chasani, M., 2002, Sintesis Senyawa Kalanon dan Uji Aktivitas Biologinya, *Tesis*, Program Pascasarjana Universitas Indonesia, Jakarta (Tidak dipublikasikan).
- Draper, D.K. dan Smith, 1981, *Analisis Regresi Terapan*, terjemahan oleh Bambang Sumantri, 1992, Gramedia, Jakarta.
- Fatimah, N.F., 2008, Aplikasi Metode MLR dan PCR pada Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Anti Toksoplasma Senyawa Turunan Kuinolon berdasarkan Deskriptor Teoritik, *Skripsi*, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta (Tidak dipublikasikan).
- Harjono, 2006, Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa Antikanker Turunan Kalanon dengan Metode *Principal Component Regression (PCR)*, *Skripsi*, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto (Tidak dipublikasikan).
- Katritzky, A.R., V.S. Lobanov, and M. Karelson, 1996, Quantum-Chemical Descriptor in QSAR/QSPR Studies, *Chem. Rev.* 96, 1027-1043.
- Mudasir, I.T. dan I.P.A.M. Putri, 2003, Analisis Hubungan Kuantitatif antara Struktur dan Aktivitas Fungisida Turunan 1,2,4-Thiadazolin Berdasarkan Parameter Molekuler Hasil Perhitungan Metode PM3, *Indo.J.Chem*, 3 (1).39-47.
- Pranowo, H.D. 1998. *Pengantar Kimia Komputasi. Austrian-Indonesian Cbackward for Computational Chemistry (AIC)*, Jurusan Kimia Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Putra, W. S., 2007, Semisintesis Senyawa 2,4,6-Trinitrofenilhidrazon Kalanon Dari Senyawa Kalanon dan Uji Aktivitas terhadap Sel Leukemia L1210, *Skripsi*, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto (Tidak dipublikasikan).
- Sembiring, R.K., 1995, *Analisis Regresi*, ITB Press, Bandung.
- Siswandono, dan B. Soekardjo, 1998, *Prinsip-prinsip Rancangan Obat*, Cetakan Pertama, Airlangga University Press, Surabaya.