

# KAJIAN HUBUNGAN KUANTITATIF ANTARA STRUKTUR ELEKTRONIK DAN AKTIVITAS SENYAWA INDOLLALKILAMINA BERDASARKAN HASIL PERHITUNGAN METODE AM1

Elfia Siska Yasa Putri<sup>1</sup> dan Iqmal Tahir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Austrian Indonesian Centre for Computational Chemistry  
<sup>2</sup>Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

## Abstrak

Telah dilakukan analisis *Quantitative Electronic Structure and Activities Relationship (QSAR)* pada satu seri senyawa turunan indollalkilamina. Analisis QSAR didapatkan berdasarkan persamaan regresi linear dengan menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor. Untuk perhitungan muatan bersih atom menggunakan metode semiempirik AM1.

Aktivitas biologi senyawa indollalkilamina dinyatakan dalam pKi dari monoamina oksidase.

Hasil analisis QSAR memberikan model hubungan terbaik sebagai berikut

$$pKi = 167,157 + 658,614qC_2 + 514,445qC_4 + 753,893qC_6 + 257,626qC_7$$

$$n = 21 \quad r = 0,905 \quad r^2 = 0,819 \quad SE = 0,935 \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 6,011$$

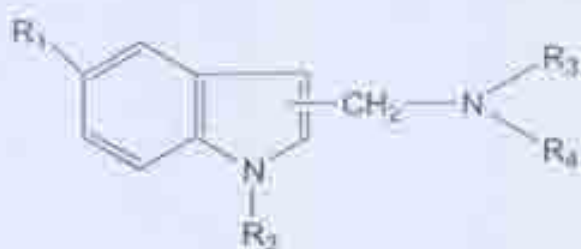
$$PRESS = 14,000$$

**Kata kunci:** QSAR, indollalkilamina, monoamina oksidase

## Pendahuluan

Riset kimia komputasi berkembang pesat pada berbagai aplikasi kimia. Salah satu penerapan kimia komputasi dalam bidang farmasi adalah pada desain obat. Desain obat adalah proses iterasi yang dimulai dengan penentuan senyawa yang menunjukkan sifat biologi yang penting dan diakhiri dengan optimasi, baik dari profil aktivitas maupun sintesis senyawa kimia. Hipotesis desain obat pada umumnya didasarkan pada pengujian kemiripan struktural dan perbedaan antara molekul aktif dan tidak aktif. Kombinasi antara strategi untuk mensintesis dan uji aktivitasnya sulit dilakukan dan memerlukan waktu yang lama, biaya yang relatif banyak. Untuk itu, dikembangkan pendekatan teoritis yang dapat menghitung secara kuantitatif tentang hubungan antara aktivitas biologi terhadap perubahan struktur senyawa yang dikenal dengan istilah QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).

Penelitian tentang sintesis senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor pada system syaraf banyak dilakukan. Selama ini senyawa inhibitor untuk enzim monoamina oksidase merupakan senyawa yang berfungsi sebagai penghambat aktivitas monoamina oksidase. Moron dkk (1999) telah meneliti dan menguji mengenai senyawa pengganti inhibitor monoamina oksidase yaitu sintesis senyawa turunan indollalkilamina seperti pada



Gambar 1 Struktur turunan indolalkilamina

Analisis QSAR membahas hubungan aktivitas atau sifat fisik suatu senyawa sebagai fungsi dari struktur senyawa. Struktur senyawa tersebut dapat berupa gambaran struktur elektronik yang diperoleh dari perhitungan kimia komputasi. Beberapa peneliti telah melaporkan hubungan kuantitatif yang bersifat linearistik. Contohnya adalah pada senyawa primaquina (Kokpol dkk, 1988), senyawa thidiazolin (Nakayama dkk, 1995), senyawa trimethoprim (Dunn dkk, 1996), senyawa N,N-dimetil-2-bromo fenil etil amina (Tahir, 2001). Berdasarkan hal tersebut maka pada penelitian ini dipelajari pola hubungan antara aktivitas inhibisis senyawa indolalkilamina dengan struktur elektronik yang mengikuti hubungan yang linearistik.

## Metodologi Penelitian

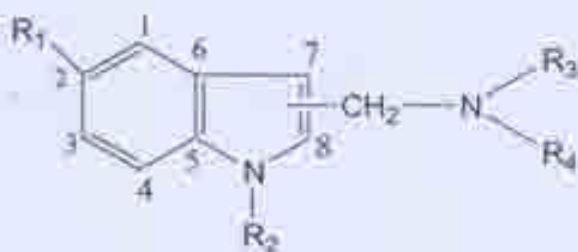
### Bahan penelitian

Pada penelitian ini digunakan data aktivitas senyawa indolalkilamina (pKi) dengan 21 variasi substituen yang diberikan pada tabel 1.

### Alat penelitian

Penelitian ini menggunakan perangkat keras komputer *processor* Pentium III dan RAM 64 MB. Perangkat lunak kimia komputasi *Hyperchem for Windows* versi 6.0 untuk perhitungan kimia komputasi dan *SPSS for Windows* versi 10.0 untuk analisis statistik.

Tabel 1 Turunan senyawa indolalkilamina (Moron dkk, 1999)



No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Posisi rantai samping	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	pKi MAO-B
1	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> C≡CH	5,42
2	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	8,52
3	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C=CCH <sub>3</sub>	7,52
4	-OH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> C≡CH	5,05
5	-OH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	6,09
6	-OH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub>	5,06
7	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> C≡CH	8,30
8	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	7,24
9	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C=CCH <sub>3</sub>	6,43
10	-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	C <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> C≡CH	9,12
11	-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	C <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> C=CCH <sub>3</sub>	7,82
12	-H	-H	C <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	3,80
13	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	4,32
14	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	4,22
15	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C=CCH <sub>3</sub>	4,30
16	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	3,47
17	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	3,32
18	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	3,37
19	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	3,36
20	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	3,44
21	-H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	3,59

pKi merupakan aktivitas enzim yang dihambat pada konsentrasi tertentu oleh inhibitor monoamina oksidase

## Prosedur Penelitian

### Perhitungan Struktur Elektronik

Untuk setiap senyawa yang digunakan dalam penelitian ini dibuat model dua dimensi, kemudian dilakukan penambahan atom H dan pembentukan struktur tiga dimensi dengan menggunakan paket program Hyperchem. Proses dilanjutkan dengan optimasi geometri struktur berupa minimisasi energi molekul untuk mendapatkan konformasi struktur molekul yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan metode AM1 dan batas konvergensi ditentukan sebesar 0,001 kkal/Å dengan menggunakan algoritma optimasi Polak-Ribiere. Setelah diperoleh struktur optimum, perhitungan dilanjutkan sampai memperoleh energi dan data struktur elektronik.

### Analisis QSAR

Analisis QSAR dilakukan berdasarkan analisis statistik regresi

multilinear dengan menggunakan data aktivitas monoamina oksidase B (pKi MAO-B) sebagai variabel tidak bebas. Variabel bebas yaitu nilai muatan bersih atom pada atom-atom C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> dan N<sub>1</sub>.

Untuk mendapat model persamaan QSAR yang baik, dirancang kombinasi semua variabel bebas pada 21 senyawa indolilalkilamina. Analisis regresi multilinear dengan metode *Backward* dilakukan terhadap muatan bersih atom dengan perhitungan AM1. Analisis ini menghasilkan parameter statistik meliputi koefisien korelasi  $r$  dan  $r^2$ , standar deviasi (SE),  $F_{hitung}/F_{tabel}$  dan PRESS. Untuk nilai PRESS didapatkan dari persamaan :

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (Y_{pred} - Y_{obs})^2$$

## Hasil dan Pembahasan

### Data Parameter Elektronik

Metode AM1 dipilih karena merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya (Leach, 1996) yang dapat memprediksi senyawa dengan ketepatan yang lebih baik (Dewar dkk, 1985). Perhitungan dengan metode semiempirik AM1 tidak memerlukan memori yang besar dan waktu yang relatif tidak lama.

Hasil perhitungan muatan bersih atom-atom dari senyawa turunan indolilalkilamina ditunjukkan pada tabel 2. Dari data dapat diketahui untuk struktur yang berbeda menghasilkan parameter elektronik yang berbeda. Perbedaan gugus-gugus yang terikat pada senyawa induk indolilalkilamina akan berpengaruh terhadap bertambah atau berkurangnya nilai negatif muatan bersih atom.

Dari tabel 2 dapat dilihat pada atom C nomor 2 mengalami perubahan muatan bersih atom yang berbeda jauh dengan muatan bersih atom lainnya. Hal ini karena atom C nomor 2 mengikat gugus oksigen. Oksigen bersifat cenderung menarik elektron, sehingga gugus ini cenderung menarik elektron pada atom C nomor 2, akibatnya atom C nomor 2 lebih bermuatan positif.

Atom N pada cincin indola memiliki pasangan elektron bebas. Apabila atom N mengikat gugus CH<sub>3</sub> (gugus pendorong elektron) maka atom N menjadi lebih bermuatan positif. Hal ini karena elektron yang berada pada atom N cenderung menolak elektron dari gugus CH<sub>3</sub> (gugus pendorong elektron), akibatnya pasangan elektron bebas atom N menjauhi atom N sehingga atom N lebih bermuatan positif (Tarigan, 1992).

Apabila substituen alkil amina menempati posisi C<sub>7</sub>, maka N indola dan N alkil amina letaknya berjauhan. Masing-masing gugus N saling menarik elektron pada atom karbon di dekatnya. Namun untuk menarik elektron pada C<sub>7</sub>, N alkil amina mengalami rintangan karena adanya gugus CH<sub>3</sub>, sehingga muatan bersih atom pada C<sub>7</sub> lebih positif daripada muatan bersih atom C<sub>8</sub>.

Tetapi jika substituen alkil amina menempati posisi C<sub>6</sub>, maka N indola dan N alkil amina letaknya berdekatan. Akibatnya, keduanya cenderung

untuk saling menarik elektron pada C<sub>3</sub>, sehingga muatan bersih atom pada C<sub>4</sub> lebih positif daripada muatan bersih atom di C<sub>1</sub>.

Tabel 2 Data muatan bersih atom dengan menggunakan metode AM1

Senyawa no	Muatan bersih atom (coulomb)									Aktivitas pKi MAO-B
	qC <sub>1</sub>	qC <sub>2</sub>	qC <sub>3</sub>	qC <sub>4</sub>	qC <sub>5</sub>	qC <sub>6</sub>	qC <sub>7</sub>	qC <sub>8</sub>	qN <sub>1</sub>	
1	0,0835	0,1595	0,1149	0,1424	0,0019	0,0839	0,1997	0,0350	0,1503	5,42
2	0,0834	0,1595	0,1147	0,1421	0,0021	0,0844	0,2000	0,0357	0,1496	8,52
3	0,0835	0,1596	0,1151	0,1421	0,0019	0,0842	0,2006	0,0346	0,1496	7,52
4	0,1174	0,0478	0,1896	0,1043	0,0285	0,0492	0,2088	0,0246	0,1493	5,05
5	0,1173	0,0485	0,1895	0,1035	0,0296	0,0493	0,2078	0,0238	0,1466	6,09
6	0,1173	0,0483	0,1897	0,1037	0,0294	0,0494	0,2073	0,0233	0,1475	5,06
7	0,1158	0,0477	0,1777	0,1109	0,0251	0,0517	0,2067	0,0242	0,1492	8,30
8	0,1168	0,0484	0,1787	0,1101	0,0253	0,0514	0,2090	0,0254	0,1507	7,24
9	0,1166	0,0487	0,1787	0,1099	0,0261	0,0513	0,2069	0,0245	0,1497	6,43
10	0,1117	0,0451	0,1718	0,1145	0,0255	0,0542	0,2095	0,0265	0,1943	9,12
11	0,1109	0,0440	0,1711	0,1150	0,0252	0,0545	0,2102	0,0255	0,1940	7,82
12	0,0824	0,1604	0,1135	0,1459	0,0003	0,0849	0,1960	0,0382	0,1992	3,80
13	0,0825	0,1602	0,1140	0,1433	0,0039	0,0846	0,1945	0,0326	0,1516	4,32
14	0,0820	0,1591	0,1127	0,1430	0,0052	0,0854	0,1943	0,0371	0,1517	4,22
15	0,0824	0,1592	0,1133	0,1427	0,0042	0,0849	0,1953	0,0359	0,1505	4,30
16	0,0904	0,1538	0,1157	0,1392	0,0056	0,0752	0,1578	0,0583	0,1689	3,47
17	0,0919	0,1538	0,1157	0,1402	0,0068	0,0752	0,1565	0,0507	0,1705	3,32
18	0,0900	0,1541	0,1158	0,1393	0,0053	0,0749	0,1585	0,0546	0,1694	3,37
19	0,0902	0,1542	0,1161	0,1393	0,0048	0,0747	0,1583	0,0535	0,1693	3,36
20	0,0909	0,1530	0,1157	0,1387	0,0053	0,0740	0,1548	0,0572	0,1680	3,44
21	0,0922	0,1526	0,1153	0,1400	0,0048	0,0745	0,1582	0,0516	0,1687	3,59

## Analisis QSAR

Analisis regresi multilinear terhadap 21 senyawa dengan variabel muatan bersih atom sebagai variabel bebas dan variabel tidak bebas pKi MAO-B menghasilkan 6 model persamaan. Untuk mendapatkan model persamaan terbaik maka perlu diperhatikan nilai  $r$ ,  $r^2$ ,  $F_{hitung}/F_{tabel}$ , SE (*Standard Error*) dan PRESS (*Predicted Residual Sum of Squares*).

Dalam uji statistik, digunakan  $r^2$  karena ketelitian  $r^2$  lebih besar bila dibandingkan  $r$ . Model persamaan terbaik didapatkan apabila nilai  $r^2$  mendekati 1. Model 1 dan 2 merupakan persamaan terbaik karena memiliki nilai  $r^2 = 0,842$ . Namun demikian, model ini tidak dapat digunakan sebagai model persamaan terbaik karena harus meninjau parameter lainnya. Nilai SE dari model 1 dan 2 merupakan nilai yang paling tinggi. Semakin tinggi nilai SE maka data semakin tidak akurat. Tetapi apabila nilai SE semakin kecil maka data semakin akurat. Nilai SE yang kecil menunjukkan bahwa data yang dianalisis mendekati data sesungguhnya. Nilai SE terkecil dimiliki oleh model persamaan 6. Apabila nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  semakin tinggi maka data akan signifikan. Untuk model persamaan 6 memiliki nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  yang paling tinggi sedangkan model persamaan 1 dan 2 memiliki nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  paling kecil. Secara statistik, model 1 dan 2 tidak dapat diterima karena memiliki nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  kecil dan SE paling tinggi yang menandakan bahwa model tersebut memiliki tingkat kesalahan yang besar.

Tabel 3. Model persamaan QSAR terpilih MAO-B dengan metode AM1

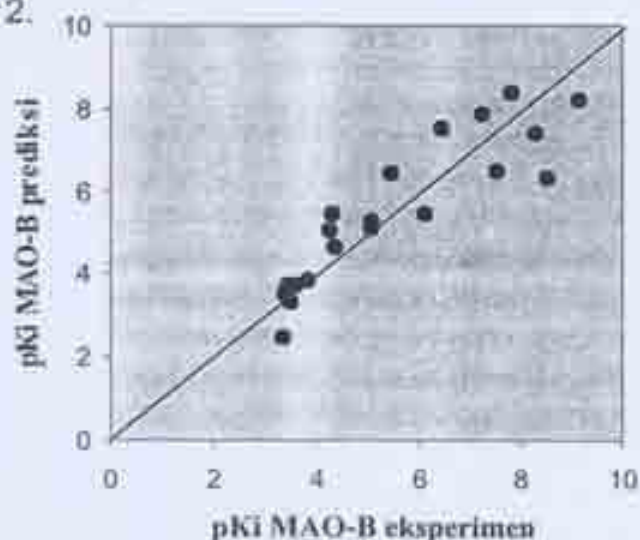
No	Variabel	$r$	$r^2$	SE	$F_{hitung}/F_{tabel}$
1	$C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, N_1$	0,918	0,842	1,053	2,251
2	$C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_7, C_8, N_1$	0,918	0,842	1,009	2,805
3	$C_1, C_2, C_3, C_4, C_6, C_7, N_1$	0,916	0,839	0,978	3,420
4	$C_2, C_3, C_4, C_6, C_7, N_1$	0,912	0,831	0,965	4,039
5	$C_2, C_3, C_4, C_6, C_7$	0,910	0,828	0,942	4,968
6	$C_3, C_4, C_6, C_7$	0,905	0,819	0,935	6,011

Untuk nilai PRESS, data yang kecil memberikan gambaran bahwa perbedaan antara aktivitas MAO-B ( $pK_{i, \text{eksperimental}}$ ) dengan aktivitas MAO-B ( $pK_{i, \text{prediksi}}$ ) kecil. Ini berarti bahwa model persamaan mempunyai kemampuan yang cukup baik untuk memprediksikan aktivitas seri senyawa turunan indolilalkilamina. Nilai PRESS terkecil dimiliki oleh model persamaan 1, tetapi karena nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  dan SE tidak memenuhi syarat sebagai model persamaan terbaik maka nilai PRESS ini diabaikan. Di samping itu perbedaan nilai PRESS untuk setiap model tidak signifikan sehingga untuk memilih model persamaan QSAR terbaik, nilai PRESS ini dapat dialihkan dengan parameter lain.

Tabel 4 Data  $pK_{i\text{prediksi}}$  untuk model-model QSAR

No	$pK_{i\text{eksperimen}}$	$pK_{i1}$	$pK_{i2}$	$pK_{i3}$	$pK_{i4}$	$pK_{i5}$	$pK_{i6}$
1	5,420	6,688	6,681	6,662	6,758	6,760	6,436
2	8,520	6,689	6,694	6,710	6,541	6,494	6,348
3	7,520	6,939	6,929	6,873	6,792	6,756	6,480
4	5,050	5,335	5,279	5,373	5,495	5,473	5,281
5	6,090	5,640	5,666	5,590	5,544	5,447	5,433
6	5,060	5,259	5,280	5,191	5,152	5,085	5,101
7	8,300	6,807	6,821	6,907	7,123	7,381	7,399
8	7,240	7,916	7,888	8,018	7,799	7,948	7,852
9	6,430	7,433	7,475	7,490	7,359	7,520	7,543
10	9,120	8,306	8,300	8,250	8,210	8,013	8,193
11	7,820	8,406	8,390	8,281	8,423	8,232	8,390
12	3,800	3,990	4,016	4,162	4,074	3,985	3,861
13	4,320	4,164	4,168	4,015	4,368	4,538	4,664
14	4,220	4,546	4,533	4,624	4,536	4,567	5,035
15	4,300	5,204	5,203	5,191	5,176	5,193	5,457
16	3,470	3,155	3,161	3,344	3,243	3,186	3,309
17	3,320	2,714	2,671	2,505	2,231	2,353	2,449
18	3,370	3,339	3,330	3,405	3,622	3,577	3,538
19	3,360	3,362	3,368	3,352	3,634	3,608	3,507
20	3,440	3,661	3,676	3,758	3,833	3,739	3,747
21	3,590	4,209	4,227	4,058	3,844	3,898	3,733
PRESS		12,201	12,212	12,432	13,032	13,311	14,001

Korelasi antara aktivitas  $pK_{i\text{MAO-B}}$  eksperimen ( $pK_{i\text{eksperimen}}$ ) dengan aktivitas  $pK_{i\text{MAO-B}}$  prediksi ( $pK_{i\text{prediksi}}$ ) untuk model persamaan QSAR terbaik diberikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Korelasi antara aktivitas  $pK_{i\text{MAO-B}}$  eksperimen ( $pK_{i\text{eksperimen}}$ ) dengan aktivitas  $pK_{i\text{MAO-B}}$  prediksi ( $pK_{i\text{prediksi}}$ )

Dengan demikian pada perhitungan metode AM1 dengan melihat parameter-parameter statistik  $r$ ,  $r^2$ , SE,  $F_{hitung}/F_{tabel}$  dan PRESS dihasilkan model persamaan QSAR terbaik adalah model persamaan 6, sebagai berikut

$$pKi = 167,157 + 658,614qC_3 + 514,445qC_4 + 753,893qC_5 + 257,626qC_7$$

$n = 21$   $r = 0,905$   $r^2 = 0,819$   $SE = 0,935$   $F_{hitung}/F_{tabel} = 6,011$   $PRESS = 14,000$

### Strategi Desain Senyawa Baru

Dari model persamaan QSAR terbaik diketahui ada empat variabel yang berpengaruh terhadap aktivitas pKi MAO-B yaitu muatan bersih atom pada  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_7$ . Strategi pembuatan senyawa baru dapat dilakukan pada posisi tertentu dari gugus kimia senyawa induk. Dalam hal ini semakin tinggi nilai pKi maka akan semakin efektif senyawa tersebut. Dari tabel 4 dapat terlihat bahwa pKi akan bernilai tinggi jika  $qC_7$  semakin positif. Nilai pKi yang berubah tersebut dipengaruhi oleh posisi rantai samping alkil amina. Apabila alkil amina menempati posisi  $C_7$  maka muatan bersih atom pada  $C_7$  semakin positif. Hal ini karena N pada alkil amina cenderung menarik elektron pada atom karbon didekatnya sehingga  $C_7$  memiliki muatan bersih atom semakin positif.

### Kesimpulan

Hasil persamaan yang diperoleh dari metode AM1 ini menunjukkan bahwa prediktor yang berpengaruh terhadap aktivitas pKi MAO-B adalah muatan bersih atom dari  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_7$  senyawa turunan indolalkilamina. Untuk senyawa turunan indolalkilamina baru sebaiknya dilakukan dengan variasi pada gugus-gugus yang dapat merubah harga prediktor-prediktor tersebut.

### Daftar Pustaka

- Dewar, M.J.S., Zebisch, E.G., Healy, E.F. and Stewart, J.J.P., 1985, AM1 : A New Purpose Quantum Mechanical Molecular Model, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902-3909
- Dunn, W.J.III, Anton, J., Hopfinger, Catana, C., and Duraiswami, C., 1996, Solution of The Conformation and Alignment Tensors for The Binding of Trimethoprim and Its Analogs to Dihydrofolate Reductase : 3D-Quantitative Structure-Activity Relationships. Study using Molecular Shape Analysis, 3-Way Partial Least-Squares Regression, and 3-Way Factor Analysis, *J. Med. Chem.*, 39, 4825-4832
- Kokpol, S.K., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M., and Schwendinger, M.G., 1988, Analysis of Structure Relation for Primaquine Antimalarial Drugs by a Quantum Pharmacological Approach, *J. Anal. Sci.*, 4, 565-568



- Leach, A.P., 1996, *Molecular Modeling, Principles and Applications*, Addison Wesley Longman Limited, Singapore
- Moron, J.A., Campillo, M., Perez, V., Unzeta, M. and Pardo, L., 1999, Molecular Determinants of MAO Selectivity in a Series of Indolylmethylamine Derivates : Biological Activities, 3D-QSAR/CoMFA Analysis, and Computational Simulation of Ligand Recognition, *J. Med. Chem.*, 43, 1684-1691
- Nakayama, A., Hagiwara, K., and Hosaka, 1995, Quantitative Structure-Activity and Molecular Modeling Studies of Novel Fungicides and Herbicides Having 1,2,4-Thiadiazoline Structure in *Classical and Three Dimensional QSAR in Agrochemistry*, editor Hansch, C., Fujita, T., American chemical society, (ACS) series, Washington, DC, 213-228
- Tahir, I., 2001, *Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik-Aktivitas Senyawa Turunan N,N-Dimetil-2-Bromo Fenil Etil Amina Menggunakan Metode Validasi Silang*, Tesis S2 Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Tarigan, P., 1992, *Pengantar Reaksi Mekanisme dalam Kimia Organik*, Pusat Antar Universitas Bioteknologi ITB, Bandung