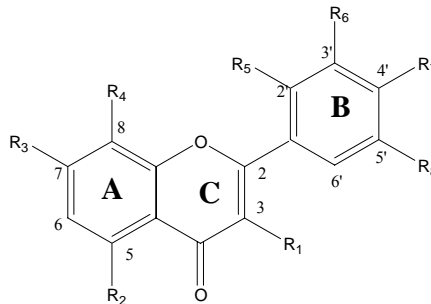


HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS ANTIRADIKAL SENYAWA TURUNAN FLAVON / FLAVONOL BERDASARKAN PENDEKATAN FREE-WILSON

Iqmal Tahir, Karna Wijaya, Dinni Widianingsih
Pusat Kimia Komputasi Indonesia Austria
Jurusan Kimia Fakultas MIPA UGM Jogjakarta

INTISARI

Telah dilakukan kajian mengenai hubungan kuantitatif antara struktur kimia dengan aktivitas antiradikal dari senyawa turunan flavon/flavonol menggunakan teknik analisis Free-Wilson. Teknik analisis ini menggunakan teori kontribusi gugus yakni penggunaan gugus substituen senyawa flavon/flavonol sebagai prediktor dengan nilai kuantitas 1 = gugus tersedia dan nilai 0 = tidak tersubstitusi. Prediktor tersebut digunakan sebagai variabel bebas yang kemudian dikaitkan dengan aktivitas antioksidan biologis sebagai variabel tak bebasnya berdasarkan teknik analisis regresi multilinear.



Dari hasil perhitungan statistik menggunakan analisis regresi multilinear, model persamaan HKSA yang dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \% A = & -5,637 + 81,651 [R_1=OH] + 3,359 [R_2=OH] + 8,269 [R_3=OH] + \\ & 6,337 [R_3=OMe] + 8,857 [R_5=OH] - 1,563 [R_6=OH] + \\ & 13,380 [R_7=OMe] - 6,850 [R_8=OH] - 1,480 [R_8=OMe] \end{aligned}$$

($n = 16$; $r^2 = 0,986$; $SD = 7,889$; $F_{hitung}/F_{tabel} = 11,545$)

Kata kunci : QSAR. Analisis Free Wilson, Antiradikal

PENDAHULUAN

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) merupakan salah satu aplikasi dari kimia komputasi dan juga bagian yang dipelajari dalam bidang kimia medisinal. Dengan metoda analisis HKSA, senyawa yang akan disintesis dapat didesain terlebih dahulu berdasarkan hubungan antara sifat-sifat kimia serta fisik molekul dengan aktivitas biologisnya, dengan menggunakan hubungan tersebut, aktivitas teoritik suatu senyawa baru dapat diprediksi, dan dengan demikian fokus riset dapat dipersempit, biaya dan waktu pun dapat dihemat. Saat ini telah dikenal tiga metoda analisis HKSA yakni metoda HKSA Free-Wilson, metoda Hansch dan metoda HKSA tiga dimensi (Kubinyi, 1993)

Metode analisis Free-Wilson merupakan prosedur alternatif dari analisis analisis Hansch (Free and Wilson, 1964). Metode analisis yang juga disebut teori kontribusi gugus atau metode *de novo* ini didasarkan pada asumsi bahwa sumbangan variasi substitusi gugus-gugus dalam struktur senyawa induk memberikan kontribusi secara linier terhadap aktivitas biologis. Namun, substituen-substituen yang menempati posisi berbeda pada senyawa induk tidak saling mempengaruhi. Model matematis yang dikemukakan dalam metode ini memperkirakan bahwa aktivitas biologis sama dengan sumbangan substituen ditambah aktivitas biologis senyawa induknya:

$$\log 1/C = \sum a_{(i)} x_{(i)} + \mu$$

dimana $\log 1/C$ = logaritma aktivitas biologis

$a_{(i)}$ = kontribusi gugus dari substituen ke (i)

$x_{(i)}$ = keberadaan ($x=1$) atau ketiadaan ($x = 0$) substituen tertentu pada posisi ke - j

μ = aktivitas biologis senyawa tak tersubstitusi

dalam suatu seri senyawa termodifikasi pada lebih satu posisi, substituen tertentu yang terletak pada satu sisi tak mempengaruhi substituen pada posisi yang berbeda (Free-Wilson, 1964).

Kemudian model ini disederhanakan oleh Fujita dan Ban dengan menggunakan persamaan matematik yang dapat diselesaikan dengan matriks dan analisis multiregresi linier (Fujita and Ban, 1969). Pada matriks, substituen mendapat nilai indikator 1 jika terdapat dalam molekul, dan mendapat nilai indikator 0 jika tidak terdapat dalam molekul. Substituen sebagai parameter bebas, dan aktivitas biologis sebagai variabel tak bebas.

Keuntungan penggunaan model Free-Wilson dibanding model Hansch dalam studi HKSA antara lain adalah pengerjaannya yang cepat, sederhana dan murah; tidak memerlukan informasi tentang tetapan substituen seperti π , σ dan E_s ; lebih efektif terutama jika uji biologis lebih lambat dibanding sintesis senyawa turunan, dan jika tidak terdapat tetapan substituen (Seydel,1990). Kelemahan dari metoda ini adalah tak dapat digunakan untuk memperkirakan aktivitas yang di luar substituen yang digunakan dalam seperangkat data dengan cara ekstrapolasi persamaan regresi (Seydel,1990).

Salah satu pemanfaatan metode analisis ini yang bisa dilakukan adalah pengembangan senyawa antioksidan dan antiradikal. Akhir-akhir ini penggunaan senyawa antiradikal semakin meluas seiring dengan semakin besarnya pemahaman masyarakat tentang peranannya dalam menghambat penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, arteriosklerosis, kanker, serta gejala penuaan. Masalah-masalah ini berkaitan dengan kemampuan antioksidan untuk bekerja sebagai inhibitor (penghambat) reaksi oksidasi oleh radikal bebas reaktif yang menjadi salah satu pencetus penyakit-penyakit di atas. Selain dalam industri farmasi, antioksidan digunakan secara luas dalam industri makanan, industri petroleum, industri karet dan sebagainya.

Beberapa senyawa yang bersifat sebagai antioksidan dan antiradikal antara lain adalah antosianin, flavon dan flavonol serta flavonoid. Flavonol memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dibanding jenis flavonoid lain. Hal ini disebabkan oleh adanya ikatan rangkap di antara C2 dan C3, serta gugus hidroksil pada posisi C3, yang berperan dalam menghambat proses oksidasi. Aktivitas antiradikal pada senyawa flavon dan flavonol, selain juga dipengaruhi oleh sebab di atas, juga oleh adanya gugus hidroksil yang terikat pada C-4'. Efektivitas senyawa dalam menangkap radikal bebas meningkat dengan adanya sistem orto-dihidroksi pada cincin B. Penelitian Russo dkk yang menggunakan metoda semiempirik menyebutkan bahwa, radikal-radikal bebas yang terbentuk akibat pelepasan H• dari gugus hidroksil pada C3 dan C-4' diperkirakan terlibat dalam menentukan sifat antioksidan kuersetin. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa sistem model heterofasa menggunakan kemampuan menghambat oksidasi dari beta karoten oleh flavonoid yang tergantung pada gugus hidroksil bebas di posisi C3, dan ikatan rangkap antara C2 dan C3 (Russo dkk, 2000). Semua flavonol dengan hidroksil bebas pada posisi C3, selain menjadi antioksidan yang efektif, ternyata juga memiliki kemampuan tinggi sebagai penangkap radikal DPPH.

Analisis HKSA dari 18 senyawa flavon dan flavonol tersebut telah dilaporkan oleh Widianingsih dkk (2003) dengan aktivitas sebagai antioksidan. Analisis tersebut juga dilakukan dengan pendekatan Free-Wilson. Dari 18 senyawa diketahui 16 senyawa juga berpotensi sebagai senyawa antiradikal. Aktivitas antiradikal tersebut diukur sebagai efek senyawa terhadap laju pengurangan senyawa DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil) (Brand-Williams, dkk, 1995). Pengujian 16 senyawa flavon dan flavonol tersebut telah dilakukan oleh Burda dan Oleszek (2001). Pada penelitian ini dilakukan analisis HKSA aktivitas antiradikal dari 16 senyawa flavon/flavonol dengan menggunakan pendekatan teknik Free-Wilson.

METODOLOGI PENELITIAN

Peralatan

Dalam penelitian ini, digunakan peralatan komputer dengan prosesor pentium IV, RAM 128,0 MB. Adapun perangkat lunak (*software*) yang digunakan untuk mengolah data yang diperoleh dari literatur adalah sistem operasi *Windows*TM 2000, *Hyperchem*TM for *Windows* versi 6.01 untuk mengoptimasi geometri senyawa, dan *SPSS*[®] for *Windows* versi 10.0 untuk mengolah data statistik.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antioksidan (dalam %) senyawa turunan flavon dan flavonol yang diperoleh dari literatur, berupa jurnal penelitian. Adapun data aktivitas antiradikal senyawa disajikan pada tabel 1. Aktivitas tersebut dinyatakan dari persen laju pengurangan DPPH.

Tabel 1. Aktivitas Antiradikal Senyawa Turunan Flavon dan Flavonol (Burda & Oleszek, 2001)

Senyawa Flavon/Flavonol	Aktivitas Antiradikal (%)
Kaempferol	93.5
Galangin	91.8
Quercetin	89.8
Morin	96.5
Robinetin	82.3
Fisetin	79.0
3-hidroksiflavon	66.0
Laritrin	84.6
Mirisetrin	72.8
3,5,7,3',4',5'pentametoksiflavon	12.6
7-hidroksiflavon	2.8
flavon	1.5
5-hidroksiflavon	0.6
krisin	1.1
8-metoksiflavon	0.7
apigenin	0.7

Cara Kerja

1) Pengambilan data prediktor untuk analisis Hansch

Untuk setiap senyawa turunan flavon dan flavonol yang memiliki aktivitas antiradikal tersebut, dianalisis ketersediaan gugus –OH dan –OMe yang terikat pada atom C penyusun struktur senyawa. Kemudian diberikan nilai 0 pada setiap posisi yang mengikat gugus –H, dan nilai 1 pada setiap posisi yang mengikat gugus –OH atau –OMe. Untuk menentukan variabel-variabel yang akan digunakan sebagai prediktor, maka dipilih posisi dalam struktur yang tersubstitusi oleh gugus –OH atau –OMe. Substitusi gugus disajikan pada tabel 2. Data yang diperoleh digunakan sebagai variabel bebas, dan sebagai variabel tak bebasnya digunakan aktivitas antiradikal.

Tabel 2. Substitusi gugus pada posisi terpilih dalam struktur senyawa.

No	Senyawa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	Kaempferol	OH	OH	OH	H	H	OH	H
2	Galangin	OH	OH	OH	H	H	H	H
3	Quersetin	OH	OH	OH	H	OH	OH	H
4	Morin	OH	OH	OH	OH	H	OH	H
5	Robinetin	OH	H	OH	H	OH	OH	OH
6	Fisetin	OH	H	OH	H	OH	OH	H
7	3-hidroksiflavon	OH	H	H	H	H	H	H
8	Larisitrin	OH	OH	OH	H	OH	OH	OMe
9	Mirisetin	OH	OH	OH	H	OH	OH	OH
10	3,4,5,3',5',7'-heksametoksiflavon	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OMe	OMe
11	7-hidroksiflavon	H	H	OH	H	H	H	H
12	Flavon	H	H	H	H	H	H	H
13	5-hidroksiflavon	H	OH	H	H	H	H	H
14	Krisin	H	OH	OH	H	H	H	H
15	8-metoksiflavon	H	H	OMe	H	H	H	H
16	Apigenin	H	OH	OH	H	OH	OH	H

2) Analisis regresi

Analisis korelasi dan regresi multilinear dengan pendekatan Hansch, dilakukan dalam program *SPSS for Windows* dengan metode *Backward*. Untuk satu seri senyawa tersebut dilakukan analisis statistik dengan langkah-langkah sebagai berikut :

- Data disajikan dalam tabel yang meliputi masing-masing aktivitas antioksidan (dalam %) sebagai variabel terikat (tak bebas), dan nilai *QSAR properties* sebagai variabel bebasnya.
- Semua parameter dihitung korelasinya dengan aktivitas senyawa yang bersangkutan. Dari hasil perhitungan dapat diketahui urutan variabel bebas mana yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa.
- Variasi dari beberapa variabel bebas membentuk beberapa alternatif model persamaan. Untuk setiap model persamaan alternatif dapat dilakukan perhitungan terhadap beberapa parameter statistik seperti r , r^2 , SD dan F.
- Selain parameter statistik tersebut, dari hasil perhitungan juga diperoleh nilai koefisien setiap variabel bebas yang terlibat dalam model persamaan.
- Nilai koefisien yang diperoleh digunakan untuk menghitung aktivitas teoritis.
- Data aktivitas teoritis dibandingkan dengan aktivitas eksperimen senyawa. Untuk mengetahui kualitas dan kemampuan memprediksi dari setiap model persamaan, maka dihitung harga PRESS-nya.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Korelasi antar variabel

Substansi	R ₁ = OH	R ₁ = OMe	R ₂ = OH	R ₂ = OMe	R ₃ = OH	R ₃ = OMe	R ₅ = OH	R ₆ = OH	R ₆ = OMe	R ₇ = OH	R ₇ = OMe	R ₈
000	0,982	-0,226	0,291	-0,226	0,530	- 0,386	0,302	0,546	-0,226	0,644	-0,226	(

$R_1 = OH > R_7 = OH > R_6 = OH > R_3 = OH > R_3 = OMe > R_5 = OH > R_8$
 $= OH > (R_1 = OMe) = (R_2 = OMe) = (R_6 = OMe) = (R_7 = OMe) >$
 $R_8 = OMe.$

Tabel 3. Rekapitulasi nilai variabel bebas / deskriptor Free-Wilson untuk 16 senyawa flavon/flavonol

No	Senyawa Flavon / Flavonol	Variabel bebas : variabel indikator												Variabel tak bebas	
		R ₁ = OH	R ₁ = OMe	R ₂ = OH	R ₂ = OMe	R ₃ = OH	R ₃ = OMe	R ₅ = OH	R ₆ = OH	R ₆ = OMe	R ₇ = OH	R ₇ = OMe	R ₈ = OH	R ₈ = OMe	% aktivitas antiradikal
1	Kaempferol	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	93,5
2	Galangin	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	91,8
3	Quersetin	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	89,8
4	Morin	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	96,5
5	Robinetin	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	82,3
6	Fisetin	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	79,0
7	3-hidroksiflavon	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66,0
8	Larisitrin	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	84,6
9	Mirisetin	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	72,8
10	3,4,5,3',5',7'-heksametoksiflavon	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	12,6
11	7-hidroksiflavon	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2,8
12	Flavon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5
13	5-hidroksiflavon	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,6
14	Krisin	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1,1
15	8-metoksiflavon	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,7
16	Apigenin	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0,7

Makalah Seminar Nasional Kimia Fisik III, Jurusan Kimia FMIPA UNDIP
Universitas Diponegoro, Kampus Tembalang, Semarang, 19 Maret 2003

Analisis Regresi Multilinier

Kriteria variabel-variabel bebas antiradikal yang digunakan sama dengan yang digunakan pada penentuan variabel-variabel bebas senyawa antioksidan. Namun karena tidak setiap senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan juga memiliki aktivitas antiradikal, maka variabel bebas yang digunakan pun berbeda. Dalam analisis regresi multilinier senyawa antiradikal hanya terpilih 7 variabel bebas, yaitu $[R_1=OH]$, $[R_2=OH]$, $[R_3=OH]$, $[R_3=OMe]$, $[R_6=OH]$, $[R_7=OH]$ dan $[R_8=OH]$. Variabel-variabel bebas tersebut dihubungkan dengan aktivitas antiradikal laboratoris senyawa sebagai variabel terikatnya, seperti yang disajikan pada tabel 4. Data ini kemudian digunakan untuk menganalisis korelasi kedua variabel menggunakan program *SPSS for Windows versi 10.0* dengan prosedur eliminasi langkah mundur (*The Backward Elimination Procedure*)

Dari hasil analisis regresi multilinier dengan variabel terikat aktivitas antiradikal laboratoris senyawa flavon dan flavonol, diperoleh 7 model persamaan terpilih HKSA yang layak untuk dikaji lebih lanjut. Ketujuh model persamaan terpilih tersebut disajikan pada tabel 4, lengkap dengan parameter koefisiennya.

Tabel parameter statistik dan PRESS model persamaan HKSA senyawa antiradikal dengan pendekatan Free-Wilson

Model	r^2	SD	F	F_{hit}/F_{tbl}	PRESS
1	0,986	8,639	35,519	7,501	373,12
2	0,986	7,889	47,322	11,545	372,12
3	0,986	7,317	61,881	16,609	374,91
4	0,986	6,898	79,550	22,726	380,88
5	0,985	6,719	97,749	28,973	512,39
6	0,984	6,540	123,704	37,195	427,66
7	0,981	6,877	139,341	41,511	520,22

Bila ditinjau harga r^2 -nya, model persamaan 7 yang paling mendekati 1, yaitu sebesar 0,982. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara struktur senyawa dengan aktivitas antiradikalnya. Namun karena harga tersebut hanya merupakan ukuran kelinieran maka tidak cukup untuk dijadikan dasar pemilihan model persamaan HKSA terbaik. Oleh sebab itu, analisis dilanjutkan ke parameter statistika lainnya yaitu nilai SEE dan parameter F, untuk mendapatkan data yang lebih dapat dipercaya.

Apabila ditinjau dari parameter F-nya, kesepuluh model persamaan memenuhi syarat signifikansi pada tingkat 95%, karena semuanya memiliki nilai F_{hitung}/F_{tabel} yang nilainya lebih dari 1. Dan di antara kesembilan model lainnya, model persamaan 10 memiliki nilai F yang paling tinggi. Namun karena pada model ini hanya 4 variabel bebas yang terlibat, maka yang dipilih untuk dikaji lebih lanjut adalah tetap model 7. Nilai *Standar Error of Estimation* (SEE) pada 10 model persamaan tidak memberikan keterangan yang berarti karena perbedaannya tidak terlalu besar, bekisar pada ukuran 7-8

Melihat hasil analisis regresi multilinier di atas maka model persamaan 7 dipilih menjadi model persamaan terbaik. Pemilihan model 7 sebagai persamaan HKSA terbaik didukung oleh harga PRESS, yaitu jumlah kuadrat dari selisih antara % aktivitas eksperimen dan % aktivitas prediksi, di mana model ini memiliki harga yang paling kecil di antara kesembilan model lainnya. Harga PRESS setiap model persamaan disajikan dalam tabel 5.6.

Tabel 5.6. Harga PRESS untuk tiap-tiap model persamaan HKSA senyawa antiradikal

Model	PRESS	Model	PRESS
1	662,05	6	651,51
2	666,34	7	490,42
3	697,28	8	501,84

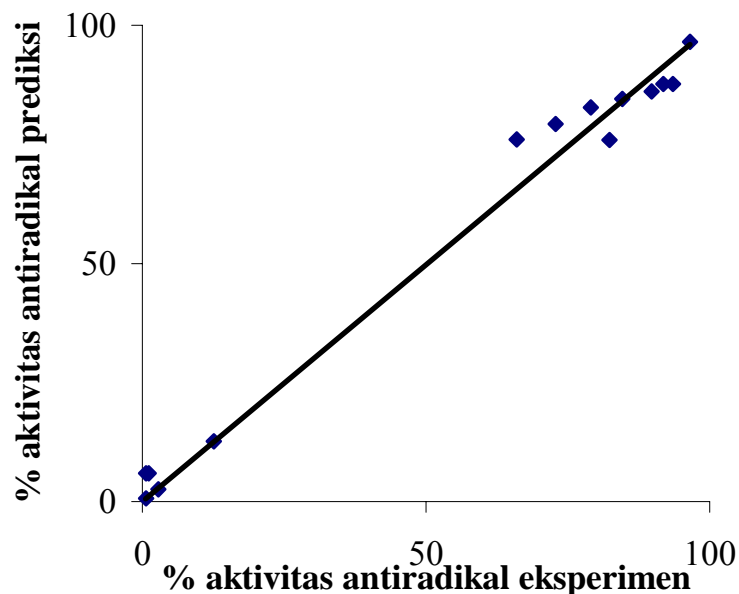
4	593,74	9	533,99
5	626,85	10	580,95

Secara lengkap persamaan HKSA model 7 dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\% A = -6,007 + 83,677[R_1=OH] + 3,087 [R_2=OH] + 8,171 [R_3=OH] + 12,657 [R_3=OMe] - 4,505 [R_6=OH] + 2,960 [R_7=OH] - 6,402 [R_8=OH]$$

(n = 15 ; R = 0,991 ; R² = 0,982 ; SD = 7,830; F_{hit}/F_{tabel} = 17,568)

Model persamaan HKSA terbaik diperoleh dengan mengombinasikan 7 variabel bebas, yaitu R₁=OH, R₂=OH, R₃=OH, R₃=OMe, R₆=OH, R₇=OH, dan R₈=OH yang memiliki pengaruh kuat terhadap aktivitas antiradikal.



Pengaruh Gugus Hidroksil

Telah disebutkan di atas bahwa ada 7 variabel bebas yang berpengaruh kuat pada aktivitas antiradikal dari senyawa turunan flavon dan flavonol seperti yang

ditunjukkan oleh aktivitas prediksi model 1. Ketujuh variabel bebas itu adalah $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=OH$, $R_3=OMe$, $R_6=OH$, $R_7=OH$, dan $R_8=OH$

Di antara 7 variabel bebas yang ada, $R_1=OH$ merupakan variabel yang paling berpengaruh dalam menentukan aktivitas antiradikal. Hal ini ditunjukkan oleh nilai koefisien parameternya yang paling tinggi dengan signifikansi 0,000, yang berarti nilai kepercayaannya lebih tinggi dari 99 %. Berbeda dengan peranan OH-1 pada aktivitas antioksidan yang sangat besar sehingga variabel tersebut menjadi satu-satunya tolok ukur ada atau tidaknya aktivitas antioksidan, maka pada aktivitas antiradikal, variabel lain juga punya peranan. Terlihat pada hasil eksperimen, senyawa-senyawa turunan flavon dan flavonol yang tak mempunyai gugus OH di posisi R_1 juga memiliki aktivitas antiradikal, meskipun lebih kecil.

Strategi Desain Senyawa Antiradikal Baru Turunan Flavon/Flavonol

Telah dipilih model 7 sebagai persamaan terbaik di antara persamaan terpilih yang menggambarkan hubungan antara struktur dengan aktivitas antiradikal dari 16 senyawa turunan flavon dan flavonol. Persamaan HKSA tersebut dapat dituliskan sebagai berikut :

$$\% A = -6,007 + 83,677[R_1=OH] + 3,087 [R_2=OH] + 8,171 [R_3=OH] + 12,657 [R_3=OMe] - 4,505 [R_6=OH] + 2,960 [R_7=OH] - 6,402 [R_8=OH]$$

Dari persamaan HKSA di atas dapat diketahui bahwa ada tujuh variabel bebas yang mempengaruhi aktivitas antiradikal dari senyawa turunan flavon dan flavonol, yaitu $R_1=OH$, $R_2=OH$, $R_3=OH$, $R_3=OMe$, $R_6=OH$, $R_7=OH$, dan $R_8=OH$. Oleh karena itu, substitusi yang dilakukan pada posisi tersebut dapat mengubah aktivitas antiradikal senyawa yang diprediksi.

Melihat persamaan di atas, untuk mendapatkan aktivitas antiradikal yang cukup tinggi, keberadaan gugus OH pada posisi R_1 dan R_3 , juga gugus metoksi pada posisi R_7 , baik salah satu maupun seluruhnya harus ada. Sebab bila tidak, aktivitas

antiradikal yang diperoleh akan bernilai negatif. Hasil ini sebenarnya kurang sesuai dengan hasil eksperimen yang menyebutkan bahwa aktivitas antiradikal senyawa turunan flavon dan flavonol, selain dipengaruhi oleh keberadaan gugus OH di posisi R₁, juga oleh adanya gugus OH di posisi R₇ dan sistem orto-dihidroksi di cincin B.

Selanjutnya aktivitas antioksidan senyawa modifikasi baru dapat diprediksi dengan melakukan perhitungan menggunakan persamaan HKSA model 4, dan senyawa modifikasi yang memiliki nilai aktivitas tertinggi adalah senyawa yang diperkirakan paling menjanjikan untuk disintesis lebih lanjut di laboratorium.

Kesimpulan

Hubungan aktivitas antiradikal senyawa flavon/flavonol berdasarkan analisis Free-Wilson dan analisis Hansch masing-masing mengikuti hubungan :

$$\begin{aligned} \% A = & -5,637 + 81,651 [R_1=OH] + 3,359 [R_2=OH] + 8,269 [R_3=OH] + \\ & 6,337 [R_3=OMe] + 8,857 [R_5=OH] - 1,563 [R_6=OH] + 13,380 [R_7=OMe] \\ & - 6,850 [R_8=OH] - 1,480 [R_8=OMe] \end{aligned} \quad +$$

(n = 16 ; r² = 0,986 ; SD = 7,889 ; F_{hitung}/F_{tabel} = 11,545)

Daftar Pustaka

- Burda, S., dan Oleszek, W., 2001, Antioxidant and Antiradical Activities of Flavonoids, *J.Agric.Food Chemistry*, 49, 2774-2779.
- Santoso, S., 2000, *Buku Latihan SPSS Statistik Parametrik*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Davis, A.M., 2001, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, 5th edition, the Royal Chemical Society, UK, page....
- Ketaren, S., 1986, *Minyak dan Lemak Pangan*, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta

- Russo, N., Toscano, M., Uccella, N., 2000, Semiempirical Molecular Modelling into Quercetine Reactive Site: Structural, Conformational, and Electronic Features, *J. Agric. Food Chem.*, 48, 3232-3237.
- Seydel, J.K., 1990, Summary Lecture Course QSAR, Mid Career Training in Pharmacochemistry, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta
- Verloop, A., 1972, The Use of Linear Free Energy Parameters and Other Experimental Constants in Structure-Activity Studies, Drug Design, vol. III, Academic Press Inc., New York,