

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR ELEKTRONIK DAN AKTIVITAS SENYAWA BENZENSULFONAMIDA DENGAN PEMISAHAN DATA CARA ACAK

Iqmal Tahir, Harno Dwi Pranowo dan Ari Wulandari

Austrian Indonesian Centre for Computational Chemistry

Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta 55281

Intisari

Telah dilakukan analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas dari satu seri senyawa benzensulfonamida yang didasarkan pada muatan bersih atom dengan pemisahan data secara acak. Perhitungan muatan bersih atom dari senyawa benzensulfonamida ini dilakukan dengan menggunakan metode semiempirik PM3. Aktivitas biologi senyawa tersebut dinyatakan dalam tetapan inhibitor ($\log K$) ikatan senyawa uji terhadap enzim karbonat anhidrase. Model persamaan QSAR terbaik menunjukkan bahwa aktivitas inhibisi merupakan fungsi linear dari muatan bersih sebagian atom karbon penyusun kerangka utama cincin fenil dan muatan bersih dua atom oksigen, yang dinyatakan oleh persamaan :

$$\begin{aligned} \log K = & - 708,313 + 121,610 \cdot qC_1 + 41,809 \cdot qC_4 + 50,222 \cdot qC_5 + 36,753 \cdot qC_6 \\ & - 732,365 \cdot qO_1 - 210,204 \cdot qO_2 \end{aligned}$$

$$n = 29 \quad r = 0,919 \quad r^2 = 0,845 \quad SE = 0,6243 \quad F_{hit}/F_{tab} = 7,8220$$

Kata kunci : QSAR, pemisahan acak, benzensulfonamida

Abstract

Quantitative Structure and Activities Relationship (QSAR) analysis based on atomic net charges for a series of substituted benzensulfonamide compounds have been studied. The activity of each compound is represented by inhibition constant to carbonate anhydrase. The atomic net charges were resulted by computational chemistry methods using semiempirical PM3 method and continued with Mulliken population analysis. QSAR analysis was done based on multiple linear regression calculation and applying randomized data separation. The "best" QSAR model was given i.e.

$$\begin{aligned} \log K = & - 708.313 + 121.610 \cdot qC_1 + 41.809 \cdot qC_4 + 50.222 \cdot qC_5 + 36.753 \cdot qC_6 \\ & - 732.365 \cdot qO_1 - 210.204 \cdot qO_2 \end{aligned}$$

$$n = 29 \quad r = 0.919 \quad r^2 = 0.845 \quad SE = 0.6243 \quad F_{hit}/F_{tab} = 7.8220$$

Keywords : QSAR, data separation, benzensulfonamide

PENDAHULUAN

Salah satu aplikasi ilmu kimia komputasi dalam bidang kimia medisinal adalah teknik analisis hubungan suatu struktur senyawa dengan aktivitas atau dengan sifat fisik senyawa tersebut (Kubinyi, 1993). Hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya dapat dinyatakan secara matematis sehingga sering disebut Hubungan Kuantitatif

Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR). Analisis QSAR ini membahas hubungan aktivitas suatu senyawa sebagai fungsi dari struktur suatu senyawa berupa struktur hidrofobitas, struktur sterik atau struktur elektronik. Struktur elektronik relatif banyak dipakai oleh para ahli kimia karena data dapat mudah diperoleh melalui perhitungan kimia komputasi, dapat memberikan gambaran interaksi antara senyawa dan reseptor serta memberikan pola hubungan yang cukup erat.

Struktur elektronik telah banyak digunakan pada analisis QSAR dan telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Kokpol *et al* (1989) dan Rode *et al* (1988) telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian QSAR untuk senyawa-senyawa antimalaria. Alim *et al* (2000) juga menggunakan pendekatan QSAR untuk mempelajari toksisitas suatu seri senyawa fenol. Metoda yang sama telah berhasil digunakan untuk kajian QSAR senyawa fenil etil amina (Tahir *et al*, 2001), senyawa beraroma turunan nitrobenzena (Tahir, 2000), senyawa tabir surya turunan isoamil sinamat (Tahir *et al*, 2001). Penggunaan struktur elektronik relatif banyak diteliti mengingat kemudahan perolehan data yakni dilakukan secara teoritik dengan menggunakan perhitungan kimia komputasi.

Metode statistik untuk pengolahan data QSAR, antara lain analisis regresi linear, regresi non linear, dan lain-lain (Kubinyi, 1993). Dalam analisis QSAR, model persamaan yang diperoleh harus dilakukan uji validasi. Kendala yang sering dihadapi adalah apabila jumlah data yang dimiliki relatif terbatas. Pada sisi lain, apabila jumlah data yang tersedia mencukupi maka dapat dilakukan pemisahan data menjadi data *fitting* (data untuk evaluasi persamaan QSAR) dan data uji (data untuk pengujian persamaan QSAR yang diperoleh). Pemisahan secara acak dilakukan pada penelitian ini agar setiap data memiliki kesempatan untuk dipilih menjadi data *fitting* atau data uji sehingga diketahui keakuratannya. Dari pemisahan ini dapat dievaluasi model hubungan yang dapat menunjukkan prediktor yang berpengaruh pada aktivitas. Teknik pemisahan ini telah digunakan oleh Tahir *et al* (2004) pada analisis QSAR senyawa indolilalkilamina dengan memberikan hasil yang relatif baik.

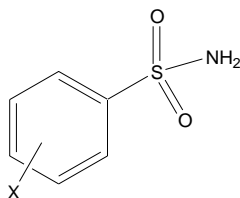
Dalam bidang farmasi, senyawa turunan benzensulfonamida telah banyak dikenal sebagai senyawa yang berkhasiat antibakteri. Senyawa ini sebagai turunan sulfonamida memiliki mekanisme sebagai senyawa inhibitor bila ditinjau dari aktivitas antara reseptor dan ligan. Pengembangan turunan sulfonamida sebagai inhibitor enzim karbonat anhidrase didasarkan pada pengamatan bahwa obat antibakteri sulfonamida ternyata dapat menyebabkan kandung kemih bersifat basa (Masereel *et al*, 2002). Berdasarkan kepentingan untuk

pengembangan senyawa baru maka perlu dilakukan riset QSAR pada senyawa turunan benzensulfonamida terutama dalam rangka pengembangan untuk penyembuhan penyakit dengan aktivitas yang lebih tinggi. Penggunaan struktur elektronik berupa muatan atom pada rantai struktur senyawa benzensulfonamida diduga dapat digunakan sebagai deskriptor untuk analisis QSAR. Hal ini sangat dimungkinkan mengingat aktivitas inhibisi tersebut dapat terjadi karena adanya interaksi elektronik antara senyawa benzensulfonamida dan aktivitas enzim karbonat anhidrase dengan menggunakan struktur elektronik. Selain itu guna memperoleh pola hubungan persamaan QSAR yang cukup obyektif maka pada penelitian ini akan diterapkan teknik pemisahan data cara acak

METODE PENELITIAN

Materi Penelitian

Pada penelitian ini digunakan data tetapan inhibitor ikatan senyawa turunan benzensulfonamida dengan aktivitas terhadap enzim karbonat anhidrase, dengan struktur senyawa benzensulfonamida yang ditunjukkan pada Gambar 1. Daftar aktivitas yang digunakan merupakan data sekunder yang diambil dari literatur (Amat and Carbo-Dorca, 1999) dan disajikan pada Tabel 1.



Gambar 1 Struktur senyawa benzensulfonamida

Peralatan

Alat penelitian yang digunakan adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi: *Processor type* Pentium III dengan kecepatan 733 MHz dan RAM 256 MB. Perangkat lunak yang digunakan adalah HyperChem versi 6.0, SPSS for Windows versi 10.0, dan Microsoft Excel.

Prosedur Penelitian

Perhitungan muatan bersih atom dengan metode PM3

Untuk mendapatkan muatan bersih atom-atom sebagai parameter dari 29 seri molekul benzensulfonamida tersubstitusi dilakukan optimasi geometri dengan metode semiempirik menggunakan program *HyperChem versi 6.0 for Windows*.

Tabel 1 Aktivitas inhibitor ikatan senyawa turunan benzensulfonamida dengan enzim karbonat anhidrase (Amat and Carbo-Dorca, 1999)

No	X	Log K
1	H	6,99
2	4-CH ₃	7,09
3	4-C ₂ H ₅	7,53
4	4-C ₃ H ₇	7,77
5	4-C ₄ H ₉	8,30
6	4-C ₅ H ₁₁	8,86
7	4-CO ₂ CH ₃	7,98
8	4-CO ₂ C ₂ H ₅	8,50
9	4-CO ₂ C ₃ H ₇	8,77
10	4-CO ₂ C ₄ H ₉	9,11
11	4-CO ₂ C ₅ H ₁₁	9,39
12	4-CO ₂ C ₆ H ₁₃	9,39
13	4-CONHCH ₃	7,08
14	4-CONHC ₂ H ₅	7,53
15	4-CONHC ₃ H ₇	8,08
16	4-CONHC ₄ H ₉	8,49
17	4-CONHC ₅ H ₁₁	8,75
18	4-CONHC ₆ H ₁₃	8,88
19	4-CONHC ₇ H ₁₅	8,93
20	3-CO ₂ CH ₃	5,87
21	3-CO ₂ C ₂ H ₅	6,21
22	3-CO ₂ C ₃ H ₇	6,44
23	3-CO ₂ C ₄ H ₉	6,95
24	3-CO ₂ C ₅ H ₁₁	6,86
25	2-CO ₂ CH ₃	4,41
26	2-CO ₂ C ₂ H ₅	4,80
27	2-CO ₂ C ₃ H ₇	5,28
28	2-CO ₂ C ₄ H ₉	5,76
29	2-CO ₂ C ₅ H ₁₁	6,18

Teknik pemisahan data secara acak

Teknik pemisahan data menjadi data *fitting* dan data uji dilakukan berdasarkan nomor senyawa dengan teknik pemisahan menggunakan fasilitas generator bilangan acak pada pengolah data elektronik *Microsoft Excel*. Data yang diambil hanya sebanyak 20 data dengan batasan antara 1 sampai dengan 29, tanpa berulang. Data yang didapat merupakan data *fitting* yang merupakan 20 nomer pertama yang keluar, sedangkan untuk data senyawa uji diambil angka sisa dari angka-angka yang masuk dalam data *fitting* dengan batasan antara 1 sampai 29.

Pemilihan deskriptor berpengaruh

Analisis regresi multilinear pada penelitian QSAR dilakukan dengan program *SPSS for Windows versi 10.0* dengan prosedur analisis regresi multilinear metode *backward*. Variabel yang digunakan meliputi dua jenis variabel yaitu variabel tidak bebas ($\log K$) dan variabel bebas yaitu muatan bersih dari atom-atom yang sesuai Gambar 1 ($qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qN, qS, qO_1$ dan qO_2).

Alur kerja perhitungan regresi multilinear menggunakan SPSS adalah sebagai berikut:

1. Disusun kombinasi semua data berdasarkan pemisahan dengan cara acak sebanyak 20 senyawa benzensulfonamida pada data hasil perhitungan dengan metode PM3 sebagai senyawa fitting untuk membuat persamaan regresi multilinear.
2. Dilakukan uji data dengan menggunakan data uji yang telah dipilih dengan cara acak pada model persamaan regresi yang diperoleh dengan variabel terpilih untuk setiap kombinasi. Selanjutnya dicari nilai F_{tabel} dan angka rasio F_{hitung} dengan F_{tabel} serta nilai $PRESS_{internal}$ dan $PRESS_{eksternal}$.

Perumusan persamaan QSAR

Model persamaan QSAR diperoleh dengan melakukan analisis regresi multilinear metode *enter* dengan variabel bebas terpilih. Data yang digunakan adalah dengan menggunakan 29 senyawa awal. Analisis yang dilakukan pada persamaan QSAR akhir adalah dengan melihat harga r , r^2 , rasio F_{hit}/F_{tab} dan SE. Model persamaan yang didapat digunakan sebagai prediksi nilai aktivitas senyawa benzensulfonamida tersubstitusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rekapitulasi Deskriptor Muatan Atom

Pada penelitian ini telah digunakan kajian analisis QSAR untuk senyawa benzensulfonamida yang mempunyai aktivitas sebagai senyawa inhibitor enzim karbonat anhidrase. Analisis QSAR pada senyawa ini dilakukan dengan menggunakan parameter muatan bersih atom-atom ($qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qN, qS, qO_1$ dan qO_2) yang diperoleh dari perhitungan menggunakan metode semiempirik PM3. Hasil rekapitulasi deskriptor ini disajikan pada Tabel 2.

Data muatan bersih atom yang digunakan untuk kajian QSAR dibatasi hingga 6 angka desimal. Penambahan jumlah angka desimal berikutnya relatif tidak banyak berpengaruh pada analisis regresi multilinear yang telah dilakukan. Data muatan bersih atom $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$

C_6 , N, S, O_1 dan O_2 yang digunakan sebagai variabel bebas pada kajian QSAR selanjutnya dikaitkan dengan nilai log K sebagai variabel tidak bebas. Untuk melihat adanya hubungan antara variabel-variabel yang terlibat maka dilakukan analisis korelasi antar variabel dengan menggunakan metode Pearson. Nilai korelasi antar variabel disajikan pada Tabel 3 yang menunjukkan bahwa variabel-variabel tersebut mempunyai korelasi yang berkisar antara +1,000 dan -1,000.

Tabel 3 Korelasi antara aktivitas biologis dan muatan bersih atom senyawa benzensulfonamida

	qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄	qC ₅	qC ₆	qN	qS	qO ₁	qO ₂
log K	-0,257	-0,156	0,216	-0,324	0,374	-0,057	0,731	0,526	-0,617	0,630

Dari Tabel 3 terlihat bahwa antar variabel bebas (muatan bersih atom) menunjukkan korelasi paling erat (ditandai dengan harga mutlak dari korelasi yang mendekati angka 1) adalah q_N. Apabila dikaitkan dengan harga aktivitas log K, maka nilai koefisien korelasi muatan atom N sebesar 0,731. Dengan demikian diduga jika ada substitusi gugus di posisi ini akan menyebabkan perubahan nilai muatan atom bersih pada atom N. Namun perubahan ini tidak terlalu besar karena nilai korelasi antar variabel relatif kecil. Oleh karena itu tidak cukup kuat untuk menarik kesimpulan variabel yang berpengaruh terhadap harga aktivitas hanya dengan melihat korelasi antar variabel.

Hasil Pemisahan dengan Cara Acak

Teknik pemisahan data dengan cara acak ini merupakan salah satu cara penarikan sampel yang bersifat mewakili (Hadi, 2000). Setiap unsur dalam populasi mempunyai probabilitas (peluang) yang sama untuk terpilih dalam sampel, sehingga dapat dikatakan dengan cara ini sampel yang diambil bersifat obyektif. Data yang didapat digunakan sebagai data *fitting*, sedangkan data yang tidak terambil, yang masuk dalam batasan yang telah ditetapkan, digunakan sebagai data uji. Hasil pemisahan data cara acak menghasilkan dua kelompok senyawa *fitting* dan senyawa uji yang disajikan pada tabel 4.

Tabel 4 Hasil pengeompokan data senyawa *fitting* dan senyawa uji

Kelompok data	Jumlah	No urut senyawa
Senyawa fitting	20	2, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 25, 27, 28, 29
Senyawa uji	9	1, 3, 4, 5, 11, 14, 18, 23, 24

Evaluasi QSAR dengan data *fitting*

Pada penelitian dengan metode PM3 ini analisis regresi linear yang dilakukan terhadap data *fitting* juga digunakan untuk mendapatkan model persamaan prediksi dengan menggunakan perangkat lunak *SPSS versi 10.0* dengan metode *backward*. Jumlah data yang digunakan adalah sebanyak 20 data seri senyawa benzensulfonamida dengan menggunakan 10 parameter, yang diberikan pada Tabel 5. Hasil analisis dengan SPSS diperoleh 6 model persamaan QSAR dengan prediktor yang berbeda-beda dan secara statistik dianggap layak untuk dikaji lebih lanjut. Koefisien korelasi yang diberikan pada keenam model persamaan memperlihatkan harga yang besar dan juga memberikan nilai F yang cukup besar, yang ditunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5 Data parameter statistik untuk hasil PM3

No	Parameter	r	r ²	F _{hit}	F _{tab}	F _{hit} /F _{tab}	SE
1	qC ₁ ,qC ₂ ,qC ₃ ,qC ₄ ,qC ₅ ,qC ₆ ,qN,qS,qO ₁ ,qO ₂	0,984	0,968	27,300	6,417	4,254	0,409
2	qC ₁ ,qC ₂ ,qC ₃ ,qC ₄ ,qC ₅ ,qC ₆ ,qS,qO ₁ ,qO ₂	0,984	0,968	33,686	5,968	5,645	0,389
3	qC ₁ ,qC ₂ ,qC ₃ ,qC ₄ ,qC ₅ ,qC ₆ ,qO ₁ ,qO ₂	0,980	0,960	32,604	5,682	5,738	0,417
4	qC ₁ ,qC ₂ ,qC ₄ ,qC ₅ ,qC ₆ ,qO ₁ ,qO ₂	0,976	0,952	34,091	5,524	6,171	0,434
5	qC ₁ ,qC ₄ ,qC ₅ ,qC ₆ ,qO ₁ ,qO ₂	0,975	0,950	41,603	5,482	7,589	0,424
6	qC ₁ ,qC ₄ ,qC ₅ ,qC ₆ ,qO ₁	0,971	0,943	45,996	5,562	8,269	0,440

Berdasarkan kriteria pemilihan persamaan terbaik yang dianjurkan pada metode QSAR dengan harga r lebih besar dari 0,8 dan nilai F_{hit} harus melebihi harga F_{tab} untuk tingkat kepercayaan 95%, maka model persamaan terbaik adalah persamaan model 5, dengan rasio F_{hit}/F_{tab} sebesar 7,5892 dan nilai SE sebesar 0,4244.

Model nomor 5 melibatkan muatan bersih atom untuk atom-atom C₁, C₄, C₅, C₆, O₁ dan O₂ dengan bentuk persamaan lengkapnya sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Log } K_5 = & - 1450,812 + 438,166 \cdot qC_1 - 112,106 \cdot qC_4 - 103,527 \cdot qC_5 + 331,747 \cdot qC_6 \\ & - 1659,788 \cdot qO_1 - 345,361 \cdot qO_2 \end{aligned} \quad (1)$$

$$n = 20 \quad r = 0,975 \quad r^2 = 0,950 \quad SE = 0,424 \quad F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 7,589$$

Pengujian model persamaan

Model persamaan terpilih diuji dengan menggunakan 9 senyawa uji yang telah dipilih dengan teknik pemisahan data cara acak. Data yang didapat digunakan untuk menghitung PRESS_{eksternal} (dari data senyawa fitting). Data yang digunakan sebagai data uji dapat dilihat pada Tabel 6. Senyawa *fitting* sebanyak 20 data juga digunakan, sebagai pembanding, untuk menghitung PRESS_{internal} (dari data senyawa uji).

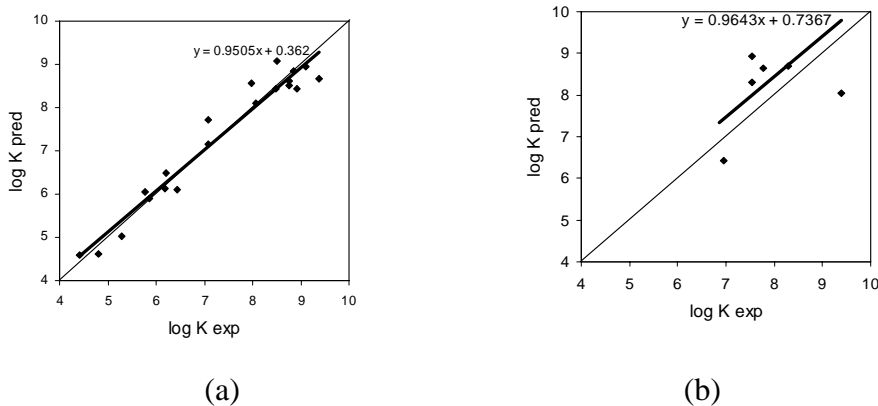
Persamaan terpilih yang didapat digunakan untuk menghitung nilai log K prediksi terhadap data yang ditampilkan pada Tabel 6 berupa parameter PRESS dan hasil prediksi log K dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 6 Data parameter PRESS untuk pengujian model persamaan

No	Parameter	PRESS _{int}	PRESS _{ekst}
1	$qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qN, qS, qO_1, qO_2$	1,509	55,401
2	$qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qS, qO_1, qO_2$	1,510	55,378
3	$qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qO_1, qO_2$	1,914	49,566
4	$qC_1, qC_2, qC_4, qC_5, qC_6, qO_1, qO_2$	2,264	31,921
5	$qC_1, qC_4, qC_5, qC_6, qO_1, qO_2$	2,341	30,331
6	$qC_1, qC_4, qC_5, qC_6, qO_1$	2,714	37,208

Persamaan model nomor 5 memberikan persamaan garis lurus yang mendekati ideal, yang diperlihatkan dari harga *slopenya* yang mendekati 1, yang diperlihatkan pada Gambar 2 (a dan b). Dari persamaan (1) terlihat bahwa variabel muatan bersih atom yang berpengaruh terhadap nilai log K adalah $qC_1, qC_4, qC_5, qC_6, qO_1$ dan qO_2 .

Selanjutnya muatan atom inilah yang digunakan untuk merumuskan persamaan QSAR akhir dengan melibatkan total 29 data senyawa. Hal ini dilakukan dengan pertimbangan semakin banyak data akan memberikan representasi yang lebih baik.



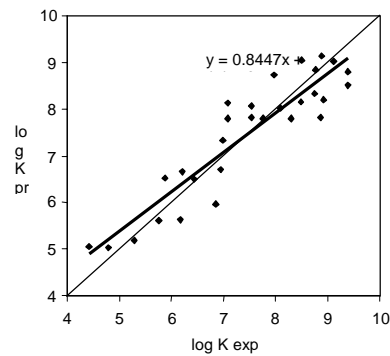
Gambar 2 Grafik uji terhadap data internal (*fitting*) (a) dan data eksternal (uji) (b)

Perumusan persamaan QSAR dengan total data

Persamaan terbaik terpilih, diujikan dengan 29 seri senyawa benzensulfonamida tersubstitusi. Analisis regresi multilinear yang dilakukan menggunakan metode *enter* dengan parameternya adalah variabel berpengaruh yang terdapat dalam model persamaan terpilih. Hasil regresi yang diberikan cukup baik, ini dapat dilihat pada nilai koefisien korelasinya yang cukup tinggi. Namun nilai r yang tinggi saja belum dapat memperkuat pilihan terhadap model persamaan terbaik, maka harus dilihat juga parameter yang lain, seperti parameter F , SE , dan $PRESS$. Hasil regresi memberikan nilai koefisien korelasi yang cukup besar, yaitu sebesar

0,919, dan koefisien determinasinya sebesar 0,845. Dengan rasio F_{hit}/F_{tab} sebesar 7,822 dan nilai SE sebesar 0,624.

Pengujian model terbaik juga dapat diperkuat dengan grafik korelasi antara aktivitas teoritik dengan aktivitas hasil eksperimen, yang ditunjukkan pada Gambar 3. Dari grafik dapat dilihat bahwa persamaan memberikan *slope* yang mendekati 1, ini berarti tingkat prediksi yang diberikan cukup baik.



Gambar 3 Grafik korelasi aktivitas teoritik dan eksperimen menggunakan 29 data senyawa

Hasil perhitungan menggunakan program SPSS dengan metode *enter* didapat persamaan QSAR sebagai berikut:

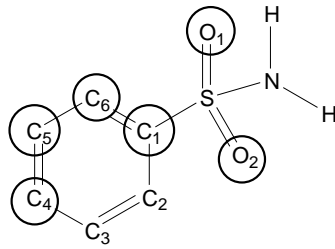
$$\text{Log K} = -708,313 + 121,610 \cdot qC_1 + 41,809 \cdot qC_4 + 50,222 \cdot qC_5 + 36,753 \cdot qC_6 - 732,365 \cdot qO_1 - 210,204 \cdot qO_2 \quad (2)$$

$$n = 29 \quad r = 0,919 \quad r^2 = 0,845 \quad SE = 0,624 \quad F_{hit}/F_{tab} = 7,822$$

Dikatakan bahwa senyawa benzensulfonamida tersubstitusi memberikan aktivitas yang menguntungkan apabila harga variabel tak bebas yaitu log K yang semakin rendah. Dari persamaan hal ini dapat dipenuhi oleh suatu senyawa turunan benzensulfonamida yang memberikan harga muatan bersih atom pada C_1 , C_4 , C_5 dan C_6 semakin kecil atau semakin negatif dan pada atom O_2 dan O_1 harga muatannya semakin positif.

Analisis Deskriptor Berpengaruh

Bila dilihat dari struktur elektronik pada kerangka atom utama penyusun senyawa benzensulfonamida, maka ada beberapa variabel muatan atom yang berpengaruh dan ada yang sama sekali tidak berpengaruh. Variabel berpengaruh yang didapat dari analisis regresi linear dengan data hasil optimasi dengan metode PM3 adalah C_1 , C_4 , C_5 , C_6 , O_1 dan O_2 yang ditunjukkan pada Gambar 4. Dapat dikatakan bahwa muatan atom yang dominan pengaruhnya pada aktivitas inhibisi adalah C_1 , C_4 , C_5 , C_6 , O_1 dan O_2



Gambar 4 Struktur bezensulfonamida dengan variabel berpengaruh pada metode PM3

Variabel muatan atom pada atom S relatif tidak berpengaruh secara nyata terhadap harga aktivitas senyawa. Hal ini karena atom S akan cenderung berinteraksi kuat dengan reseptor, ini dapat dilihat dengan harga muatan atom dari S yang cukup besar. Dan juga atom N tidak memberikan efektivitas senyawa. Siswadono dan Soekardjo (1995) menyatakan bahwa gugus-gugus amino primer sangat penting untuk aktivitas karena banyak modifikasi pada gugus tersebut ternyata menghilangkan aktivitas antibakteri, contohnya metabolit N_4 -asetilasi tidak aktif sebagai antibakteri. Oleh karena itu gugus amino harus tidak tersubstitusi atau mengandung substituen yang mudah dihilangkan pada *in vivo*.

SIMPULAN

Dari hasil analisis QSAR terhadap seri senyawa turunan benzensulfonamida diperoleh hubungan yang bersifat linearistik dari aktivitas biologis senyawa sebagai fungsi linear dari struktur elektronik yang dihubungkan dengan persamaan QSAR sebagai berikut :

$$\text{Log K} = -708,313 + 121,610 \cdot qC_1 + 41,809 \cdot qC_4 + 50,222 \cdot qC_5 + 36,753 \cdot qC_6 \\ - 732,365 \cdot qO_1 - 210,204 \cdot qO_2$$

$$n = 29 \quad r = 0,919 \quad r^2 = 0,845 \quad SE = 0,6243 \quad F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 7,8220$$

DAFTAR PUSTAKA

- Alim, A.H., Pradipta, M.F., Tahir, I., 2000, **Applying Hansch Analysis in The Study of Structure-Toxicity Correlation of Phenol Compound Based on Theoretical Parameter** *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 2, 23-26.
- Amat, L. and Carbo-Dorca, R., 1999, **Simple Linear QSAR Models Based on Quantum Similarity Measures**, *J. Med. Chem.*, 42, 5169-5180.
- Hadi, S., 2000, *Statistik*, Jilid 2, Penerbit Andi, Yogyakarta.
- Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, **Analysis of Structure-Activity Relation for Primaquine Antimalarial Drugs by a Quantum Pharmacological Approach**, *Anal. Sci.*, 4, 565-568.
- Kubinyi, H., 1993, *QSAR; Hansch Analysis and Related Approach*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

- Masereel, B., Rolin, S., Abbate, F., Scozzafava, A. and Supuran, C.T., 2002, **Carbonic Anhydrase Inhibitors: Anticonvulsant Sulfonamida Incorporating Varproyl and Other Lipophilic Moieties**, *J. Med. Chem.*, 45, 312-320.
- Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongbo S.V., Polman S., 1989, **Quantum Pharmacological Studies on Antimalarial Drugs**, *Monatscheft für Chemie*, 120, 913-921.
- Tahir, I., 2000, **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Karakter Aroma Senyawa Nitrobenzena**, *Seminar Jurnal Nusantara Kimia*, 17 Oktober, Semarang.
- Tahir, I., Setiaji, B. dan Alim, S.A., 2001, **Hubungan Kuantitatif Struktur–Aktivitas Senyawa Fenil Etil Amina dengan Metoda Validasi Silang**, *Berkala Ilmiah MIPA*, XI (1), 1-29
- Tahir, I., Wijaya, K., dan Putri, E.S.Y., 2004, **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Senyawa Turunan Indolilalkilamina dengan Teknik Pemisahan Data Cara Acak**, *Seminar Nasional Hasil Penelitian Farmasi*, 26 Juni, Jogjakarta
- Tahir, I., Siswandari, A., Setiaji, B., dan Wahyuningsih, T.D., 2001, **Design of Substituted Isoamylcinnamic Using QSAR Approach**, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 3, 73-77

Tabel 2 Rekapitulasi deskriptor struktur elektronik pada analisis QSAR senyawa benzensulfonamida

No	Senyawa	Muatan bersih (Coulomb) atom kerangka senyawa benzensulfonamida									
		C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	N	S	O ₁	O ₂
1	H	-0,5470	0,0041	-0,1304	-0,0429	-0,1304	0,0042	-0,4546	2,2101	-0,8385	-0,8385
2	4-CH ₃	-0,5563	0,0102	-0,1352	-0,0134	-0,1351	0,0102	-0,4547	2,2104	-0,8393	-0,8393
3	4-C ₂ H ₅	-0,5564	0,0099	-0,1350	-0,0152	-0,1421	0,0128	-0,4547	2,2101	-0,8393	-0,8393
4	4-C ₃ H ₇	-0,5566	0,0102	-0,1351	-0,0135	-0,1427	0,0128	-0,4547	2,2102	-0,8392	-0,8393
5	4-C ₄ H ₉	-0,5565	0,0102	-0,1351	-0,0136	-0,1427	0,0128	-0,4547	2,2101	-0,8392	-0,8392
6	4-C ₅ H ₁₁	-0,5563	0,0101	-0,1350	-0,0137	-0,1428	0,0128	-0,4547	2,2101	-0,8393	-0,8393
7	4-CO ₂ CH ₃	-0,5249	-0,0078	-0,0817	-0,0640	-0,0813	-0,0070	-0,4541	2,2131	-0,8358	-0,8361
8	4-CO ₂ C ₂ H ₅	-0,5217	-0,0117	-0,0785	-0,0697	-0,0778	-0,0116	-0,4544	2,2130	-0,8362	-0,8356
9	4-CO ₂ C ₃ H ₇	-0,5217	-0,0104	-0,0784	-0,0695	-0,0780	-0,0123	-0,4546	2,2126	-0,8361	-0,8352
10	4-CO ₂ C ₄ H ₉	-0,5226	-0,0104	-0,0790	-0,0695	-0,0779	-0,0115	-0,4549	2,2138	-0,8364	-0,8354
11	4-CO ₂ C ₅ H ₁₁	-0,5216	-0,0123	-0,0788	-0,0695	-0,0779	-0,0105	-0,4541	2,2124	-0,8351	-0,8366
12	4-CO ₂ C ₆ H ₁₃	-0,5250	-0,0080	-0,0820	-0,0640	-0,0813	-0,0071	-0,4540	2,2128	-0,8359	-0,8362
13	4-CONHCH ₃	-0,5265	-0,0051	-0,1069	-0,0800	-0,0718	-0,0054	-0,4546	2,2131	-0,8347	-0,8370
14	4-CO ₂ NHC ₂ H ₅	-0,5259	-0,0072	-0,1070	-0,0797	-0,0722	-0,0056	-0,4535	2,2122	-0,8349	-0,8376
15	4-CONHC ₃ H ₇	-0,5259	-0,0068	-0,1070	-0,0796	-0,0721	-0,0058	-0,4539	2,2127	-0,8375	-0,8348
16	4-CONHC ₄ H ₉	-0,5257	-0,0068	-0,1069	-0,0798	-0,0721	-0,0061	-0,4537	2,2123	-0,8351	-0,8373
17	4-CONHC ₅ H ₁₁	-0,5257	-0,0061	-0,1068	-0,0794	-0,0720	-0,0070	-0,4537	2,2120	-0,8355	-0,8366
18	4-CO ₂ NHC ₆ H ₁₃	-0,5271	-0,0051	-0,0721	-0,0789	-0,1078	-0,0047	-0,4541	2,2126	-0,8371	-0,8351
19	4-CONHC ₇ H ₁₅	-0,5256	-0,0065	-0,1061	-0,0797	-0,0724	-0,0069	-0,4536	2,2120	-0,8353	-0,8370
20	3-CO ₂ CH ₃	-0,5611	0,0291	-0,1441	0,0067	-0,1526	0,0558	-0,4539	2,2169	-0,8342	-0,8378
21	3-CO ₂ C ₂ H ₅	-0,5624	0,0297	-0,1459	0,0074	-0,1545	0,0569	-0,4544	2,2172	-0,8334	-0,8385
22	3-CO ₂ C ₃ H ₇	-0,5625	0,0297	-0,1461	0,0075	-0,1546	0,0571	-0,4548	2,2177	-0,8336	-0,8383
23	3-CO ₂ C ₄ H ₉	-0,5626	0,0291	-0,1467	0,0083	-0,1555	0,0590	-0,4545	2,2173	-0,8331	-0,8387
24	3-CO ₂ C ₅ H ₁₁	-0,5645	0,0300	-0,1444	0,0081	-0,1553	0,0575	-0,4548	2,2167	-0,8353	-0,8372
25	2-CO ₂ CH ₃	-0,4894	-0,0180	-0,1020	-0,0582	-0,0872	-0,0192	-0,4717	2,1997	-0,8509	-0,8223
26	2-CO ₂ C ₂ H ₅	-0,4894	-0,0183	-0,1023	-0,0586	-0,0873	-0,0204	-0,4707	2,1987	-0,8511	-0,8223
27	2-CO ₂ C ₃ H ₇	-0,4894	-0,0180	-0,1024	-0,0584	-0,0876	-0,0200	-0,4706	2,1990	-0,8509	-0,8225

28	2-CO ₂ C ₄ H ₉	-0,4870	-0,0196	-0,1013	-0,0593	-0,0876	-0,0212	-0,4701	2,1984	-0,8500	-0,8230
29	2-CO ₂ C ₅ H ₁₁	-0,4873	-0,0196	-0,1013	-0,0595	-0,0874	-0,0209	-0,4708	2,1986	-0,8499	-0,8232