

## RELATION OF ELECTRONIC STRUCTURES WITH THEIR ANTIMALARIAL ACTIVITIES ON ARTEMISININ DERIVATIVES

### Hubungan Struktur Elektronis Dengan Aktivitas Anti Malaria Pada Senyawa Turunan Artemisinin

Ria Armunanto, Sri Sudiono

Austrian Indonesian Center for Computational Chemistry  
Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences  
Gadjah Mada University, Yogyakarta  
Email : ria.armunanto@ugm.ac.id

Received 11 October 2004; Accepted 21 October 2004

#### ABSTRACT

Relation of electronic structures with their anti malaria activities on artemisinin derivatives was evaluated by means of quantitative structure activity relationship (QSAR) method. To describe electronic structures, atomic charges and dipol moments calculated by quantum mechanics on PM3 semiempirical level. A linear relation between activities and electronic structures was used to construct linear equation models. An equation model showing a good statistically criteria and a realibility of antimalarial activity was chosen to be used to design a compound with new activities against *P. facilparum*. Results show that 13 equation models were obtained, showing only three models with a good criteria. O2 and C4 atoms were observed for a key role of an improvement of the antimalarial activity.

**Keywords:** artemisinin, antimalaria, atomic charge, dipole moment, PM3.

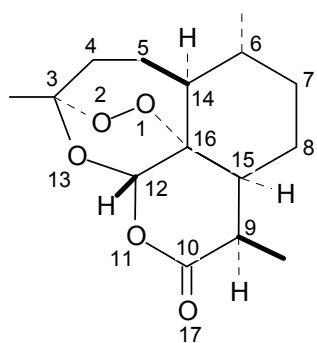
#### PENDAHULUAN

Senyawa (+)-artemisinin telah digunakan sebagai obat antimalaria oleh orang Cina sejak 168 sebelum masehi. Senyawa ini berhasil diisolasi pertama kali pada tahun 1972 dari tanaman Qinghao (*Artemisia annua L.*) oleh ahli Kimia Cina, dan mempunyai gugus jembatan peroksida yang diketahui sebagai penyokong utama aktivitas obat antimalaria [1,2].

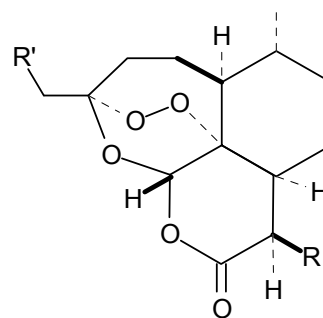
Kebutuhan obat malaria di dunia sangat tinggi, sedangkan jumlah produksi artemisinin yang dihasilkan dari tanaman Qinghao tidak dapat mencukupinya. Keadaan ini mendorong beberapa peneliti untuk membuat obat antimalaria sintesis yang berdasarkan struktur artemisinin (Gambar 1) [3]. Selain melalui eksperimen, dengan metode kimia komputasi, suatu struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru dapat diprediksi. Metode QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), dikenal sebagai salah satu metode desain senyawa baru dalam kimia komputasi, cukup terbukti dengan baik sebagai alat untuk memprediksi struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru berdasarkan struktur dasar yang telah diketahui aktivitasnya dari eksperimen [4]. Metode ini

digunakan dengan baik di dalam memprediksi obat-obat yang telah resisten [5,6].

Mikromekanisme pada interaksi sisi aktif senyawa dengan bio-reseptor menjadi dasar hubungan antara struktur dan aktivitas dalam metode QSAR [4]. Kualitas analisis hubungan antara struktur dan aktivitas sangat ditentukan oleh metode mekanika kuantum yang dipakai di dalam optimisasi struktur. Untuk sistem molekul dengan atom banyak, metode semi empiris sangat cocok untuk diaplikasikan, sedangkan metode mekanika kuantum pada tingkat HF (Hartree-Fock), DFT (Density Functional Theory) atau MP2 (Möller-Plesset) memerlukan waktu perhitungan lebih lama [7]. Pemilihan deskriptor molekul juga menentukan kualitas studi hubungan struktur-aktivitas [4], sebab mikromekanisme interaksi tidak diketahui secara pasti. Struktur elektronis (muatan parsial, momen dipol) merupakan deskriptor yang baik, karena interaksi antar molekul sangat dipengaruhi langsung oleh muatan atom-atom pada ujung aktifnya.



Gambar 1 Struktur (+) - artemisinin



Gambar 2 Artemisinin dengan dua posisi tersubstitusi

Di makalah ini diteliti hubungan antara struktur dan aktivitas melawan antimalaria pada senyawa turunan artemisinin. Metode PM3 dipilih sebagai metode optimisasi, karena terbukti dengan baik untuk optimisasi struktur senyawa karbon. Deskriptor molekul yang digunakan adalah muatan atom dan momen dipol. Hasil yang diharapkan adalah usulan senyawa baru dengan aktivitas melawan antimalaria yang lebih baik dari senyawa-senyawa yang sudah ada.

**METODE PENELITIAN**

**Materi Penelitian**

Data aktivitas senyawa turunan artemisinin melawan *Plasmodium falciparum* yang sensitif terhadap kloroquin tetapi resisten terhadap mefloquin, di daerah Sierra Lone (Tabel 1), digunakan sebagai dasar kajian hubungan struktur dan aktivitas, dan struktur dasar yang dipakai untuk membuat senyawa turunan artemisinin disajikan dalam Gambar 2.

**Prosedur Kerja**

Optimisasi struktur turunan artemisinin (sesuai dengan Tabel 1) dilakukan dengan menggunakan metode mekanika kuantum pada tingkat semiempiris-PM3 dengan konvergensi 0,001 kkal/Å.mol. Semua perhitungan tersebut dilakukan dengan perangkat keras komputer yang mempunyai kemampuan setara dengan Pentium berprosesor P-238, di laboratorium Kimia Komputasi Indonesia-Austria (*Austrian-Indonesian Center for Computational Chemistry*), jurusan Kimia Fakultas MIPA UGM. Fiting untuk memperoleh persamaan terbaik dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$\ln(AR) = \sum_{i=1}^n p_i q_i + r \mu + c$$

dengan n menyatakan jumlah atom, p parameter muatan atom, r parameter momen dipol, q muatan atom,  $\mu$  momen dipol. Model persamaan

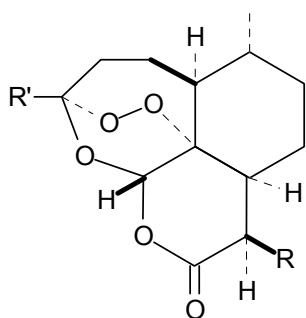
yang dihasilkan diuji dengan menggunakan 5 seri senyawa turunan artemisinin yang disajikan dalam Tabel 2 dengan senyawa dasar yang digunakan sesuai dengan Gambar 3. Dengan menggunakan persamaan terbaik, obat baru dengan struktur dasar sesuai dengan Gambar 3 diusulkan.

**Tabel 1** Aktivitas *in vitro* relatif turunan artemisinin melawan *P. falciparum*

No.	R'	R	Aktivitas Relatif
1	H	CH <sub>3</sub>	1
2	CH <sub>3</sub>	H	0,88
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	21,02
4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	0,20
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	0,53
6	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	H	2,32
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	0,03
8	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	1,14
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	2,20
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1,84
11	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0,28
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0,01
13	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0,43
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0,39
15	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	13,82

**Tabel 2** Aktivitas *in vitro* relatif turunan artemisinin melawan *P. falciparum* yang digunakan sebagai uji model persamaan [3]

No.	R'	R	Aktivitas Relatif
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6,59
17	CH <sub>3</sub>	H	2,37
18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	9,14
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4,73
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	58,26
21	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	1,7
22	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	50,73



**Gambar 3** Struktur dasar artemisinin dengan dua posisi tersubstitusi

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimisasi struktur senyawa dalam Tabel 1 menghasilkan muatan bersih atom dan momen dipol yang ditabulasikan dalam Tabel 3 (terlampir). Muatan bersih atom dan momen dipol tersebut digunakan sebagai parameter dalam pembuatan model persamaan aktivitas. Parameter momen dipol, pada dasarnya dihitung dari muatan bersih atom, sehingga akan mempunyai level yang sama dengan muatan bersih atom di dalam persamaan. Tanda negatif untuk muatan bersih atom menandakan densitas elektron yang tinggi, sedangkan tanda positif menunjukkan bahwa atom tersebut kekurangan elektron. Awan elektron atom C3 ditarik oleh atom oksigen (atom O1 dan O13) yang bersifat lebih elektronegatif, sehingga muatan bersih atom C3 adalah positif. Hal serupa juga terjadi pada atom C10, C12 dan C16 yang ditarik oleh atom oksigen di sekitarnya. Selain atom C3, C10, C12 dan C16, semua atom di dalam struktur dasar senyawa bermuatan negatif. Muatan negatif paling besar dimiliki oleh atom O17, sedangkan paling positif adalah atom C10. Sesuai dengan penelitian terdahulu, gugus yang menyumbang

aktivitas senyawa melawan *P. falciparum* adalah atom O1 dan O2, yang berarti bahwa ikatan peroksida mempunyai peranan penting dalam reaktivitas.

Parameter elektronis struktur dianggap linear terhadap aktivitasnya sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu. Bila semua muatan bersih atom dan momen dipol (Tabel 3) berpengaruh secara linear, maka dengan menggunakan metode regresi berganda akan diperoleh 11 persamaan yang mungkin sesuai dengan Tabel 4 (terlampir). Atom O1 dan O2 yang merupakan gugus penting dalam melawan *Plasmodium falciparum* masuk dalam model persamaan. Dalam mekanisme reaksi sebagai antimalaria atom-atom ini akan berubah menjadi radikal yang bereaksi dengan atom hidrogen tetangga pada posisi atom C4. Secara keseluruhan atom-atom penting seperti O1, O2, C4, O17 masuk dalam model persamaan.

Dari parameter statistik, semua persamaan (dalam Tabel 5) telah mencukupi sebagai model persamaan aktivitas. Nilai tertinggi untuk  $R^2$  dan perbandingan  $F_{hit}/F_{tabel}$  pada model persamaan 4 menunjukkan kecukupan model ini sebagai persamaan yang baik.

Akurasi persamaan ini diuji dengan memasukkan muatan bersih atom senyawa uji yang sesuai dengan Tabel 6. Hasil perhitungan setiap model persamaan disajikan dalam Tabel 7. Prediksi aktivitas terbaik ditunjukkan bukan dari persamaan 4, tetapi dari persamaan 11. Meskipun model persamaan 11 mempunyai kesalahan relatif kecil dibandingkan persamaan lainnya, model persamaan 11 mempunyai nilai aktivitas prediksi yang jauh dari nilai eksperimen. Oleh sebab itu diperlukan model persamaan lain yang secara teoritis akan menghasilkan kesalahan cukup kecil.

**Tabel 5** Analisis statistik untuk model persamaan

Model	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
SError	0,1339	0,2676	0,0442	0,0184	0,4203	0,0871	0,3017	0,3009	0,2891	0,1012	0,0668
$R^2$	0,9992	0,9933	0,9981	1	0,9834	0,9996	0,9935	0,9935	0,996	0,9997	0,9999
Sign F	0,0046	0,0004	0,0094	0,0001	0,0021	0,0001	0,0034	0,0028	0,0159	0,0397	0,0227
$F_{hit}/F_{tabel}$	56,4761	17,2962	25,9226	3689,1886	7,2713	182,6696	12,1068	12,8358	13,1617	79,9126	229,9402

**Tabel 7** Aktivitas senyawa pada tabel 2 hasil perhitungan model persamaan pada tabel 4

Senyawa uji	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$\ln(AR)_{eks}$
16	-1,86	4,04	-2,913	-3,83	8,27	-27,89	-8,07	7,86	4,26	1,13	-1,35	1,89
17	-33,40	6,84	-40,687	-6,70	6,75	-31,78	-11,00	6,27	7,10	-5,83	-2,18	0,87
18	-43,54	7,53	-56,66	-4,80	4,59	-34,41	-9,07	3,96	7,82	-8,45	-2,32	2,21
19	-42,53	7,65	-55,70	-4,94	4,60	-34,31	-9,37	3,97	7,94	-8,84	-2,77	1,56
20	-43,35	7,59	-56,65	-4,93	4,51	-34,32	-9,31	3,87	7,89	-8,81	-2,74	4,07
21	-43,66	6,97	-54,18	-5,22	5,49	-33,57	-9,45	4,91	7,25	-6,33	-1,57	0,53
22	-48,9704	7,6239	-61,5118	-4,6855	4,9112	-33,9819	-9,0167	4,2919	7,9176	-7,2108	-2,0901	3,9265

Tabel 3 Muatan bersih atom dan momen dipol model senyawa turunan artemisinin pada tabel 1 dihitung dengan PM3

Senyawa	O1	O2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O11	C12	O13	C14	C15	C16	O17	MD	ln(AR) <sub>max</sub>
1	-0,1162	-0,1284	0,2029	-0,1443	-0,0933	-0,1029	-0,1029	-0,1029	-0,1014	0,3527	-0,2233	0,1881	-0,2568	-0,0889	-0,0831	0,0281	-0,3229	6,0210	0,0000
2	-0,1167	-0,1242	0,2016	-0,1447	-0,0926	-0,0963	-0,1038	-0,0856	-0,1323	0,3541	-0,2262	0,1988	-0,2622	-0,0884	-0,0812	0,0267	-0,3246	5,9320	-0,1278
3	-0,1161	-0,1238	0,2045	-0,1535	-0,0910	-0,0962	-0,1037	-0,0854	-0,1322	0,3539	-0,2259	0,1983	-0,2629	-0,0885	-0,0814	0,0267	-0,3247	5,8970	3,0465
4	-0,1161	-0,1238	0,2040	-0,1534	-0,0910	-0,0961	-0,1038	-0,0854	-0,1322	0,3538	-0,2259	0,1983	-0,2629	-0,0886	-0,0814	0,0267	-0,3246	5,8900	-1,6094
5	-0,1161	-0,1241	0,2062	-0,1541	-0,0911	-0,0962	-0,1038	-0,0854	-0,1322	0,3538	-0,2259	0,1983	-0,2632	-0,0885	-0,0814	0,0267	-0,3247	5,8620	-0,6349
6	-0,1121	-0,1286	0,2035	-0,1465	-0,0924	-0,0968	-0,1039	-0,0858	-0,1323	0,3536	-0,2268	0,1994	-0,2565	-0,0889	-0,0808	0,0254	-0,3211	7,5020	0,8416
7	-0,1187	-0,1160	0,2026	-0,1511	-0,1038	-0,0963	-0,0987	-0,0885	-0,1225	0,3610	-0,2264	0,1948	-0,2700	-0,0980	-0,0827	0,0236	-0,3378	5,6800	-3,5066
8	-0,1185	-0,1272	0,2035	-0,1508	-0,1030	-0,0967	-0,0988	-0,0884	-0,1226	0,3596	-0,2272	0,1954	-0,2681	-0,0977	-0,0833	0,0242	-0,3369	6,8400	0,1310
9	-0,1185	-0,1242	0,2045	-0,1519	-0,1030	-0,0966	-0,0987	-0,0885	-0,1226	0,3604	-0,2268	0,1962	-0,2686	-0,0966	-0,0829	0,0242	-0,3376	5,8360	0,7885
10	-0,1073	-0,1323	0,1995	-0,1605	-0,1108	-0,0614	-0,1274	-0,1006	-0,0981	0,3489	-0,2160	0,1800	-0,2460	-0,0906	-0,0691	0,0286	-0,3209	5,9720	0,6098
11	-0,1189	-0,1273	0,2005	-0,1529	-0,1023	-0,0962	-0,0967	-0,1120	-0,0989	0,3633	-0,2317	0,1944	-0,2668	-0,1017	-0,0908	0,0220	-0,3299	5,4020	-1,2730
12	-0,1195	-0,1174	0,2003	-0,1526	-0,1024	-0,0960	-0,0966	-0,1120	-0,0971	0,3636	-0,2317	0,1946	-0,2694	-0,1019	-0,0906	0,0222	-0,3305	5,3490	-4,6062
13	-0,1079	-0,1362	0,2030	-0,1596	-0,1102	-0,0644	-0,1242	-0,1015	-0,1048	0,3502	-0,2150	0,1804	-0,2500	-0,0920	-0,0684	0,0277	-0,3202	6,9520	-0,8440
14	-0,1080	-0,1326	0,2042	-0,1601	-0,1100	-0,0643	-0,1242	-0,1015	-0,1047	0,3506	-0,2162	0,1806	-0,2516	-0,0921	-0,0686	0,0281	-0,3212	5,9680	-0,9416
15	-0,1085	-0,1285	0,2007	-0,1482	-0,1042	-0,0651	-0,0970	-0,1116	-0,0968	0,3635	-0,2326	0,1966	-0,2696	-0,1013	-0,0909	0,0203	-0,3288	3,8870	2,6261

Keterangan: AR = Aktivitas Relatif, MD = Momen Dipol

Tabel 4 Model persamaan aktivitas turunan artemisinin terhadap P. falciparum obat

Model	O1	O2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	O11	C12	O13	C14	O17	MD	Konstanta
1	-457,73	-462,75	318,43	201,16	-416,55			1842,13	641,44		1000,46		-801,88	746,11	-1,39	56,45
2	-528,09	-555,42	611,01	406,84	-1662,38	1716,50		2180,25	632,19		437,29	-471,09	-1230,11	1059,86	-1,23	-409,21
3	-416,28	-568,33		118,90								-682,34	-164,84	-311,90	0,26	-480,14
4	88,04	-560,82	593,14	-220,24	-727,33	2010,01		203,06							-2,07	-27,89
5	-609,74	-604,75		620,89	-588,77	808,44		289,18			-729,33	-1271,75		-461,61	-0,44	-188,71
6	-688,55		-135,89	-346,55		1205,48					-218,72	-736,32			-2,14	-378,12
7	394,72	-511,16	330,94	-538,13		1449,05		210,87							-0,96	-417,40
8	-602,74	-602,34		590,17	-563,96	794,95					784,95					-289,33
9	-641,54	-560,02	633,22	424,42	-1705,15	1780,78										-266,26
10	559,53	-266,77	446,54			1446,26	-186,85						-906,01	-628,19		
11	628,66	-210,40	302,71	-220,46		797,21		-21,61	-226,16							

Tabel 6: Muatan bersih atom dan momen dipol model senyawa turunan artemisinin pada tabel 2 dihitung dengan PM3

Senyawa uji	O1	O2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	O11	C12	O13	C14	C15	C16	O17	MD
16	-0,1048	-0,1349	0,2014	-0,1482	-0,1123	-0,0623	-0,1162	-0,1028	-0,1000	0,3461	-0,2144	0,1752	-0,2436	-0,0930	-0,0682	0,0249	-0,3191	5,8590
17	-0,1081	-0,1338	0,2011	-0,1475	-0,1128	-0,0642	-0,1024	-0,1082	-0,1370	0,3526	-0,2160	0,1813	-0,2486	-0,0884	-0,0662	0,0230	-0,3204	5,8020
18	-0,1061	-0,1348	0,2012	-0,1480	-0,1140	-0,0639	-0,1046	-0,1254	-0,0979	0,3467	-0,2160	0,1784	-0,2493	-0,0871	-0,0606	0,0219	-0,3210	5,7110
19	-0,1064	-0,1345	0,2012	-0,1479	-0,1140	-0,0639	-0,1046	-0,1259	-0,0967	0,3465	-0,2160	0,1785	-0,2486	-0,0872	-0,0612	0,0221	-0,3208	5,6960
20	-0,1064	-0,1345	0,2012	-0,1480	-0,1140	-0,0640	-0,1046	-0,1252	-0,0959	0,3466	-0,2149	0,1785	-0,2486	-0,0872	-0,0612	0,0223	-0,3209	5,7000
21	-0,1065	-0,1347	0,2009	-0,1479	-0,1138	-0,0637	-0,106	-0,1163	-0,1168	0,35129	-0,2166	0,1786	-0,246	-0,088	-0,0546	0,0213	-0,3200	5,7240
22	-0,1089	-0,1347	0,2011	-0,1481	-0,11403	-0,0637	-0,106	-0,1246	-0,1083	0,34866	-0,216	0,1782	-0,246	-0,087	-0,0584	0,0217	-0,3210	5,6340

**Tabel 8** Model persamaan yang diperoleh dengan cara *leave one out*

Model	O1	O2	C4	O13	Konstanta	R <sup>2</sup>	F	SignF	Senyawa uji
12		-265,02	199,22		-3,86	0,6938	15,8612	0,0003	1,2,4,5
13		-269,49	175,27		-8,13	0,67446	14,5026	0,0004	2,4,5,6
14		-318,74			-40,67	0,7298	40,5068	0,0000	1,2,13,14
15	344,89		198,10		68,46	0,7858	23,8381	0,0000	6,8,9,10,21
16		-511,21		-129,98	-98,74	0,8215	29,9076	0,0000	2,5,11,13,14

Untuk memperoleh model persamaan dengan akurasi prediksi yang cukup baik, dicoba metode *leave one out*. Muatan bersih atom dan momen dipol dari senyawa 1 – 22 diacak dan diambil 4 atau 5 senyawa untuk dijadikan senyawa uji. Hasil perhitungan menunjukkan ada 5 model persamaan yang memenuhi syarat  $F_{hitung}/F_{tabel}$  lebih besar satu sesuai dengan yang ditunjukkan dalam tabel 8. Dalam model persamaan ini O1, O2 dan C4 ikut dalam persamaan, sehingga model persamaan ini telah menunjukkan arah yang benar.

Uji kesalahan beberapa model persamaan terhadap muatan bersih atom dan momen dipol senyawa uji disajikan dalam tabel 9. Persamaan 12 dan 13 mempunyai nilai deviasi standar relatif rendah dibandingkan lainnya. Jika dituliskan secara lengkap, maka persamaan tersebut mempunyai bentuk :

Model persamaan 12 :

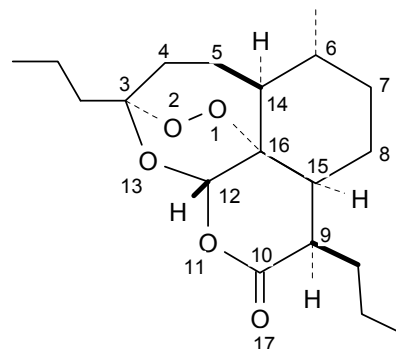
$$\ln(AR) = -265,0178O2 + 199,2190C4 - 3,8582$$

Model persamaan 13 :

$$\ln(AR) = -269,4819O2 + 175,2737C4 - 8,1296$$

Kedua persamaan tersebut mengandung muatan bersih atom O2 dan C4, sehingga kedua atom ini merupakan sisi aktif dari senyawa turunan artemisinin. Apabila dalam sintesis turunan artemisinin kedua atom ini hilang, maka aktivitas dari senyawa turunan artemisinin akan turun. Dari hasil eksperimen juga ditunjukkan bahwa kedua atom ini mempunyai peranan yang penting dalam mekanisme reaksi melawan *P. falciparum* [7].

Dengan menggunakan persamaan 11, 12 dan 13, perhitungan prediksi aktivitas melawan *P. falciparum* untuk senyawa 23 yang sesuai dengan gambar 4 dilakukan dan hasilnya disajikan dalam tabel 10. Angka tertinggi aktivitas relatif ditunjukkan oleh model persamaan 11, sedangkan model persamaan 13 menghasilkan aktivitas relatif prediksi paling kecil. Namun demikian nilai prediksi aktivitas relatif yang diperoleh dari ketiga model persamaan tersebut relatif cukup tinggi, sehingga senyawa gambar 4 dapat dijadikan senyawa antimalaria baru yang dapat diuji aktivitasnya di laboratorium.



**Gambar 4** Struktur baru senyawa turunan artemisinin sebagai obat antimalaria

**Tabel 9** Nilai JKK dan DS dari model persamaan pada tabel 8

Model	JKK	DS
12	3,228813	0,898445
13	1,182858	0,543796
14	119,6447	5,46911
15	24,94678	2,497337
16	31,87718	2,822994

JKK = Jumlah Kesalahan Kuadrat; DS = Deviasi Standar

**Tabel 10** Prediksi aktivitas relatif senyawa turunan artemisinin dengan struktur pada gambar 4

Model Persamaan	ln(AR)	Aktivitas Relatif
11	4,4633	86,7768
12	4,0132	55,3240
13	3,7022	40,5374

Keterangan : AR = Aktivitas Relatif

## KESIMPULAN

Analisis penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan linear antara struktur dan aktivitas melawan *P. falciparum* pada turunan senyawa artemisinin. Tiga model persamaan yang digunakan untuk mendesain senyawa baru adalah

$$\ln(AR) = -628,66O1 - 210,40O2 + 302,71C3 - 220,45C4 + 797,21C6 - 21,61C9 - 226,16O11 - 647,85O17 - 265,26$$

$$\ln(AR) = -265,0178O_2 + 199,2190C_4 - 3,8582$$

$$\ln(AR) = -269,4819O_2 + 175,2737C_4 - 8,1296$$

Pusat aktif senyawa dimiliki oleh oksigen O1 dan atom karbon C4. Struktur senyawa baru yang diusulkan dari penelitian ini dapat dijadikan model senyawa baru untuk obat antimalaria dengan potensi aktivitas melawan *P. falciparum* relatif tinggi.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada UGM melalui MA 5250 yang telah memberikan biaya untuk penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Klayman, D.L., 1985, *Science*, 228, 1049-1055.
2. Luo, X.D. and Shen, C.C., 1987, *Med. Res. Rev.*, 7, 29-52.
3. Avery, M.A., Muraleedharan, K.M., Desai, P.V., Bandyopadhyaya, A.K, Furtado, M.M. and Tekwani, B.L., 2003, *J. Med. Chem.* 46, 4244-4258
4. Kubinyi, H., 1993, *QSAR; Hansch Analysis and Related Approachs*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
5. Polman, S., Kokpol, S.U., Hannongbua, S. and Rode, B.M., 1989, *Anal Sci*, 5, 641.
6. Kokpol, S.U., Hannongbua, S., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, *Anal Sci*, 4, 565.
7. Andrew L.R., 1996, *Molecular Modelling*, Longman, Southampton.
8. Avery, M.A., Mehrotra, S, Johnson, T.L., Bonk, J.D., Vroman, J.A. and Miller, R., 1996, *J. Med. Chem.*, 39, 4149-4155.