

DESAIN SENYAWA TURUNAN KARBAMAT SEBAGAI INSEKTISIDA BARU MENGGUNAKAN METODE IN SILICO

Agus Dwi Ananto
Program Studi Farmasi, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia
agus_da@unram.ac.id

Mudasir
Jurusan Kimia FMIPA UGM Yogyakarta

Ria Armunanto
Jurusan Kimia FMIPA UGM Yogyakarta

Abstract: Linear equation of QSAR model of insecticidal activity of carbamate derivatives based on atomic charge and hydrofobic, electronic and steric descriptors has been investigated. The descriptors were calculated by semiempirical PM3 method and biological activities of the compound were taken from experiment. The relationship between descriptors and their biological activities was analyzed with multilinear regression analysis. The best linier equation resulted from that analysis is :

$$\text{Log } 1/\text{LD } 50 = 12,651 + (2,467 \text{ qC}2) + (2,832 \text{ qC}4) - (14,089 \text{ qC}6) - (0,24 \text{ qO}7) + (0,293 \mu) - (0,08 \text{ SA (grid)}) + (0,041 \text{ V}) + (0,141 \text{ EH}) - (0,303 \text{ log P})$$

$n = 39 ; r = 0,839 ; \text{adjusted } r^2 = 0,612 ; \text{SE} = 0,355 ; \text{Fhit/Ftable} = 3,443$
 $\text{PRESS} = 5,188$

Based on that model, a new carbamate derivative has been designed which show better predicted activity ($\log 1/\text{LD}50 = 9,79$) while the old one ($\log 1/\text{LD}50 = 8,81$). This new carbamate insecticide derivative can be synthesized laboratoriccallly for the next prove.

Key Word: QSAR, insecticides carbamate, PM3.

1. Pendahuluan

Perkembangan kimia komputasi mengalami fase percepatan pada dekade terakhir ini. Salah satu disiplin ilmu yang sangat terbantu dengan perkembangan tersebut adalah ilmu kimia, terutama untuk studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR)[1]. Keuntungan dari metoda ini adalah dimungkinkannya menghitung sifat molekul yang kompleks dan hasil perhitungannya berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen. Penemuan senyawa baru mencakup banyak bidang sesuai dengan kebutuhan manusia. Pada bidang pertanian, saat ini diperlukan senyawa-senyawa yang dapat

berkhasiat sebagai insektisida, fungisida dan herbisida. Salah satu senyawa yang berperan sebagai insektisida adalah karbamat dan turunannya.

Karbamat merupakan insektisida yang berkembang setelah organofosfat. Insektisida ini biasanya mempunyai daya toksisitas yang lebih rendah terhadap mamalia jika dibandingkan dengan organofosfat, tetapi sangat efektif untuk membunuh insekta. Pestisida golongan karbamat ini menyebabkan karbamilasi dari enzim asetil kholinesterase jaringan dan menimbulkan akumulasi asetil kholin pada sambungan kholinergik neuroefektor dan pada sambungan acetal muscle myoneural dan dalam autonomic ganglion, racun atau insektisida jenis ini juga mengganggu system saraf pusat [2].

Senyawa karbamat mempunyai mekanisme toksisitas yang sama dengan senyawa organofosfat. Pada senyawa karbamat, enzim achE akan dihambat dan akan mengalami karbamilasi. Pada saat enzim dihambat, jumlah acetylcholine meningkat dan berikatan dengan reseptor muskarinik dan nikotinik pada system saraf pusat dan perifer. Hal tersebut menyebabkan timbulnya gejala keracunan yang berpengaruh pada seluruh bagian tubuh [3].

Senyawa insektisida karbamat perlu terus dikembangkan karena pada dasarnya serangga yang tidak langsung mati dan dapat bertahan hidup pada saat terkena insektisida karbamat akan menjadi resisten terhadap insektisida karbamat yang ada, sehingga meskipun insektisida karbamat diberikan terus menerus, serangga atau gulma tersebut tidak akan mati. Oleh karena itu, penelitian mengenai insektisida harus terus dilanjutkan untuk mencari senyawa insektisida baru yang dapat membasmi serangga atau gulma yang resisten terhadap insektisida sebelumnya.

Dalam pengembangan senyawa baru, struktur suatu senyawa, reseptor dan interaksi antara keduanya dianalisis sedemikian rupa sehingga diperoleh cara terbaik untuk mengoptimalkan aktivitas atau memberikan indikasi molekul mana yang paling menarik untuk disintesis. Aktivitas biologis suatu senyawa yang dapat berupa dosis mematikan (LD_{50}), dosis efektif (ED_{50}) atau konsentrasi penghambatan (IC_{50}) yang diperoleh dari eksperimental dikorelasikan dengan parameter-parameter fisikokimia yang didapatkan dari perhitungan Kimia Kuantum [4].

Pada penelitian ini akan dilakukan analisis HKSA pada senyawa turunan karbamat dengan menggunakan deskriptor hidrofobik, elektronik dan sterik yang diperoleh secara teoritik. Perhitungan sifat fisikokimia seri senyawa turunan karbamat dilakukan dengan metoda semiempirik PM3 (*Parameterized Model 3*). Metode semiempirik PM3 dipilih karena cocok untuk sejumlah besar molekul organik dan juga metode semiempirik PM3 ini dipilih karena terbukti dapat mengoptimasi dengan baik struktur senyawa karbon[5]. Analisis HKSA pada penelitian ini didasarkan pada perhitungan beberapa deskriptor elektronik yang diperoleh dari perhitungan orbital molekul yakni metoda semiempirik PM3 dan sifat molekular.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini dikerjakan dengan menggunakan perangkat komputer dengan spesifikasi prosesor Pentium 4, 3GHz, RAM 512 MB, Harddisk 60 GB. Sedangkan perangkat lunak (software) yang digunakan yaitu Hyperchem 7.0 for Windows untuk melakukan pemodelan molekul senyawa, dan perangkat lunak SPSS 13.0 for Windows untuk analisis persamaan HKSA. Data yang digunakan adalah data aktivitas pestisida turunan karbamat beserta data aktivitasnya secara eksperimen yang diperoleh dari literatur [6].

Optimasi Geometri

Dalam penelitian dengan analisis HKSA metode Hansch, setiap senyawa dibuat model struktur dua dimensinya menggunakan paket program Hyperchem. Kemudian model tersebut dilengkapi dengan atom hidrogen pada setiap atom untuk melengkapi struktur sebenarnya dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi. Proses selanjutnya adalah melakukan optimasi geometri struktur berupa minimasi energi molekul guna memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan metode semiempirik PM3 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Å.mol. Metode optimasi dilakukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiero. Setelah diperoleh struktur terstabil, data mulai disimpan dengan melakukan Start log, kemudian dilakukan perhitungan single point, dan dilakukan Stop log untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan. Output data selanjutnya dapat dilihat pada

file rekaman (file.log) [7]. Seri senyawa karbamat tersubstitusi yang mempunyai aktivitas sebagai insektisida hasil eksperimen diperoleh dari literatur.

Desain Senyawa Insektisida Baru

Desain senyawa baru dilakukan dengan memodifikasi jenis dan posisi substituen. Posisi substituen difokuskan pada daerah pusat aktif. Daerah pusat aktif dipilih dengan alasan karena mempunyai atom-atom yang bertanggung jawab secara dominan terhadap aktivitas insektisida dari senyawa turunan karbamat. Tahap berikutnya yaitu melakukan perhitungan dengan menggunakan metode semiempirik PM3 sesuai dengan metode yang digunakan pada penentuan senyawa HKSA terhadap semua senyawa baru tersebut.

Aktivitas insektisida teoritik $\log 1/LD50$ dari senyawa hasil dihitung dengan menggunakan persamaan HKSA yang telah diperoleh. Senyawa dengan nilai $\log 1/LD50$ yang besar menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas insektisida yang tinggi dan senyawa tersebut dapat diusulkan untuk dilakukan sintesis.

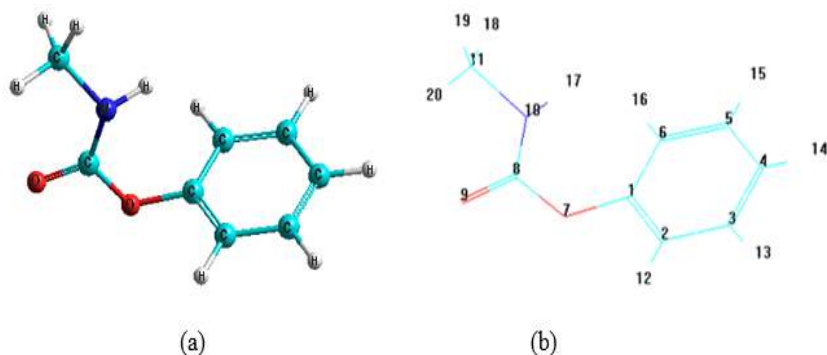
3. Hasil dan Pembahasan

Hasil Optimasi Geometri

Hasil optimasi geometri dari senyawa induk karbamat dapat dilihat pada Gambar 1. Atom C digambarkan dengan bola pejal warna biru muda, atom O dengan warna merah, atom N dengan warna biru tua dan atom H dengan warna putih.

Berdasarkan gambar 1 dan tabel 1 terlihat bahwa atom O, N dan beberapa atom C bermuatan negatif. Hal ini disebabkan karena atom-atom tersebut lebih elektronegatif jika dibandingkan dengan atom-atom lain disekitarnya pada senyawa tersebut.

Pada gugus benzena atom C1 yang terletak dekat dengan atom O7 mempunyai muatan atom positif hal ini disebabkan karena pengaruh elektronegativitas dari atom O7, sedangkan atom C2, C3, C4, C5 dan C6 yang letaknya jauh dari atom O7 tidak mendapat pengaruh elektronegativitas dari atom O7 sehingga mempunyai muatan atom negatif.



Gambar 1 Hasil optimasi senyawa induk karbamat menggunakan metode PM3 dengan model (a) *balls and cylinders* dan (b) *sticks* dan simbol urutan penomoran atom.

Pada atom C8 berhargapositif, hal ini terjadi sebagai akibat adanya pengaruh keelektronegativan dari atom O7, O9 dan N10 yang berharga negatif.

Tabel 1 Muatan atom senyawa induk karbamat (fenil metilkarbamat) setelah dioptimasi menggunakan metode PM3

No	Jenis Atom	Muatan Atom
1	C1	0,03
2	C2	-0,10
3	C3	-0,09
4	C4	-0,10
5	C5	-0,09
6	C6	-0,13
7	O7	-0,17
8	C8	0,32
9	O9	-0,36
10	N10	-0,02

Analisis HKSA untuk Senyawa Turunan Karbamat

Tahapan yang dilakukan sebelum analisis HKSA yaitu data senyawa turunan karbamat yang telah diketahui aktivitas insektisidanya dibagi menjadi dua, yaitu senyawa fitting dan senyawa uji. Senyawa fitting terdiri dari 39 senyawa untuk membuat model persamaan HKSA. Sedangkan senyawa uji terdiri

dari 7 senyawa untuk menguji validasi model persamaan HKSA yang diperoleh.

Parameter-parameter yang digunakan sebagai variabel bebas dalam analisis HKSA pada penelitian ini adalah parameter elektronik yang terdiri dari muatan bersih atom (q), momen dwi kutub (μ), energi hidrasi (EH), polarisabilitas molekular (α), energi total (ET), energi ikatan (E_b), energi atom terisolasi (E_{at}), energi elektronik (E_e) dan interaksi inti-inti (E_{int}), sedangkan parameter sterik terdiri dari luas permukaan (SA), volume (V), refraktivitas molar (RM), massa molekular (MW) dan panas pembentukan (ΔH_f) adapun parameter hidrofobik terdiri dari $\log P$. Muatan bersih atom yang digunakan adalah muatan bersih atom dari senyawa induk karbamat, yaitu atom C1, C2, C3, C4, C5, C6, O7, C8, O9 dan N10. Variabel terikat yang digunakan adalah $\log 1/LD_{50}$.

Analisis HKSA dengan Metode Analisis Regresi Multilinear

Pemilihan model persamaan HKSA terbaik tersebut dilakukan dengan memperhitungkan parameter-parameter statistik seperti harga PRESS (Predicted Residual Sum of Square), r^2 (koefisien korelasi), adjusted r^2 , SD (Standar Deviasi), dan F_{hit}/F_{tab} . Apabila dilihat dari harga r saja, maka semua model persamaan HKSA mempunyai harga r di atas 0,8 sehingga semua model tersebut memenuhi syarat sebagai model yang baik. Begitu pula untuk parameter F_{hit}/F_{tab} , semua model di atas mempunyai harga F_{hit}/F_{tab} lebih dari satu sehingga memenuhi syarat sebagai model yang baik. Kemudian jika dilihat dari harga PRESS yang kecil, maka bisa dipilih tiga kandidat model persamaan HKSA yang terbaik yaitu model persamaan no 4, no 10 dan model persamaan no 12. Model persamaan hasil analisis regresi multilinear disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Model persamaan HKSA hasil analisis regresi multilinear dengan parameter elektronik, sterik dan hidrofobik

Model	Variabel	R	r ²	Adjusted r ²	SD	F _{hitung}	F _{tabel}	F _{hit/F_{tab}}	PRESS
1	qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qO7, qO9, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, α, MW, E _{st} , E _{st} , ΔH _f , Gr	0,944	0,891	0,723	0,230	5,317	2,297	2,315	99,758
2	qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qO7, qO9, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, α, MW, E _{st} , E _{st} , ΔH _f	0,944	0,891	0,740	0,290	5,927	2,254	2,630	33,916
3	qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qO7, qO9, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, α, MW, E _{st} , E _{st} , ΔH _f	0,944	0,891	0,756	0,282	6,592	2,219	2,971	84,059
4	qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qO7, qO9, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, α, MW, E _{st} , ΔH _f	0,942	0,888	0,764	0,277	7,142	2,191	3,260	7,108
5	qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qO7, qO9, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,941	0,886	0,772	0,272	7,782	2,168	3,589	219,037
6	qC1, qC2, qC4, qC5, qC6, qO7, qO9, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,940	0,883	0,778	0,268	8,416	2,151	3,912	60,165
7	qC1, qC2, qC4, qC5, qC6, qO7, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,937	0,877	0,778	0,268	8,820	2,139	4,124	124,582
8	qC1, qC2, qC4, qC5, qC6, qO7, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,936	0,875	0,785	0,264	9,651	2,131	4,528	25,010
9	qC1, qC2, qC4, qC5, qC6, qO7, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,932	0,868	0,782	0,266	10,094	2,128	4,743	21,404
10	qC2, qC4, qC6, qO7, qN10, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,923	0,852	0,766	0,275	9,892	2,130	4,645	13,078
11	qC2, qC4, qC6, qO7, μ, SA, V, E _H , Log P, RM, MW, E _{st} , ΔH _f	0,916	0,840	0,757	0,281	10,093	2,136	4,724	32,271
12	qC2, qC4, qC6, qO7, μ, SA, V, E _H , Log P,	0,839	0,704	0,612	0,355	7,654	2,223	3,443	5,188

Dari model-model persamaan HKSA sesuai dengan Tabel 2, dapat dipilih dua kandidat model persamaan HKSA terbaik. Apabila dilihat dari harga r², maka semua model persamaan HKSA mempunyai harga r² di atas 0,8 sehingga semua model persamaan HKSA tersebut memenuhi syarat sebagai model persamaan HKSA yang baik. Begitu pula untuk parameter F_{hit}/F_{tab}, semua model persamaan HKSA di atas mempunyai harga F_{hit}/F_{tab} lebih dari satu sehingga memenuhi syarat sebagai model persamaan HKSA yang baik. Kemudian jika dilihat dari harga PRESS yang kecil, maka bisa dipilih dua kandidat model persamaan HKSA yang terbaik yaitu model persamaan no 4, 10 dan no 12

Untuk memilih model persamaan HKSA terbaik dari ketiga kemungkinan persamaan terbaik tersebut, maka dilakukan uji validasi dengan menggunakan tujuh senyawa uji yang telah ditentukan sebelumnya. Uji validitas sebut dilakukan dengan memprediksi aktivitas insektisida danya seperti yang disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3 Data perbandingan aktivitas insektisida eksperimen dan prediksi

Senyawa uji	Log 1/ LD ₅₀ eks- perimen	Log 1/LD ₅₀ prediksi		
		Model 4	Model 10	Model 12
Senyawa 14	7,43	7,02	7,11	7,37
Senyawa 21	7,99	7,63	7,61	8,11
Senyawa 23	7,86	7,63	7,53	7,66
Senyawa 28	8,03	7,57	7,67	7,83
Senyawa 32	8,07	7,73	7,79	8,00
Senyawa 37	8,02	7,64	7,70	7,73
Senyawa 46	8,52	8,36	8,41	8,34

Hubungan perbandingan antara log 1/LD₅₀ eksperimen dengan log 1/LD₅₀ prediksi akan menghasilkan nilai slope yang bisa dijadikan bahan pertimbangan dalam penentuan model persamaan terbaik. Jika log 1/LD₅₀ prediksi mendekati 1/LD₅₀ eksperimen, maka harga slope pada kurva akan semakin mendekati satu. Oleh sebab itu untuk menentukan model persamaan HKSA yang terbaik adalah mencari harga slope yang paling mendekati satu. Dari hasil perbandingan antara prediksi dengan eksperimen terlihat bahwa slope yang paling mendekati satu adalah model 12. Dimana pada kurva hubungan antara log 1/LD₅₀ eksperimen dengan log 1/LD₅₀ prediksi untuk model 4 memiliki nilai slope sebesar 1.181, untuk model 10 memiliki nilai slope sebesar 1.176, dan untuk model 12 memiliki nilai slope sebesar 0,909. Dengan demikian meskipun perbedaan atau selisih nilai slope yang begitu kecil tetapi karena model 12 melibatkan jumlah deskriptor yang lebih sedikit dan oleh karenanya model lebih sederhana, maka peneliti dapat menyimpulkan bahwa model persamaan HKSA terbaik adalah model 12 dengan nilai slope sebesar 0,909. Model persamaan HKSA untuk model 12 secara lengkap ditulis sebagai berikut :

$$\text{Log } 1/\text{LD}_{50} = 12,651 + (2,467 \text{ qC2}) + (2,832 \text{ qC4}) - (14,089 \text{ qC6}) - (0,24 \text{ qO7}) + (0,293 \mu) - (0,08 \text{ SA (grid)}) + (0,041 \text{ V}) + (0,141 \text{ E}_H) - (0,303 \log P)$$

$$n = 39 ; r = 0,839 ; \text{adjusted } r^2 = 0,612 ; SE = 0,355 ; F_{\text{hit}}/F_{\text{table}} =$$

$$3,443 \text{ PRESS} = 5,188$$

Desain Senyawa Baru

Model 12 sebagai model terpilih digunakan sebagai penuntun dalam mendesain dan memprediksi aktivitas insektisida senyawa baru turunan karbamat. Dalam mendesain senyawa baru pemilihan struktur senyawa induk didasarkan pada senyawa turunan karbamat yang mempunyai aktivitas insektisida yang paling baik.

Senyawa baru yang telah didesain tersebut, kemudian dilakukan optimasi geometri menggunakan metode semiempirik PM3, dan dihitung deskriptor-deskriptor senyawa tersebut sebagaimana deskriptor yang digunakan pada model persamaan HKSA terbaik yang diperoleh pada tahap penelitian sebelumnya. Deskriptor-deskriptor senyawa baru hasil desain yang telah diperoleh dari perhitungan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam model persamaan HKSA terbaik untuk menghitung aktivitas insektisidanya secara teoritis. Pada penelitian ini, aktivitas insektisida senyawa ditunjukkan oleh harga $\log 1/LD_{50}$, semakin besar harga $\log 1/LD_{50}$ semakin efektif senyawa tersebut sebagai insektisida. Macam-macam substituen senyawa baru turunan karbamat yang telah berhasil didesain beserta harga $\log 1/LD_{50}$ yang telah dihitung menggunakan model persamaan HKSA terbaik disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4 Macam-macam substituen pada desain senyawa baru dan harga $\log 1/LD_{50}$ prediksinya yang dihitung dengan model 12

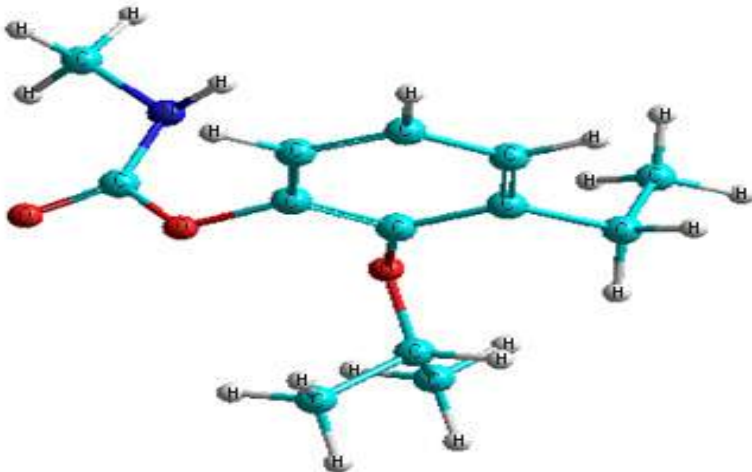
Senyawa	Nama	Log $1/LD_{50}$
47	2-propoksifenil metilkarbamat	7,68
48	2-isobutoksifenil metilkarbamat	7,96
49	2-butoksifenil metilkarbamat	8,09
50	5-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat	8,01
51	3-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat	9,79
52	5-etil-2-propoksifenil metilkarbamat	7,77
53	3-etil-2-propoksifenil metilkarbamat	8,61
54	5-butil-2-propoksifenil metilkarbamat	7,34
55	5-etil-2-isobutoksifenil metilkarbamat	7,75
56	3-etil-2-isobutoksifenil metilkarbamat	8,60
57	5-butil-2-isobutoksifenil metilkarbamat	7,22
58	2-butoksi-5-etilfenil metilkarbamat	7,30
59	2-butoksi-3-etilfenil metilkarbamat	8,69
60	5-sek-butil-2-butoksifenil metilkarbamat	7,25
61	5-sek-butil-2-isobutoksifenil metilkarbamat	7,84
62	5-sek-butil-2-propoksifenil metilkarbamat	7,57
63	2-isopropoksi-4-metilfenil metilkarbamat	8,05
64	2-isopropoksi-3-metilfenil metilkarbamat	9,09
65	2-isobutoksi-4-metilfenil metilkarbamat	9,37
66	2-isobutoksi-5-metilfenil metilkarbamat	8,18
67	2-isopropoksi-3-propilfenil metilkarbamat	9,20
69	2-isopropoksi-4-propilfenil metilkarbamat	7,87
69	3-sek-butil-2-isopropoksifenil metilkarbamat	9,07
70	4-sek-butil-2-isopropoksifenil metilkarbamat	8,27
71	4-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat	7,83
72	4-isopropoksifenil metilkarbamat	7,39

Dalam mendesain senyawa baru, telah dipilih substituen pada atom C no 2. Hal ini dilakukan karena berdasarkan fakta dari senyawa yang telah dilakukan sintesis sebelumnya oleh Naik *et al* (2009) harga aktivitas insektisida terbaik ditemukan pada senyawa yang mempunyai substituen dengan posisi atom C no 2.

Senyawa-senyawa insektisida baru yang telah dirancang secara teoritis mempunyai harga aktivitas insektisida yang relatif baik dengan harga aktivitas insektisida berkisar antara 7,22 hingga 9,79. Semakin besar harga $\log 1/LD_{50}$ pada suatu senyawa, atau semakin kecil harga LD_{50} , maka akan semakin toksik senyawa tersebut. Suatu senyawa yang memiliki harga toksisitas yang lebih tinggi mempunyai aktivitas insektisida yang lebih baik. Dari beberapa senyawa baru yang telah didesain tersebut dapat dipilih senyawa dengan nilai $\log 1/LD_{50}$ yang lebih besar dari harga $\log 1/LD_{50}$ senyawa yang telah disintesis. Senyawa tersebut adalah senyawa nomor 51 (3-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat), 64 (2-isopropoksi-3-metilfenil metilkarbamat), 65 (2-isobutoksi-4-metilfenil metilkarbamat), 67 (2-isopropoksi-3-propilfenil metilkarbamat), dan 69 (3-sek-butil-2-isopropoksifenil metilkarbamat). Dari beberapa senyawa tersebut, peneliti memilih senyawa nomor 51 yaitu senyawa 3-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat dengan nilai $\log 1/LD_{50}$ sebesar 9.79 sebagai senyawa usulan. Ada beberapa faktor pemilihan senyawa usulan untuk dilakukan analisis selain dengan memperhatikan nilai $\log 1/LD_{50}$ yang nilainya besar, faktor-faktor tersebut yaitu faktor sterik dan faktor ketersediaan reagen jika senyawa tersebut nantinya dilakukan sintesis di laboratorium.

Bila mengacu pada hasil dari eksperimen yang telah dilakukan oleh Naik *et al* (2009), senyawa dengan gugus penarik maupun pendonor elektron mempunyai nilai $\log 1/LD_{50}$ yang tidak jauh berbeda, sehingga peneliti mengasumsikan bahwa aktivitas insektisida pada senyawa turunan karbamat tidak dipengaruhi oleh gugus penarik atau pendonor elektron. Dari penelitian sebelumnya juga dapat dilihat bahwa tidak ada pengaruh efek resonansi terhadap senyawa turunan karbamat. Tidak adanya efek resonansi ini diperlihatkan pada harga $\log 1/LD_{50}$ dari senyawa yang mempunyai substituen pada posisi meta tidak berbeda jauh dengan harga $\log 1/LD_{50}$ senyawa yang mempunyai substituen

pada posisi para. Sehingga dengan melihat alasan-alasan tersebut, maka peneliti memfokuskan pencarian senyawa baru dengan mevariasikan substituen pada posisi ortho dan para. Senyawa prediksi dengan substituen 2-O-i-Pr-3-Et mempunyai aktivitas insektisida yang lebih baik daripada senyawa dengan substituan yang lain karena disebabkan oleh faktor luas permukaan. Senyawa turunan karbamat dengan luas permukaan berbeda akan mempunyai kemampuan yang berbeda untuk berinteraksi dengan enzim asetilkolin esterase, sehingga aktivitas insektisidanya juga berbeda pula. Gambar 6 menunjukkan struktur / konformasi (tiga dimensi) senyawa baru dengan aktivitas insektisida yang lebih baik.



Gambar 6 Senyawa baru turunan karbamat (3-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat) bentuk tiga dimensi hasil perancangan yang mempunyai harga aktivitas insektisida teoritis terbaik.

4. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan pada penelitian ini, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa penurunan model persamaan HKSA dengan menggunakan analisis regresi multilinear dengan menghubungkan deskriptor hidrofobik, elektronik dan sterik dari senyawa turunan karbamat dengan aktivitas insektisidanya menghasilkan model persamaan HKSA terbaik sebagai berikut :

$$\text{Log } 1/\text{LD50} = 12,651 + (2,467 \text{ qC2}) + (2,832 \text{ qC4}) - (14,089$$

$$qC6) - (0,24 qO7) + (0,293 \mu) - (0,08 SA (grid)) + (0,041 V) + \\ (0,141 EH) - (0,303 \log P) \\ n = 39 ; r = 0,839 ; \text{adjusted } r^2 = 0,612 ; SE = 0,355 ; F_{hit}/F_{table} \\ = 3,443 \text{ PRESS}=5,18$$

Berdasarkan model persamaan HKSA terbaik tersebut diperoleh senyawa baru turunan karbamat yang mempunyai aktivitas insektisida prediksi lebih baik dari senyawa insektisida karbamat yang sudah ada, yaitu 3-etil-2-isopropoksifenil metilkarbamat dengan $\log 1/LD50$ prediksi sebesar 9,79.

Daftar Pustaka

- Istyastono EP dkk, 2003, Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Curcumin and Its Derivatives as GST Inhibitors Based on Computational Chemistry Calculation, *Indonesian Journal of Chemistry*, 2003, 3 (3), 179-186
- Sudarmo, S., 2007, *Pestisida*, Kanisius, Yogyakarta
- Hassall, K., A., 1990, *The Biochemistry and Uses of Pesticide*, Macmillan Press Ltd., Hongkong
- Tahir, I, 2000, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik-Aktivitas Senyawa Turunan N,N-dimetil-2Bromo Fenil Etil Amina Menggunakan metode Validasi Silang, *Tesis S2 Pasca Sarjana*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Armunanto R., 2004, Relation Of Electronic Structures With Their Antimalarial Activities On Artemisinin Derivatives, *Indo. J. Chem.*, Gadjah Mada University, Yogyakarta
- Naik, P. K., Sindhura, Singh, T. and Singh H., 2009, Quantitative Structure – Activity Relationship (QSAR) for Insecticides : Development of Predictive in Vivo Insecticide Activity Models, *Sar. Qsar. Environ. Res.*, Vol 20, No 5-6, hal 551-566
- Tahir, I, 2000, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik-Aktivitas Senyawa Turunan N,N-dimetil-2Bromo Fenil Etil Amina Menggunakan metode Validasi Silang, *Tesis S2 Pasca Sarjana*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta