

KAJIAN STRUKTUR SENYAWA TURUNAN ASAM NAFTIL PROPIONAT SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIRADANG BUKAN STEROID

Indah Purnama Sary*

ABSTRACT: *Anti-inflammatory activities of naphthyl propionic acid and its derivatives had been studied by molecular mechanics using ChemOffice® 2004 software. Results showed that anti-inflammatory activity of these compounds seem to be determined by a presence of sinister stereochemical configuration of the asymmetric centre of carbon 2 of substituted propionic acid, a presence of an acidic functional group at the carbon 2' of naphthyl ring, a presence of a heteroatomic substituent having negative inductive effect at the carbon 6' of naphthyl ring, and interatomic distance between heteroatom-bound H atom and naphthyl ring of $3.128 \pm 0.575 \text{ \AA}$ with the optimum distance of 3.264 \AA for naproxen.*

Key words: *study on structure, naphthyl propionic acid*

PENDAHULUAN

Pengkajian struktur senyawa turunan asam naftil propionat sebagai kandidat obat antiradang bukan steroid didasarkan pada penelitian ahli kimia di Institut Kimia Organik di Polo Alto, California pada tahun 1969 (Harrison, *et al.*, 1970). Mereka mensintesis senyawa turunan asam naftil propionat dan menguji secara *in vivo* aktivitas antiradangnya. Dari penelitian tersebut diketahui bahwa senyawa asam (*S*)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat dan (*S*)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propanal memiliki aktivitas antiradang yang paling baik.

Sekarang senyawa asam (*S*)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat dikenal sebagai obat antiradang bukan steroid dengan nama generik naproksen, yang secara luas digunakan untuk mengobati penyakit yang

melibatkan proses peradangan seperti arthritis, rematik, gout, dsb. Penggunaan obat golongan ini lebih disukai karena efek samping yang relatif lebih ringan daripada obat antiradang golongan steroid.

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan parameter hubungan struktur-aktivitas (sifat kimia fisika) dari turunan senyawa asam naftil propionat, yaitu muatan parsial dan jarak interatom. Selanjutnya, dilakukan penumpangtindihan (*overlay*) senyawa turunan asam naftil propionat terhadap naproksen untuk mempertegas pentingnya keberadaan gugus fungsi yang bersifat asam beserta konfigurasi.

Dengan kajian struktur beberapa kandidat senyawa obat antiradang bukan steroid turunan asam naftil propionat menggunakan metode komputasi mekanika

*Dosen Fakultas Farmasi UNEJ

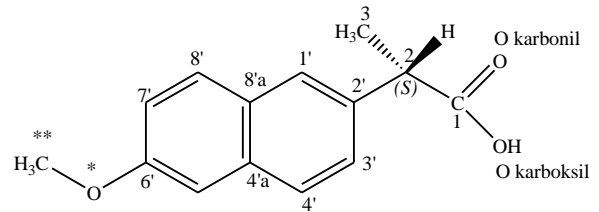
molekular dengan bantuan perangkat lunak ChemOffice® 2004, diharapkan dapat memberikan pemahaman lebih baik tentang hubungan struktur molekul turunan asam naftil propionat dengan aktivitas biologinya.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Kajian struktur pada penelitian ini dilakukan terhadap senyawa-senyawa hasil sintesis turunan asam naftil propionat (Gambar 1). Untuk memudahkan pengerjaan dan

penulisan, senyawa yang dikaji diberi nama singkatan. Nama-nama senyawa yang dikaji dan singkatan, selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

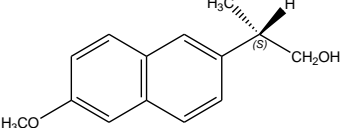
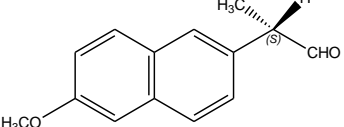


Gambar 1 Struktur dua dimensi asam 2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat

Tabel 1 Singkatan, aktivitas antiradang, struktur dua dimensi serta nama senyawa turunan asam naftil propionat

| No. | Nama Singkatan | Aktivitas Antiradang | Struktur Dua Dimensi | Nama Senyawa |
|-----|----------------|----------------------|----------------------|---|
| 1 | A1 | 1 | | Asam 2-(2'-naftil) propionat |
| 2 | A2 | 4 | | Asam 2-(6'-metil-naftil) propionat |
| 3 | A3c | 4 | | Asam 2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat (rasemat) |
| 4 | A3R | 0,4 | | Asam (S)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat |
| 5 | A3S | 11 | | Asam (R)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat |

| | | | | |
|----|----|-----|--|--|
| 6 | A4 | 3 | | Asam 2-(6'-difluorometoksi-2'-naftil) propionat |
| 7 | A5 | 4 | | Asam 2-(6'-metil-2'-naftil) propionat |
| 8 | A6 | 2 | | Asam 2-(6'-kloro-2'-naftil) propionat |
| 9 | A7 | 0,3 | | Asam 2-(6'-etil-2'-naftil) propionat |
| 10 | B1 | 0,5 | | Asam 2-(6'-metil-2'-naftil) asetat |
| 11 | B2 | 3 | | Asam 2-(6'-metoksi-2'-naftil) asetat |
| 12 | B3 | 1 | | Asam 2-(6'-metil-2'-naftil) asetat |
| 13 | B4 | 1 | | Asam 2-(6'-kloro-2'-naftil) asetat |
| 14 | B5 | 1,3 | | Asam 2-(6'-isopropil-2'-naftil) asetat |
| 15 | B6 | 0,8 | | Asam 2-(6'-etil-2'-naftil) asetat |
| 16 | B7 | 0,6 | | Asam 2-(2'-naftil) asetat |
| 17 | C1 | 11 | | Asam (<i>S</i>)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat |
| 18 | C2 | 10 | | (<i>S</i>)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) natriumpropionat |

| | | | | |
|----|----|----|---|--|
| 19 | C3 | 12 |  | (S)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propanol |
| 20 | C4 | 4 |  | (S)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propanaldehid |

Alat Penelitian

Personal komputer multimedia dengan *processor* (AMD Athlon(tm) XP 1800+ 1,53 GHz), memori (256 MB DDR), *VGA card* (NVIDIA GeForce2 MX/MX 400), *harddisk* (Seagate Barracuda 40 GB), *drive* CD-ROM (Asus), sistem operasi Microsoft® Windows® XP Professional, perangkat lunak ChemOffice® 2004.

Cara Kerja

- 1) Pembuatan Gambar Struktur dengan Perangkat Lunak ChemDraw® Ultra 8.0
Pada awal percobaan, terlebih dahulu dibuat struktur dua dimensi masing-masing senyawa yang dikaji dengan menggunakan perangkat lunak ChemDraw® Ultra 8.0.
- 2) Optimasi Geometri (*Minimize Energy*) dengan Perangkat Lunak Chem3D® Ultra 8.0
Optimasi geometri (*minimize energy*) terlebih dahulu dilakukan dengan metode mekanika molekular yang terdapat pada perangkat lunak Chem3D® Ultra 8.0 sebelum dilakukan perhitungan parameter hubungan struktur-aktivitas.

3) Perhitungan Parameter Hubungan Struktur-Aktivitas

Perhitungan parameter hubungan struktur-aktivitas yaitu muatan parsial dan jarak interatom dilakukan dengan perangkat lunak Chem3D® Ultra 8.0. Model muatan parsial dapat dilihat pada Gambar 2, sedangkan data muatan parsial dapat dilihat pada Tabel 2, dan data jarak interatom dapat dilihat pada Tabel 3.

4) Penumpangtindihan Molekul

Penumpangtindihan senyawa turunan asam naftil propionat dilakukan terhadap naproksen. Gambar penumpangtindihan molekul dan jarak yang dihasilkan dapat dilihat pada Tabel 4, 5, 6, dan 7.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi Geometri (*Minimize Energy*)

Kajian struktur yang dilakukan dengan menggunakan metode mekanika molekular ini diawali dengan optimasi geometri struktur tiga dimensi (*minimize energy*). Hal ini bertujuan untuk mendapatkan orientasi atom-atom dalam ruang tiga dimensi yang

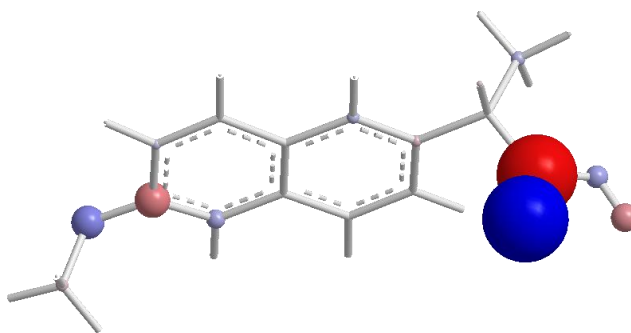
paling optimal dengan energi sterik yang paling minimum. Model dengan geometri yang optimal memberikan prediksi bentuk molekul yang paling mendekati keadaan sebenarnya. Optimasi geometri juga dapat memodelkan orientasi arah gugus fungsi atau rantai samping dari struktur inti sehingga dapat didefinisikan posisi *cis*-atau *trans*-nya. Hal ini berguna jika posisi *cis*-atau *trans*- rantai samping menentukan aktivitas molekul.

Perhitungan Parameter Hubungan

Struktur-Aktivitas

Pada perhitungan parameter nilai muatan parsial diperoleh bahwa substituen posisi 6' senyawa turunan asam naftil propionat dan asam naftil asetat harus berupa heteroatom yang memiliki sifat induktif negatif untuk mendapatkan aktivitas anti radang yang

lebih tinggi dibanding fenilbutazon dan aspirin. Model tiga dimensi molekul dengan muatan parsial ditunjukkan pada Gambar 2, sedangkan data muatan parsial atom-atom esensial disajikan pada Tabel 2. Pada turunan asam naftil propionat A3C, A3S, A4, dan B2, substituen posisi 6' memiliki atom O yang bersifat elektronegatif, hal ini mendukung peningkatan aktivitas antiradang. Akan tetapi, hal ini tidak berlaku pada A7 yang memiliki substituen C_2H_5O . Meskipun memiliki atom O yang elektronegatif, aktivitas antirangnya melemah. Hal ini menunjukkan parameter lain yang harus diperhatikan selain adanya substituen heteroatom yang bersifat induktif negatif, yaitu parameter jarak interatom.



Gambar 2. Model tiga dimensi molekul dengan muatan parsial

Keterangan : Muatan parsial negatif ditunjukkan dengan semakin tinggi intensitas warna biru, sedangkan muatan parsial positif ditunjukkan dengan warna merah. Semakin besar ukuran bola menunjukkan semakin besar pula nilai muatan parsial, baik positif maupun negatif.

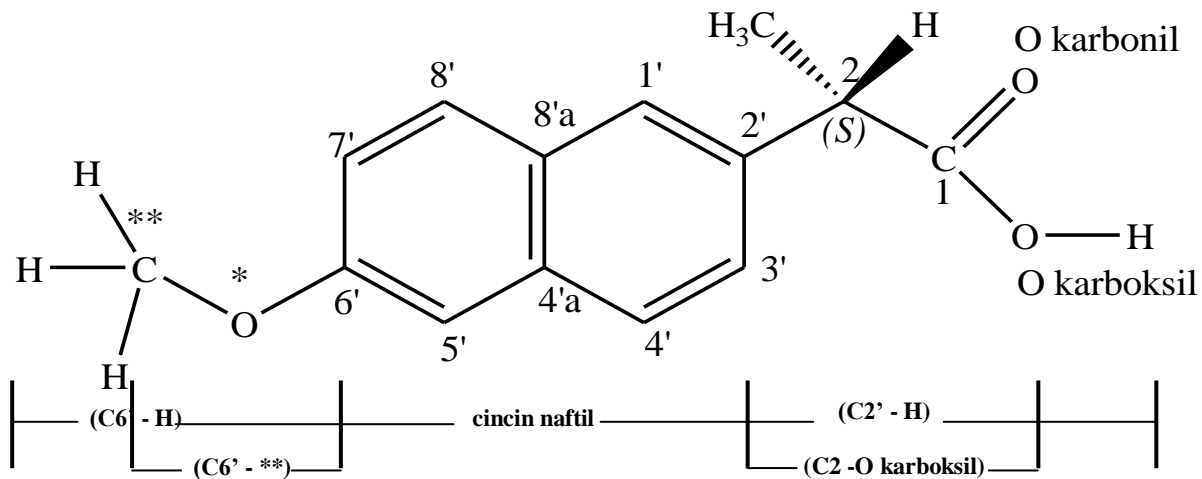
Tabel 2. Data muatan parsial atom-atom esensial

| Senyawa | C2' | C2 | C3 | C1 | O karbonil | O karboksilat | C6 | * |
|---------------------|-------|--------|--------|--------|---------------|------------------|--------|-----------------------------------|
| A1 (aktivitas=1) | 0,091 | -0,044 | -0,105 | 0,607 | -0,644 | -0,173 | -0,042 | |
| A2 (aktivitas=4) | 0,088 | -0,044 | -0,111 | 0,610 | -0,646 | -0,172 | 0,073 | -0,139 |
| A3c (aktivitas=4) | 0,074 | -0,045 | -0,106 | 0,606 | -0,645 | -0,174 | 0,267 | -0,249 |
| A3R (aktivitas=0,4) | 0,080 | -0,046 | -0,116 | 0,607 | -0,647 | -0,172 | 0,267 | -0,249 |
| A3S (aktivitas=11) | 0,077 | -0,046 | -0,108 | 0,6054 | -0,647 | -0,172 | 0,262 | -0,236 |
| A4 (aktivitas=3) | 0,069 | -0,044 | -0,102 | 0,604 | -0,642 | -0,176 | 0,266 | -0,312 (F= -0,247 - -0,249) |
| A5 (aktivitas=4) | 0,078 | -0,044 | -0,104 | 0,607 | -0,644 | -0,174 | 0,048 | 0,094 |
| A6 (aktivitas=2) | 0,064 | -0,045 | -0,106 | 0,606 | -0,644 | -0,173 | 0,169 | 0,074 |
| A7 (aktivitas=0,3) | 0,078 | -0,045 | -0,110 | 0,609 | -0,646 | -0,173 | 0,268 | -0,265 |
| B1 (aktivitas=0,5) | 0,071 | -0,119 | | 0,598 | -0,631 | -0,183 | 0,077 | -0,139 |
| B2 (aktivitas=3) | 0,061 | -0,119 | | 0,598 | -0,630 | -0,183 | 0,261 | -0,237 |
| B3 (aktivitas=1) | 0,078 | -0,119 | | 0,613 | -0,638 | -0,173 | 0,048 | 0,096 |
| B4 (aktivitas=1) | 0,066 | -0,119 | | 0,615 | -0,638 | -0,172 | 0,169 | 0,074 |
| B5 (aktivitas=1,3) | 0,084 | -0,118 | | 0,616 | -0,637 | -0,173 | 0,067 | 0,015 |
| B6 (aktivitas=0,8) | 0,081 | -0,118 | | 0,615 | -0,636 | -0,174 | 0,074 | -0,059 |
| B7 (aktivitas=0,6) | 0,079 | -0,119 | | 0,598 | -0,631 | -0,183 | -0,039 | |
| C1 (aktivitas=11) | 0,077 | -0,046 | -0,108 | 0,605 | -0,647 | -0,172 | 0,262 | -0,236 |
| C2 (aktivitas=10) | 0,067 | -0,053 | -0,105 | 0,569 | -0,521 | -0,696 | 0,267 | -0,249 |
| | | | | | | | | Na= 0,675 |
| C3 (aktivitas=12) | 0,055 | -0,006 | -0,118 | 0,153 | | -0,381 | 0,268 | -0,245 |
| C4 (aktivitas=4) | 0,096 | -0,022 | -0,097 | 0,423 | -0,450 | | 0,262 | -0,237 |

Keterangan: Data muatan parsial tidak disajikan dengan satuan, karena merupakan suatu distribusi relatif elektron atom-atom yang berdekatan.

Jarak interatom dipengaruhi oleh muatan parsial. Atom yang memiliki muatan parsial negatif cenderung menarik elektron dari orbital atom tetangganya, sehingga jarak interatom yang terbentuk relatif lebih pendek daripada atom dengan muatan parsial positif yang bertetangga dengan atom yang bermuatan positif pula. Pendefinisian jarak interatom disajikan pada Gambar 3, dan data jarak interatom dapat dilihat pada Tabel 3. Dari perhitungan rata-rata jarak interatom rantai substituen posisi 6' (C6' - H) senyawa turunan asam naftil propionat dan asam naftil asetat yang memiliki aktivitas lebih dari fenilbutazon, diperoleh

nilai $3,128 \pm 0,575 \text{ \AA}$. Nilai tersebut bersesuaian jika dibandingkan terhadap senyawa aktif naproxen yang memiliki jarak (C6' - H) $2,598\text{-}3,264 \text{ \AA}$. Hal ini menunjukkan bahwa sisi pengikatan enzim COX dengan obat antiradang bukan steroid turunan asam naftil propionat pada substituen posisi 6' harus memiliki jarak tertentu. Jarak interatom (C2 - H) pada turunan asam (*S*)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat tidak terlalu penting dalam peningkatan aktivitas antiradang, hal ini terbukti dari jarak interatom yang bervariasi ($3,088\text{-}5,415 \text{ \AA}$).



Gambar 3. Model dua dimensi turunan asam naftil propionat serta pendefinisian jarak interatom

Tabel 3. Data jarak interatom atom-atom essential (Å)

| Senyawa | (C6' - H) | (C6' - **) | Cincin Naftil | (C2' - O karboksil) | (C2' - H) |
|---------------------|------------------------------|--------------------------|---------------|------------------------|-----------|
| A1 (aktivitas=1) | 1,102 | | 4,860-4,878 | 3,668 | 4,363 |
| A2 (aktivitas=4) | 2,158-2,186 | | 4,874-4,876 | 3,622 | 4,317 |
| A3c (aktivitas=4) | 2,611-3,266 | 2,325 | 4,872-4,886 | 3,664 | 4,360 |
| A3R (aktivitas=0,4) | 2,609-3,266 | 2,325 | 4,872-4,866 | 3,438 | 4,162 |
| A3S (aktivitas=11) | 2,598-3,264 | 2,322 | 4,871-4,885 | 3,446 | 4,179 |
| A4 (aktivitas=3) | 2,651 (H) 2,745-3,528 (F) | 2,341 | 4,873-4,885 | 3,695 | 4,391 |
| A5 (aktivitas=4) | 2,861-3,712 | 2,697 | 4,857-4,879 | 3,679 | 4,373 |
| A6 (aktivitas=2) | 1,725 (Cl) | | 4,859-4,878 | 3,665 | 4,358 |
| A7 (aktivitas=0,3) | 3,963-4,498 | 3,649 (CH ₃) | 4,871-4,885 | 3,625 | 4,318 |
| B1 (aktivitas=0,5) | 2,162-2,192 | 1,509 | 4,886-4,875 | 3,776 | 4,509 |
| B2 (aktivitas=3) | 2,591-3,272 | 2,339 | 4,887-4,888 | 3,778 | 4,509 |
| B3 (aktivitas=1) | 2,857-3,709 | 2,694 | 4,856-4,876 | 3,648 | 4,354 |
| B4 (aktivitas=1) | 1,725 | | 4,858-4,876 | 3,636 | 4,339 |
| B5 (aktivitas=1,3) | 2,151-3,514 | 2,500-2,553 | 4,873-4,878 | 3,640 | 4,344 |
| B6 (aktivitas=0,8) | 2,778-3,481 | 2,506 | 4,874-4,876 | 3,667 | 4,367 |
| B7 (aktivitas=0,6) | 1,102 | | 4,862-4,890 | 3,777 | 4,511 |
| C1 (aktivitas=11) | 2,598-3,264 | 2,322 | 4,871-4,885 | 3,446 | 4,179 |
| C2 (aktivitas=10) | 2,616-3,266 | 2,325 | 4,872-4,885 | 3,711 | 5,415 |
| C3 (aktivitas=12) | 2,599-3,267 | 2,328 | 4,884-4,887 | 3,135 (O alkohol) | 3,958 |
| C4 (aktivitas=4) | 2,599-3,273 | 2,339 | 4,875-4,888 | 3,296 (O karbonil) | 3,088 |

Keterangan : ¹Jarak rata-rata (C6' - H) = 3,128 (±0,575) Å
²Jarak rata-rata cincin naftil = 4,870 (±0,009) - 4,881 (±0,006) Å
¹Jarak rata-rata (C2' - H) = 4,289 (±0,515) Å
¹diperoleh dari rata-rata jarak (C6' - H) dan (C2' - H) senyawa yang memiliki aktivitas lebih besar daripada fenilbutazon
²diperoleh dari rata-rata jarak cincin naftil semua senyawa yang dikaji

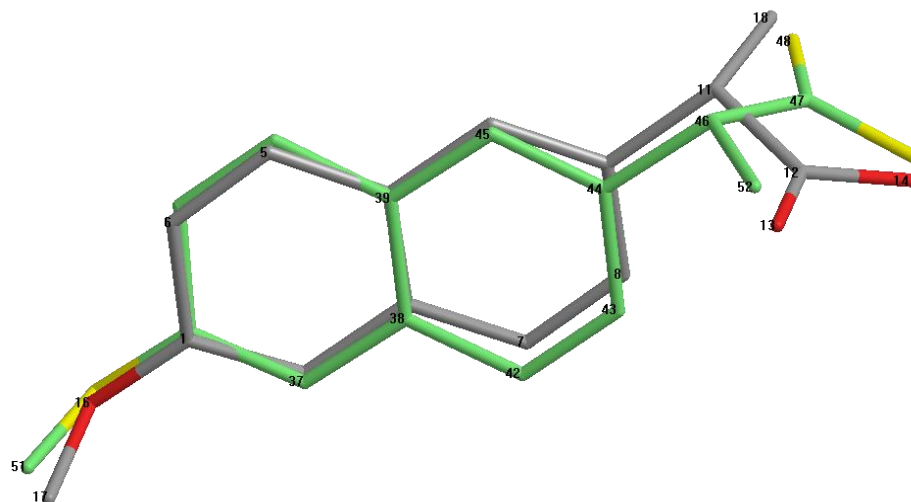
Dari percobaan substitusi gugus karboksilat pada turunan asam (*S*)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat, perubahan ini memberikan pengetahuan bahwa gugus karboksil berarti penting dalam aktivitas antiradang turunan senyawa tersebut. C2 yang memiliki substituen COONa dan C3 dengan substituen CH₂OH memiliki aktivitas yang hampir sama dengan C1 (naproksen). Pada suasana pH asam di lambung, C2 yang berupa garam, mengalami protonasi atom O karboksilnya sehingga Na lepas dan terbentuklah asamnya, sedangkan C3 memiliki gugus alkohol sebagai penyumbang keasamannya meski lebih lemah daripada asam karboksilat. Sebaliknya, C4 dengan substituen gugus aldehyd memiliki aktivitas hampir sepertiga dari naproxen. Hal ini menunjukkan pengaruh gugus yang bersifat asam pada aktivitas antiradangnya.

Hal penting yang harus diperhatikan pada peningkatan aktivitas antiradang senyawa turunan asam naftil propionat yaitu konfigurasi stereokimia pusat asimetri atom karbon 2 asam propionat. Hal ini dibuktikan dengan penumpangtindihan dengan molekul

senyawa yang paling aktif (aktivitas C2=10 dan C3=12) dan paling tidak aktif (aktivitas A3R=0,4) terhadap molekul naproksen. Penumpangtindihan molekul dapat dilihat pada Tabel 4, 5, 6, dan 7. Naproksen sebagai senyawa aktif yang sudah dijadikan obat antiradang bukan steroid memiliki konfigurasi (*S*). Pada penumpangtindihan A3R terhadap naproksen terlihat bahwa molekul tidak dapat saling tumpang tindih karena orientasi tiga dimensi gugus CH₃ yang bertolak belakang sehingga jarak antaratom hasil penumpangtindihan tidak dapat mendekati nol. Pendekatan farmakofor ini menunjukkan essentialnya gugus fungsi beserta konfigurasinya. Hal ini dibuktikan dengan pengujian aktivitas antiradang pada senyawa turunan asam (*S*)-2-(6'-metoksi-2'-naftil) propionat (C), yang keempat senyawa turunannya disintesis dengan konfigurasi (*S*). Sebaliknya, turunan asam 2-naftilpropionat (A) dalam bentuk rasemat memiliki aktivitas antiradang kira-kira setengah aktivitas antiradang senyawa turunan asam 2-naftilpropionat dengan konfigurasi (*S*) (aktivitas A3c=4, aktivitas A3S=11).

Tabel 4. Penumpangtindihan A3R terhadap naproksen

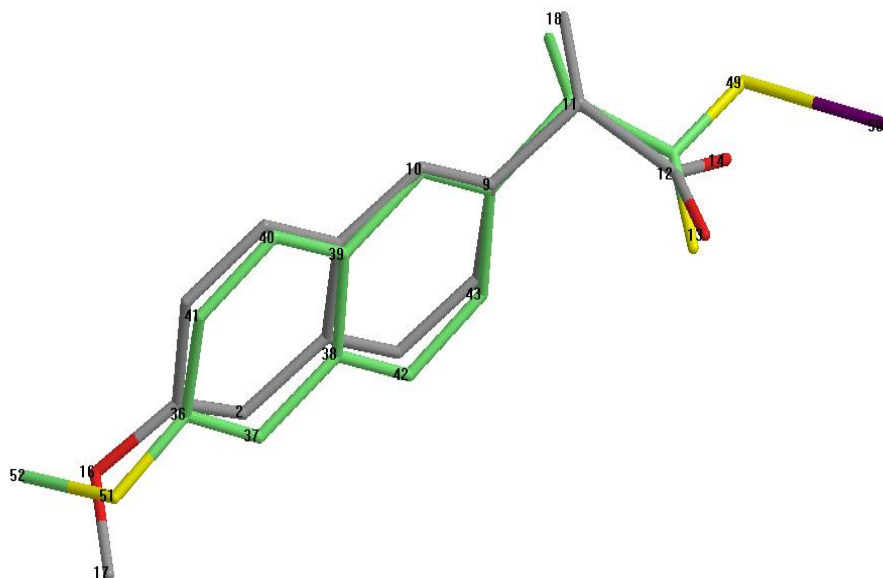
| Atom | Jarak (Å) |
|-------------|-----------|
| C(1),C(36) | 0,162 |
| C(2),C(37) | 0,213 |
| C(3),C(38) | 0,346 |
| C(4),C(39) | 0,096 |
| C(5),C(40) | 0,288 |
| C(6),C(41) | 0,408 |
| C(7),C(42) | 0,727 |
| C(8),C(43) | 0,832 |
| C(9),C(44) | 0,569 |
| C(10),C(45) | 0,215 |
| C(11),C(46) | 0,708 |
| C(12),C(47) | 1,457 |
| O(13),O(48) | 3,837 |
| O(14),O(49) | 0,462 |
| O(16),O(50) | 0,298 |
| C(17),C(51) | 0,480 |
| C(18),C(52) | 3,576 |



Keterangan : Warna hijau = A3R, warna abu-abu = naproksen.

Tabel 5. Penumpangtindihan C2 terhadap naproksen

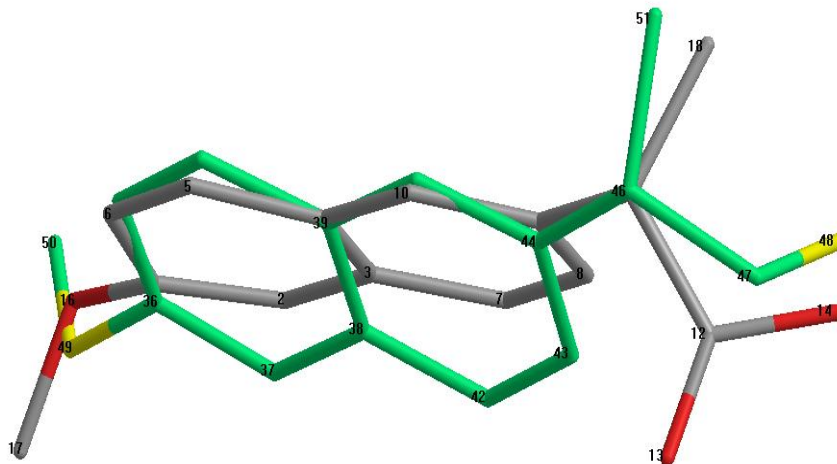
| Atom | Jarak (Å) |
|-------------|-----------|
| C(1),C(36) | 0,269 |
| C(2),C(37) | 0,467 |
| C(3),C(38) | 0,323 |
| C(4),C(39) | 0,161 |
| C(5),C(40) | 0,228 |
| C(6),C(41) | 0,343 |
| C(7),C(42) | 0,369 |
| C(8),C(43) | 0,211 |
| C(9),C(44) | 0,086 |
| C(10),C(45) | 0,061 |
| C(11),C(46) | 0,250 |
| C(12),C(47) | 0,240 |
| O(13),O(48) | 0,537 |
| O(14),O(49) | 1,060 |
| O(16),O(51) | 0,558 |
| C(17),C(52) | 1,923 |
| C(18),C(53) | 0,487 |



Keterangan : Warna hijau = C2, warna abu-abu = naproksen.

Tabel 6. Penumpangtindihan C3 terhadap naproksen

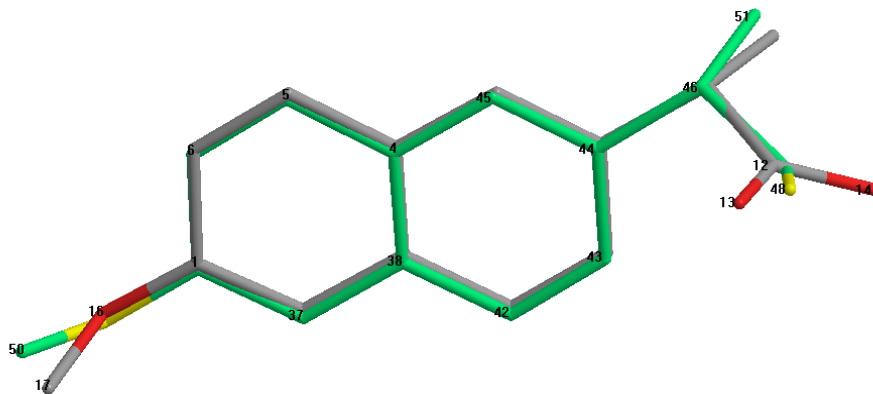
| Atom | Jarak (Å) |
|-------------|-----------|
| C(1),C(36) | 0,181 |
| C(2),C(37) | 0,712 |
| C(3),C(38) | 0,567 |
| C(4),C(39) | 0,055 |
| C(5),C(40) | 0,302 |
| C(6),C(41) | 0,177 |
| C(7),C(42) | 1,001 |
| C(8),C(43) | 0,825 |
| C(9),C(44) | 0,222 |
| C(10),C(45) | 0,140 |
| C(11),C(46) | 0,087 |
| C(12),C(47) | 0,707 |
| O(14),O(48) | 1,197 |
| O(16),O(49) | 0,456 |
| C(17),C(50) | 2,008 |
| C(18),C(51) | 0,646 |



Keterangan : Warna hijau = C3, warna abu-abu = naproksen.

Tabel 7. Penumpangtindihan C4 terhadap naproksen

| Atom | Jarak (Å) |
|-------------|-----------|
| C(1),C(36) | 0,118 |
| C(2),C(37) | 0,093 |
| C(3),C(38) | 0,092 |
| C(4),C(39) | 0,070 |
| C(5),C(40) | 0,091 |
| C(6),C(41) | 0,119 |
| C(7),C(42) | 0,139 |
| C(8),C(43) | 0,140 |
| C(9),C(44) | 0,107 |
| C(10),C(45) | 0,072 |
| C(11),C(46) | 0,127 |
| C(12),C(47) | 0,246 |
| O(14),O(48) | 0,623 |
| O(16),O(49) | 0,149 |
| C(17),C(50) | 0,528 |
| C(18),C(51) | 0,373 |



Keterangan : Warna hijau = C4, warna abu-abu = naproksen.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa aktivitas antiradang senyawa turunan asam naftil propionat ditentukan oleh adanya konfigurasi stereokimia *sinister* pada pusat asimetri atom karbon 2 asam propionat tersubstitusi, keberadaan gugus fungsi yang bersifat asam pada posisi 2' cincin naftil, adanya substituen heteroatom pada posisi 6' cincin naftil yang memiliki efek induktif negatif, serta jarak antara atom H yang terikat pada substituen heteroatom dengan cincin naftil $3,128 \pm 0,575 \text{ \AA}$ dengan jarak optimal $3,264 \text{ \AA}$ pada naproksen.

DAFTAR PUSTAKA

Akaho, E., C. Fujikawa, H. I. Runion, C. R. Hill, H. Nakano, 1999, A Study on Binding Modes of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs to Cox1 and Cox2 as Obtained by Dock 4.0, *J. Chem. Software*, 5(4), 147-162.

Ash, J. E., W. A. Warr, P. Willet, 1991, *Chemical Structure Systems: Computational Techniques for Representation, Searching, and Processing of Structural Information*, Ellis Horwood Ltd., Chichester, West Sussex, England, 199-206.

Harrison, I. T., B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis, J. H. Fried, 1970, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents I. 6-Substituted 2-Naphthylacetic Acids, *J. Med. Chem.*, 13, 203-205.

Kartasmita, R. E., 2002, Perkembangan Obat Antiradang Bukan Steroid, *Acta Pharm. Indon.*, 27(4), 75-91.

Kartasmita, R. E., S. Laufer, J. Lehmann, 2002, NO-Donors (VII [1]): Synthesis and Cyclooxygenase Inhibitory Properties of N- and S-Nitrooxypivaloyl-Cysteine Derivatives of Naproxen – A Novel Type of NO-NSAID, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 8, 363-366.

Lee, S. H., M. J. Son, H. K. Ju, C. X. Liu, T. C. Moon, H. G. Choi, J. K. Son, and H. W. Chang, 2004, Dual Inhibition of Cyclooxygenase-2 and 5-Lipoxygenase by Deoxypodophyllotoxin in Mouse Bone Marrow-Derived Mast Cells, *Biol. Pharm. Bull.*, 27(6), 786-788.

Patrick, G. L., 1995, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 130-152.

Richon, A. B., 1994, An Introduction to Molecular Modeling, *Mathematech*, 1, 83.

Tortora, G. J., N. P. Anagnostakos, 1990, *Principles of Anatomy and*

Physiology, Harper & Row Publ., New
York, 666.