

KAJIAN SENYAWA TURUNAN BENZOPIRAZIN SEBAGAI ANTIMALARIA MENGGUNAKAN METODE HKSA DAN MLR

Khusna Arif Rakhman*¹, Nur Asbirayani Limatahu¹, Hasbul Budiman Karim¹,
Muhammad Ikhlas Abdjan²

¹ Program Studi Pendidikan Kimia, Universitas Khairun, Jl. Bandara Babullah, Ternate 97728 Indonesia

² Departemen Kimia, Universitas Airlangga, Jl. Mulyorejo, Surabaya 60115, Indonesia

E-mail: *khusna.arif.rakhman@gmail.com

Diterima: 21 Februari 2019. Disetujui: 9 Juli 2019. Dipublikasikan: 30 Juli 2019

DOI: 10.30870/educhemia.v4i2.4989

Abstract: The optimization of molecular geometry, study of the quantitative structure-activity relationship (QSAR) and multilinear regression (MLR) on derivatives benzopyrazine compounds have been conducted with substitution groups electron (R7) donors such as: -Br, -COOH, -NH₂, -NH₃, -OH and -C₅H₆. Molecular structure model have been done with computationally using hyperchem 8.0.10 software. Results geometry optimization using the semi-empirical AM1 method show the total energy of each compound by A1-A6. Determine of the relationship between descriptors included Log P, Polari, SAG, SAA, EH, EHOMO, ELUMO, ΔEG, MD and clean charge with antimalarial activity (IC₅₀ Experiments) shows a correlation. Descriptor show a relationship with antimalarian activity (IC₅₀ Experiments) then, determined the best QSAR equal model conducted with multilinear regression analysis using SPSS 22 program. The results of analysis obtained for the best QSAR equation model found in model 4 equation: $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 2.357 - (0.041) \text{EH} + (0.297) \text{Polari} - (0.024) \text{SAG} - (0.043) \text{ELUMO}$ with $n = 6$, $R = 0.963$, $R^2 = 0.928$, $\text{SE} = 0.08827$, $\text{PRESS} = 0.5971580176$.

Keywords: Derivatives benzopyrazine compounds, geometry optimization, QSAR method, MLR

Abstrak: Telah dilakukan optimasi geometri molekul, kajian hubungan kuantitatif aktivitas-struktur (HKSA) dan regresi multilinear (RML) terhadap senyawa turunan benzopirazin dengan substitusi gugus (R7) pendonor elektron seperti: -Br, -COOH, -NH₂, -NH₃, -OH dan -C₅H₆. Pemodelan struktur molekul telah dilakukan secara komputasi dengan menggunakan paket program *Hyperchem 8.0.10*. Hasil optimasi geometri menggunakan metode semi empiris AM1 menghasilkan energi total dari masing-masing senyawa dari senyawa A1-A6. Penentuan hubungan antara deskriptor yang meliputi Log P, Polari, SAG, SAA, EH, EHOMO, ELUMO, ΔEG, MD dan muatan bersih atom dengan aktivitas antimalaria (IC₅₀Eksperimen) menunjukkan terdapat korelasi. Deskriptor yang menunjukkan terdapat adanya hubungan dengan aktivitas antimalaria (IC₅₀Eksperimen) selanjutnya, ditentukan model persamaan HKSA terbaik dilakukan dengan analisis regresi multilinear menggunakan program *SPSS 22*. Hasil analisis yang didapatkan untuk model persamaan HKSA terbaik terdapat pada persamaan model 4: $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 2.357 - (0.041) \text{EH} + (0.297) \text{Polari} - (0.024)$

SAG - (0.043) ELUMO dengan $n = 6$, $R = 0.963$, $R^2 = 0.928$, $SE = 0.08827$, $PRESS = 0.5971580176$.

Kata Kunci: Senyawa turunan benzopirazin, optimasi geometri, metode HKSA, MLR

PENDAHULUAN

Penyakit malaria merupakan penyakit yang mendapat perhatian khusus dan serius diseluruh dunia karena, laporan mengenai kasus kematian orang akibat oleh penyakit malaria terdapat lebih dari satu juta orang meninggal pertahunnya (Septiana *et.al.* 2018). Penyakit malaria disebabkan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang membawa parasit *Plasmodium*. Gigitan Nyamuk *anopheles* menyebabkan parasit yang ikut masuk kedalam pembuluh darah manusia akan menyerang dan hidup didalam sel darah merah sebagai sumber nutrisinya (Opsenica & Šolaja 2009).

Penelitian mengenai desain suatu senyawa yang pengaruh terhadap aktivitas biologi suatu makhluk hidup dapat dilakukan studi komputasi untuk mempelajari interaksi senyawa pada tingkat molekul (Mulyati 2016). Penelitian mengenai desain obat antimalaria pada suatu senyawa dapat dilakukan secara komputasi melalui hubungan kuantitatif aktifitas biologis struktur molekul suatu senyawa (Ahmad & Alam 2011). Aktifitas tersebut diuji

terhadap parasit *Plasmodium* apakah terdapat penghambatan tingkat perkembangan dari parasit tersebut setelah diberikan kontak dengan obat tersebut. Beberapa penelitian mengenai aktifitas antimalaria obat klorokuin secara eksperimen (*in vitro*) terdapat pengaruh yang cukup baik dalam menghambat parasit *Plasmodium Flaciparum* strain K1 (Herlina *et.al.* 2012).

Senyawa benzopirazin merupakan salah satu senyawa heterosiklik yang mengandung atom nitrogen pada salah satu cincinnya dimana, senyawa tersebut terdiri atas cincin benzene dan cincin pirazin (Pereira *et al.* 2014). Senyawa benzopirazin atau dikenal dengan nama quinoxalin memiliki rumus molekul $C_8H_6N_2$, titik leleh $29 - 30\text{ }^\circ\text{C}$ dan larut dalam air dengan nilai pK_a sebesar 0.56 (Patidar *et al.*, 2011). Perkembangan teknologi dan kemajuan ilmu dalam mengembangkan dan mensintesis senyawa turunan benzopirazin secara masal guna sebagai bahan baku utama dalam bidang obat-obatan atau farmasi. Pemanfaatan senyawa benzopirazin sangat banyak dilakukan pada bidang kesehatan dan farmasi karena mempunyai

aktifitas biologis yang baik dalam pengembangan biomedisinal (Bharagava & Garg 2012). Modifikasi senyawa turunan 3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida dilakukan dengan cara menambahkan beberapa variasi gugus pendonor elektron untuk melihat aktifitas antimalaria dari beberapa turunan senyawa 3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida.

Metode HKSA atau sering disebut dengan QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) digunakan untuk mendesain obat baru dan mempelajari hubungan antara aktifitas dan struktur suatu senyawa secara komputasi. Penggunaan metode HKSA diawali dengan pemodelan struktur atau optimasi geometri menggunakan paket program *Hyperchem* untuk mendapatkan deskriptor elektronik (Hamzah *et.al.* 2014). Aktifitas biologi ini dapat diprediksi melalui perhitungan deskriptor-deskriptor molekul secara komputasi. Metode HKSA pada dasarnya berfokus untuk mengkorelasikan aktivitas secara eksperimental dengan deskriptor secara komputasi (Armunanto & Sudiono 2010).

Analisis stastistik digunakan dalam sebuah penelitian untuk mengolah dan menentukan data dalam bentuk estimasi secara kuantitatif. Hasil yang didapat bertujuan agar memperoleh data yang

berupa angka-angka untuk menjelaskan data penelitian kedalam bentuk perhitungan (Arum 2012). Salah satunya adalah analisis statistik regresi linear yang merupakan sebuah metode statistika yang dipakai dalam menghubungkan variabel bebas (1 atau >1) dengan variabel terikat (Sylfi *et.al.* 2012). Variabel-variabel tersebutlah yang nantinya akan menentukan hasil model persamaan HKSA yang akan digunakan digunakan untuk menentukan akativitas biologi suatu molekul (Yeni *et.al.* 2018).

METODE

Data Biologis

Deskriptor aktivitas biologi dan senyawa yang dikaji dalam penelitian ini, yaitu mengkaji aktivitas antimalarial dari modifikasi senyawa turunan benzopirazin yang gugus substitusi pendonor elektronnya (R7) terdiri atas -Br, -COOH, -NH₂, -NH₃, -OH, dan -C₆H₅. Dimana, Nilai *Half Maximal Inhibitor Concentration* (IC₅₀) antimalarial telah diperoleh melalui penelitian secara eksperimen yang telah dilakukan (Vicente *et al.*, 2008).

Pemodelan Senyawa Turunan Benzopirazin

Pemodelan senyawa turunan benzopirazin dimodelkan dalam bentuk simulasi berdasarkan visualisasi 3D dan dioptimasi geometrinya menggunakan

metode semi empiris AM-1 (*Austin Model-1*). Perhitungan optimasi geometri molekul dilakukan untuk memperoleh suatu struktur molekul yang stabil (Saraha *et.al.* 2018). Penggunaan metode semi empiris AM-1 terbukti cukup baik untuk optimisasi struktur molekul, hal ini dikarenakan metode semi empiris AM1 dapat menghitung molekul-molekul yang cukup besar dan relatif cepat. Selanjutnya, batas konvergensi ditentukan berdasarkan pengamatan orientasi, yaitu batasan gradient-nya yang digunakan sebesar 0,001 kkal/(Å.mol) berdasarkan metode Polak Ribiere.

Penentuan Deskriptor

Penentuan deskriptor elektronik dilakukan menggunakan metode semi empiris AM1 melalui perhitungan secara komputasi menggunakan program *Hyperchem 8.0.10* berupa energi HOMO, energi LUMO, energi Gap (ΔE_G), momen dipol (MD) dan muatan bersih atom (qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qN7, qC8, qC9, qN10, qC11, qC12, qC13, qN14, qO15, qO16, qO18, qC19 dan qC20). Perhitungan yang dilakukan menggunakan metode HKSA, meliputi energi hidrasi (HE), koefisien partisi (Log P), polarisabilitas (Polari), *Surface Area Approx* (SSA) dan *Surface Area Grid* (SAG) yang dianalisis secara perhitungan komputasi (Li *et.al.* 2017).

Analisis Regresi Multilenar

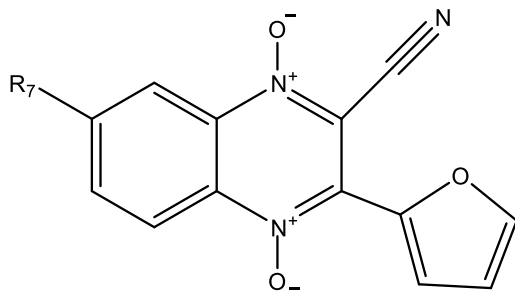
Analisis MLR dilakukan menggunakan program stastitika *SPSS* versi 22 berdasarkan metode *Enter* dan *Backward* yang bertujuan untuk menghasilkan model persamaan (Siswanta & Nugraha 2017). Selanjutnya, validasi model persamaan HKSA dianalisis menggunakan data hasil pertimbangan dari nilai R, R², SE dan nilai PRESS. Penentuan nilai PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*) merupakan data jumlah keseluruhan selisih aktivitas antimalaria Log 1/IC₅₀ Eksp. dan Log 1/IC₅₀ Pred. (masing-masing model persamaan HKSA) dipangkatkan 2 pada senyawa turunan benzopirazin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi Geometri Molekul Senyawa Turunan Benzopirazin

Pemodelan struktur molekul senyawa turunan benzopirazin menggunakan metode semi empiris AM-1 dengan mengkombinasikan 6 gugus pendonor elektron pada struktur dasar senyawa 3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida (Gambar 1). Dimana, pemodelan yang dilakukan melibatkan 19 atom utama untuk melihat muatan atom bersih dari masing-masing senyawa yang dijadikan sebagai data set dalam penelitian ini. Pemodelan tersebut dilakukan sebagai langkah awal untuk

memperoleh data deskriptor yang nantinya menghasilkan model persamaan HKSA. Senyawa turunan benzopirazin yang dipakai dalam penelitian ini terdiri dari 6 senyawa yang memiliki nilai aktivitas antimalaria yang telah diuji secara eksperimen (Tabel 1). Penelitian mengenai senyawa turunan benzopirazin telah banyak dilakukan secara eksperimen dan diketahui mempunyai aktivitas biologis sebagai antimalarial (Quiliano & Aldana 2013).



Gambar 1. Struktur Dasar Senyawa 3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida

Tabel 1. Data Set dari 6 Senyawa Turunan Benzopirazin

No.	R7	Kode Senyawa	IC ₅₀ eksperimen	Log 1/IC ₅₀ eksperimen
1.	-Br	A1	0.63	0.200659
2.	-COOH	A2	0.59	0.229148
3.	-NH ₂	A3	0.34	0.468521
4.	-NH ₃	A4	0.56	0.251812
5.	-OH	A5	0.37	0.431798
6.	-C ₆ H ₅	A6	0.28	0.552842

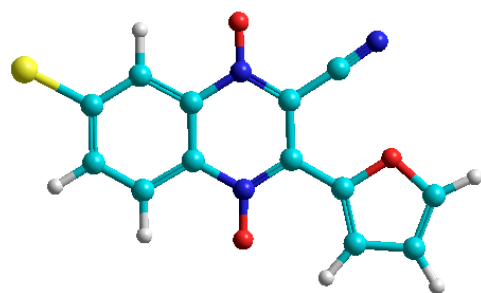
Optimasi geometri molekul keenam senyawa turunan benzopirazin dilakukan untuk menghasilkan struktur yang optimal dan stabil (Rakhman *et.al.* 2019). Dimana, simulasi komputasi pada

keenam senyawa turunan benzopirazin dalam penelitian ini melibatkan 26-36 atom penyusun molekulnya (Gambar 2). Senyawa turunan benzopirazin yang divisualisasikan menggunakan visual bola dan selinder bertujuan untuk mensimulasikan molekul senyawa secara komputasi melalui optimasi geometri (Hadi 2016). Ikatan yang terjadi pada masing-masing atom yang membentuk molekul senyawa turunan benzopirazin disebabkan karena adanya interaksi antarelektro terluar pada masing-masing atom. Interaksi tersebut akan mempengaruhi kekuatan ikatan dalam suatu molekul dimana, salah satu faktor yang mempengaruhi interaksi antaratom dalam suatu molekul adalah keelektronegatifan dan afinitas elektron (Brown *et.al.* 2012).

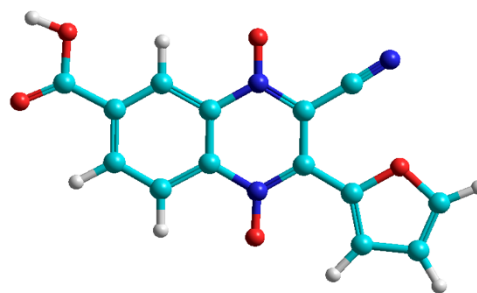
Penentuan Optimasi geometri dari keenam senyawa turunan benzopirazin yang dilakukan simulasi perhitungan secara komputasi menggunakan metode semi empiris AM-1 didapat bahwa senyawa A3 yang memiliki struktur yang optimal dibandingkan senyawa turunan benzopirazin lainnya dengan nilai energi total sebesar -81997.5068263 kkal/mol (Tabel 2). Penentuan seberapa optimal atau stabil struktur suatu molekul dapat ditinjau berdasarkan pembentukan energi total yang mendekati nol (Rakhman *et.al.* 2018).

Tabel 2. Data Energi Total, Energi Ikatan dan Panas Pembentukan Senyawa Turunan Benzopirazin

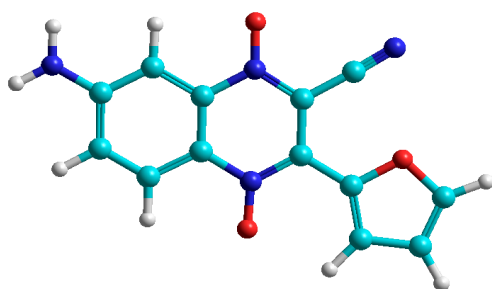
Kode Senyawa	Energi Total (kkal/mol)	Energi Ikatan (kkal/mol)	Panas Pembentukan (kkal/mol)
A1	-84728.9404102	-2935.6782682	142.9207318
A2	-94641.4692058	-3344.8150858	49.1539142
A3	-81997.5068263	-3135.6206383	133.4423617
A4	-82143.4897420	-3018.8003980	302.3646020
A5	-84291.5160760	-3070.5818320	92.9381680
A6	-95873.5271246	-4174.1357006	163.5732994



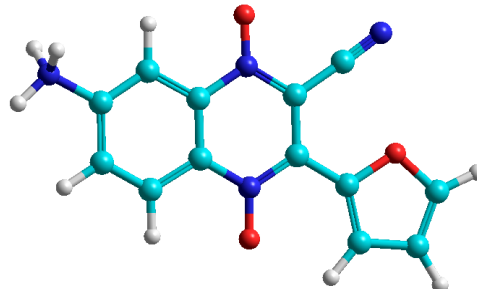
2-Siano-7-bromo-3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida



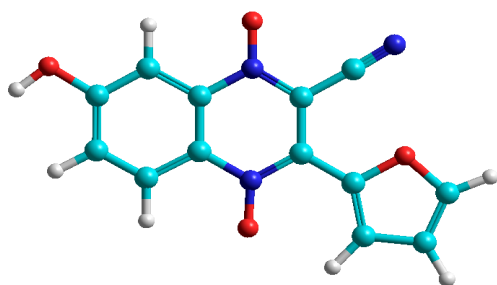
2-Siano-7-karboksil-3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida



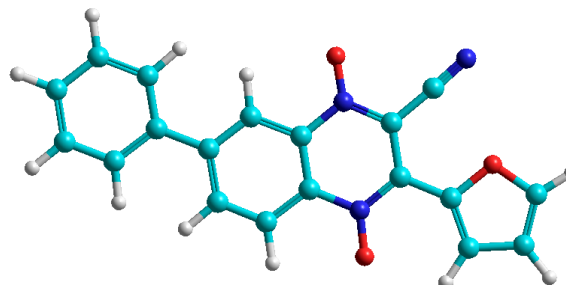
2-Siano-7-amina-3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida



2-Siano-7-amonia-3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida



2-Siano-7-hidroksi-3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida



2-Siano-7-fenil-3-furanbenzopirazin-1,4-di N-oksida

Gambar 2. Pemodelan Struktur dan Nama Senyawa Turunan Benzopirazin 3D Menggunakan Metode Semi Empiris AM-1

Kajian Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

Penentuan aktivitas biologis antimalarial senyawa turunan benzopirazin dilakukan secara simulasi komputasi melalui kajian hubungan kuantitatif struktur-aktivitas. Kajian mengenai struktur aktivitas antimalarial dapat dikaji secara kuantitatif melalui struktur senyawa yang diteliti dengan melalui simulasi komputasi untuk menghasilkan deskriptor. Penentuan deskriptor tersebut dilakukan guna untuk menghasilkan data sifat fisika dan kimia senyawa turunan benzopirazin.

Perhitungan deskriptor elektronik dapat dilakukan menggunakan metode semi empiris AM-1 (Arba *et.al.* 2018). Deskriptor elektronik yang dihitung melalui simulasi komputasi menghasilkan data berupa energi HOMO, energi LUMO, momen dipol (Tabel 3) dan muatan atom bersih (Tabel 4). Selain itu, energi Gap (ΔEG) didapat dari hasil kalkulasi selisih Energi LUMO dengan Energi HOMO (Rahman & Sutapa 2009). Kestabilan dan reaktivitas suatu molekul

dapat ditentukan melalui energi Gap, dimana kestabilan dan reaktivitas tersebut dapat dilihat melalui selisih energi HOMO dan energi LUMO (Itte *et.al.* 2017). Senyawa turunan benzopirazin yang bersifat kurang stabil dan reaktif dari keenam senyawa A1-A6 adalah senyawa A4 yang memiliki nilai ΔEG tekecil sebesar 5.974433 eV. Hal ini disebabkan karena molekul yang memiliki nilai ΔEG yang kecil maka molekul tersebut bersifat reaktif dan kurang stabil karena memerlukan energi yang lebih sedikit ketika mengalami eksitasi elektron dari HOMO ke LUMO. Sementara itu, senyawa turunan yang bersifat lebih stabil dan kurang reaktif berada pada senyawa A3 dari keenam senyawa turunan benzopirazin dengan memiliki nilai ΔEG terbesar yakni 6.737601 eV. Hal ini sebabkan karena molekul yang memiliki nilai ΔEG yang besar maka semakin stabil dan kurang reaktif molekul tersebut karena memerlukan energi yang besar untuk mengalami eksitasi elektron dari HOMO ke LUMO.

Tabel 3. Deskriptor Elektronik Senyawa Turunan Benzopirazin Menggunakan Metode Semi Empiris AM-1

Kode Senyawa	Energi HOMO (eV)	Energi LUMO (eV)	ΔEG (eV)	Momen Dipole (D)
A1	-8.665740	-1.956016	6.709724	3.760
A2	-8.750136	-2.164456	6.585680	2.311
A3	-8.253683	-1.516082	6.737601	6.645
A4	-11.293955	-5.319522	5.974433	19.689
A5	-8.508496	-1.780330	6.728166	5.612
A6	-8.467357	-1.802649	6.664708	5.064

Deskriptor elektronik muatan atom bersih sangat berpengaruh dalam penentuannya terhadap interaksi elektronik antaratom yang saling berikatan dalam suatu molekul. Interaksi tersebut akan melibatkan elektron pada atom akan saling berikatan sehingga, mempengaruhi harga muatan masing-masing atom (Hadanu 2018).

Penentuan deskriptor untuk melihat aktivitas biologis senyawa turunan benzopirazin sebagai antimalarial

dilakukan menggunakan metode HKSA (Tabel 5). Energi Hidrasi menunjukkan peningkatan terhadap kemampuan aktivitas biologi suatu molekul untuk dapat menembus membrane biologi (Almi *et.al.* 2015). Energi hidrasi pada senyawa turunan benzopirazin menunjukkan karakter nilai yang yang besar pada senyawa A1 yakni -10.34 kkal/mol. Artinya, senyawa dengan nilai tertinggi akan sangat baik terikat dengan plasma protein.

Tabel 4. Harga Muatan Atom Bersih Senyawa Turunan Benzopirazin Menggunakan Metode AM-1

Muatan Atom Bersih (eV)	A1	A2	A3	A4	A5	A6
qC1	-0.06	-0.01	-0.20	-0.02	-0.12	-0.09
qC2	-0.16	-0.10	0.15	-0.16	0.10	0.01
qC3	-0.08	-0.06	-0.18	-0.12	-0.18	-0.10
qC4	-0.09	-0.11	-0.04	-0.04	-0.05	-0.09
qC5	-0.02	-0.00	-0.10	-0.01	-0.07	-0.04
qC6	-0.07	-0.09	0.00	-0.10	-0.03	-0.06
qN7	0.36	0.37	0.38	0.36	0.35	0.36
qC8	-0.05	-0.05	-0.04	-0.02	-0.04	-0.05
qC9	0.01	0.02	-0.03	0.09	-0.00	-0.00
qN10	0.31	0.30	0.33	0.30	0.33	0.32
qC11	-0.04	-0.05	-0.03	-0.09	-0.04	-0.04
qC12	-0.10	-0.09	-0.12	-0.04	-0.11	-0.10
qC13	-0.07	-0.07	-0.07	-0.10	-0.07	-0.07
qN14	0.02	0.02	0.01	0.08	0.01	0.01
qO15	-0.38	-0.37	-0.39	-0.36	-0.38	-0.39
qO16	-0.43	-0.43	-0.43	-0.40	-0.43	-0.43
qO18	-0.09	-0.09	-0.09	-0.00	-0.09	-0.09
qC19	-0.05	-0.05	-0.06	-0.22	-0.06	-0.06
qC20	-0.21	-0.21	-0.21	-0.00	-0.21	-0.21

Harga Log P menyangkut dengan kepolaran suatu senyawa dimana, menunjukkan bagaimana proses distribusi suatu senyawa (molekul) sebagai obat antimalaria didalam tubuh manusia. Harga Log P dengan nilai yang baik pada aktivitas biologis yakni kelarutannya dalam air dan sulit menembus membran

lipid yakni pada jarak $0 < \text{Log P} < 3$. Hasil menunjukkan bahwa harga terkecil log P terdapat pada senyawa A4 yakni sebesar 1.80 dan harga harga Log P terbesar terdapat pada senyawa A6 dengan nilai sebesar 4.13. Perbedaan harga log P tersebut menunjukkan seberapa efektif kepolaran (kelarutan

dalam air) senyawa turunan benzopirazin sebagai obat antimalaria setelah dikonsumsi.

Polaritas suatu molekul sangat berkaitan erat dengan jumlah elektron, dimana jumlah elektron yang banyak akan mempengaruhi nilai polaritas suatu molekul. Polaritas suatu molekul berhubungan dengan kemampuan suatu molekul untuk membentuk dipol sesaat guna dapat terbentuknya ikatan intermolekuler (Nindita & Sanjaya 2014).

Nilai polaritas tertinggi ditunjukkan oleh senyawa A6 sebesar 34.79 Å, dimana semakin banyak jumlah elektron maka akan semakin mudah terpolarisasi. Hal tersebut sejalan dengan simulasi komputasi pada struktur senyawa A6 adalah molekul yang memiliki jumlah elektron terbanyak diantara keenam senyawa turunan benzopirazin lainnya, yakni melibatkan 120 elektron dalam molekul tersebut.

Tabel 5. Data Deskriptor Senyawa Turunan Benzopirazin Menggunakan Metode HKSA

Kode Senyawa	EH (kkal/mol)	Log P	Polari (Å ³)	SAA (Å ²)	SAG (Å ²)
A1	-10.34	3.57	27.75	397.10	448.52
A2	-15.26	2.91	27.68	400.88	455.05
A3	-15.72	1.80	26.48	360.63	433.75
A4	-15.90	1.36	25.90	373.67	440.10
A5	-17.29	2.50	25.76	367.54	424.72
A6	-11.50	4.13	34.79	442.17	522.40

Perkiraan luas permukaan (SAA) dan kendit luas permukaan (SAG) sangat berkaitan erat dengan kapasitas ukuran dan luas permukaan sentuh suatu molekul yang bertujuan untuk memudahkan molekul (senyawa turunan benzopirazin) ketika menembus membran biologis pada makhluk hidup. Ukuran molekul yang kecil akan mempengaruhi peluang terjadinya kontak antara molekul dari senyawa turunan benzopirazin dengan parasit *Plasmodium* dalam menghambat aktivitas malaria yang disebabkan oleh parasit tersebut. Dimana, nilai SAA terkecil berada pada senyawa A3, yakni

360.63 Å² dan nilai SAG terkecil berada pada senyawa A5, yakni 424.72 Å².

Penentuan Model Persamaan HKSA

Analisis statistika sangat dibutuhkan dalam melakukan penentuan model persamaan HKSA pada senyawa turunan benzopirazin. Data-data yang diolah merupakan data hasil lanjutan dari penggunaan metode AM1 dan HKSA pada aplikasi *Hyperchem versi 8.0.10* yang selanjutnya dianalisis secara statistika. Analisis tersebut dilakukan melalui dua tahapan, yakni analisis

korelasi dan regresi multilinear untuk menghasilkan model persamaan HKSA.

Analisis korelasi dilakukan untuk melihat deskriptor-deskriptor yang mempunyai hubungan aktivitas biologis dengan Log 1/IC₅₀ yang dilakukan secara eksperimen (Vaulina *et al.* 2012). Dimana, variabel terikat adalah Log 1/IC₅₀ Eksperimen dan variabel bebasnya adalah 28 deskriptor senyawa turunan benzopirazin A1-A6 yang meliputi

EHOMO, ELUMO, ΔEG, MD, qC1, qC2, qC3, qC4, qC5, qC6, qN7, qC8, qC9, qN10, qC11, qC12, qC13, qN14, qO15, qO16, qO18, qC19, qC20, Log P, Polari, SAG, SAA dan EH. Hasil korelasi menunjukkan bahwa semua deskriptor senyawa turunan benzopirazin terdapat hubungan dengan aktivitas biologi yang ditunjukkan dengan kriteria nilai yang mendekati nilai +1 dan -1.

Tabel 6. Hasil Statistika Persamaan Model HKSA Menggunakan Metode MLR

Model	Deskriptor	n	R	R ²	SE
1	EH	6	0.080	0.006	0.16397
2	EH, Polari	6	0.754	0.568	0.12484
3	EH, Polari, SAG	6	0.937	0.878	0.08117
4	EH, Polari, SAG, ELUMO	6	0.963	0.928	0.08827

Penggunaan metode regresi multilinear dipilih karena data variabel bebas yang dipakai lebih dari satu, yakni sebanyak 28 deskriptor sebagai variabel bebasnya. Deskriptor tersebut kemudian analisis menggunakan metode regresi multilinear (Tabel 6). Data Hasil analisis regresi multilinear menghasilkan 4 persamaan model HKSA dengan nilai R, R² dan SE (*Standard Error*) yang didapat dari analisis 28 deskriptor masing-masing

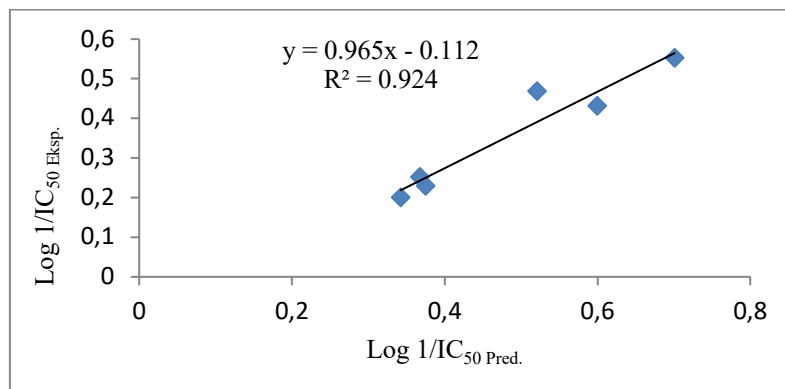
6 senyawa turunan benzopirazin (Yeni *et.al.* 2018). Hasil statistika menggunakan analisis regresi multilinear menunjukkan bahwa nilai R² yang memenuhi kriteria mempunyai potensi sebagai persamaan model HKSA yang dapat digunakan dengan nilai R² diatas 0.5 (Asmara *et.al.* 2015). Oleh sebab itu, berdasarkan kriteria tersebut model persamaan HKSA yang dapat digunakan adalah model 1 , model 2 dan model 3.

Tabel 7. Nilai PRESS dan Hasil Perbandingan Aktivitas Antimalaria Eksperimen dengan Prediksi dari 3 Model Persamaan

Kode Senyawa	Log 1/IC ₅₀ Eksp.	Log 1/IC ₅₀ Pred.		
		Model 2	Model 3	Model 4
A1	0.200659	0.20151	0.29039	0.34232
A2	0.229148	0.39039	0.38023	0.37549
A3	0.468521	0.35672	0.47979	0.52127
A4	0.251812	0.33880	0.27650	0.36754
A5	0.431798	0.38699	0.53633	0.59988
A6	0.552842	0.54947	0.63071	0.70104
PRESS		0.00793881	0.2108370889	0.5971580176

Penentuan nilai PRESS digunakan untuk melihat perbandingan $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Eksp.}}$ dengan $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Pred.}}$ yang didapat dari 3 model persamaan HKSA. Penentuan model persamaan HKSA terbaik dilanjutkan dengan menyeleksi ketiga model persamaan tersebut yang divalidasi untuk mencari model persamaan HKSA terbaik (Tabel 3). Selain itu, uji validasi dapat dilakukan dengan melihat hubungan atau korelasi antara nilai $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Eksp.}}$ dengan $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Pred.}}$ yang ditampilkan dalam bentuk kurva korelasinya (Gambar3). Pemilihan tersebut dilakukan dengan melihat beberapa pertimbangan, yakni nilai (R dan R^2) mendekati 1 dan nilai (SE dan $PRESS$) mendekati 0 (Kasmui and Kusuma, 2016).

Perbandingan nilai yang dapat dilihat pada kurva korelasi mengidentifikasi bahwa nilai $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Prediksi}}$ antara tiap model persamaan harus mempunyai hubungan yang erat dengan $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Eksperimen}}$ yang ditandai dengan nilai R^2 . Oleh karena itu, berdasarkan hal tersebut maka model persamaan terbaik HKSA yang dipilih adalah model persamaan 4. Dimana, pertimbangan tersebut dilakukan dengan melihat nilai 4 parameter dan kurva korelasi yang menunjukkan bahwa model persamaan 4 memiliki kriteria sebagai model persamaan HKSA terbaik. Model 4 : $\text{Log } 1/IC_{50} = 2.357 - (0.041) \text{EH} + (0.297) \text{Polari} - (0.024) \text{SAG} - (0.043) \text{ELUMO}$, dengan $n = 6$, $R = 0.963$, $R^2 = 0.928$, $SE = 0.08827$, $PRESS = 0.5971580176$.



Gambar 3. Kurva Korelasi $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Eksp.}}$ dengan $\text{Log } 1/IC_{50}^{\text{Pred.}}$ Persamaan Model 4 HKSA

KESIMPULAN

Pemodelan dan optimasi dilakukan menggunakan metode semi empiris AM1 terhadap struktur molekul pada keenam senyawa turunan benzopirazin. Model

persamaan HKSA terbaik didapat melalui analisis regresi multilinear yang dapat dipergunakan sebagai suatu persamaan yang mampu memprediksi aktivitas

biologi sebagai antimalaria pada senyawa turunan benzopirazin, yaitu menggunakan model 4: $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 2.357 - (0.041) \text{EH} + (0.297) \text{Polari} - (0.024) \text{SAG} - (0.043) \text{ELUMO}$ dengan $n = 6$, $R = 0.963$, $R^2 = 0.928$, $\text{SE} =$

0.08827 , $\text{PRESS} = 0.5971580176$. Dimana, model 4 dipilih sebagai persamaan HKSA terbaik melalui pertimbangan beberapa parameter seperti R , R^2 , SE dan PRESS .

DAFTAR RUJUKAN

- Ahmad, I. & Alam, H. 2011, Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dari Senyawa Aktif Antimalaria Diterpen Kassin Hasil Isolasi dari Biji Bagore (*Caesalpinia Crista Linn.*) dengan Parameter Elektronik, *J. Trop. Pharm. Chem.*, vol. 1, no. 2, hh. 119-127.
- Almi, Z., Belaidi, S., Lanez, T. & Tchouar, N. 2014, Structure Activity Relationships, QSAR Modeling and Drug-like calculations of TP inhibition of 1,3,4-oxadiazoline-2-thione Derivatives, *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, vol. 37, hh. 113-124.
- Arba, M., Ruslin, Nursan, Maulidiyah & Tjahjono, D. H. 2018, Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan Penambatan Molekul Senyawa Turunan Benzamida sebagai Inhibitor Alosterik Mitogen Enhanced Kinase (MEK). *Jurnal Kimia VALENSI*, vol. 4, no. 1, hh. 42-51.
- Armunanto, R & Sudiono, S. 2004, Relation Of Electronic Structures With Their Antimalaria Activities On Artemisinin Derivatives, *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 4, no. 3, hh. 121-217.
- Arum, D. N. J. 2012, *Statistik Deskriptif & Regresi Linear Berganda dengan SPSS*. Semarang, Semarang University Press.
- Asmara, A. P., Mudasir & Siswanta, D. 2015, Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik AM1, *Elkawnie: Journal of Islamic Science and Technology*, vol. 1, no. 2, hh. 125-138.
- Bharagava, D & Garg, G. 2012, Recent trends in synthesis of quinoxaline and its derivatives, *Journal of Pharmacy Research*, vol 5, no. 1, hh. 130-134.
- Brown, T. L., LeMay, H. E., Bursten, B. E., Murphy, C. J., Woodward, P. M. & Stoltzfus, M. W. 2012, *Chemistry*

- the central science*, USA, Pearson Education.
- Hadanu, R. 2018, A QSAR analysis of flavone derivatives of antimalarial compounds based on PM3 semi-empirical method, *Asian Journal of Chemistry*, vol. 30, no. 1, hh. 148-156.
- Hadi, A. A. 2016, Quantum-chemical study for some coumarin compounds by using semi-empirical methods, *J. ChemTech Research*, vol. 9, no.10, hh. 139-148.
- Hamzah, N., Rauf, A. & Anam, A. 2014, Studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan Docking Molekuler Senyawa Turunan Oxabicycloheptene Sulfonamide (Obhs) sebagai Antagonis Reseptor Estrogen- A pada Terapi Kanker Leher Rahim (Serviks), *JF FIK UINAM*, vol. 2, no. 1, hh. 39-45.
- Herlina, T., Syafruddin dan Udin, S. 2012, Senyawa Aktif Antikanker Payudara dan Antimalaria dari Tumbuhan Dadap Ayam (*Erythrina Variegata*) Secara In Vitro, *J. Manusia dan Lingkungan*, vol. 19, no. 1, hh. 30-36.
- Itte, P., Amshumali, M. K. & Pasha, M. 2017, Molecular modeling, geometry optimization and characterization of bimetallic complexes derived from s-indacene, *Universal Journal of Chemistry*, vol. 5, no. 3, hh. 48-57.
- Li, X., Li, N., Sui, Z., Bi, K. & Li, Z. 2017, An Investigation on the Quantitative Structure-Activity Relationships of the Anti-Inflammatory Activity of Diterpenoid Alkaloids, *Molecules*, vol. 22, no. 363, hh. 1-14.
- Mulyati, B. 2016, Studi Komputasi Interaksi Isoflavon dengan Reseptor Estrogen β Menggunakan Metode Oniom, *Jurnal Kimia dan Pendidikan*, vol 1, no. 2, hh. 137-147.
- Nindita, L. D. & Sanjaya, I. 2014, Modelling A Quantitative Structure and Activity Relationship (QSAR) in Pinocembrin and its Derivative as The Anti-Cancer, *UNESA Journal of Chemistry*, vol. 3, no. 2, hh. 26-34.
- Noor, M., Kasmui dan Kusuma, S. B. W. 2016, Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antimalaria Senyawa Turunan Quinoxalin, *Jurnal MIPA*, vol. 1, no. 1, hh. 51-56.
- Opsenica, D. M. & Solaja, B. A. 2009, Antimalarial peroxides, *J. Serb. Chem. Soc.*, vol. 74, no. 11, hh. 1155-1193.
- Patidar, A. K., Jeyakandan, M., Mubiya, A. K. & Selvam, G. 2011, Exploring Potential of Quinoxaline Moiety, *International Journal of PharmTech*

- Research*, vol. 3, no. 1, hh. 386-392.
- Pereira, J. A., Pessoa, A. M., Cordeiro, M. N. D. S., Fernandes, R., Prudencio, C., Noronha, J. P. & Vieira, M. 2015, Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 97, hh. 664-672.
- Quiliano, M. & Aldana, I. 2013, Quinoxaline and Arylaminoalcohol Derivatives as Antiplasmodial and Leishmanicidal Agents: A Review of our First Ten Years in the Field, *Rev. Virtual Quim.*, vol. 5, no. 6, hh. 1120-1133.
- Rahman, G. & Sutapa, W. 2009, Analisis pembuatan semikonduktor dari kompleks logam, *Bimafika*, vol. 1, hh. 7-12.
- Rakhman, K. A., Jayali, A. M., Abdjan, M. I., Ahmad, A. U. & Putra, C. A. R. 2018, 1.10-Phenanthroline as anti-radiation uv agent: spectrophotometry analysis and modeling, *Global Journal of Science Frontier Research: B Chemistry*, vol. 18, no. 3, hh. 25-29.
- Rakhman, K. A., Khadijah, Abdjan, M. I., Kumendong, N. & Puspitasari, S. D. 2019, Modeling of Anthocyanin Derivatives as Anti-UV Agents, *JOTCSA*, vol. 5, no. 3, hh. 1287-1294.
- Saraha, A. R., Rakhman K. A. & Sugrah, N. 2018. Anti UV-activity and elektronik transition study of 1,3-diphenyl-2-propenone using semi-empirical method ZINDO/s, *Asian Journal of Chemistry*, vol. 30, no. 5, hh. 1057-1060.
- Septiana, E., Gianni, D. & Simanjuntak, P. 2017, Toksisitas dan Aktivitas Antimalaria Melalui Penghambatan Polimerisasi Hem Secara In Vitro Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*), *Media Litbangkes*, vol. 27, no. 4, hh. 255-262.
- Siswanta, D. & Nugraha, G. 2017, Pemodelan dan Analisis QSAR Turunan Aminosulfenil Metilkarbamat sebagai Insektisida Menggunakan Metode Semiempirik Austin Model 1, *ALKIMIA*, vol. 1, no. 1, hh. 43-49.
- Syilfi, Ispriyanti, D. & Safitri, D. 2012, Analisis Regresi Linier Piecewise Dua Segmen, *Jurnal Gaussian*, vol. 1, no. 1, hh. 219-228.
- Vaulina, E., Chasani M. & Abdulghani, M. 2012, Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) Antikanker Senyawa Turunan Kalanon dengan Metode Semi Empiris PM3 (Parameterized Model 3), *Molekul*, vol.7, no. 2, hh. 130-142.
- Vicente, E., Charnaud, S., Bongard, E., Villar, R., Burguete, A., Solano, B.,

Ancizu, S., Silanes, S. P., Aldana, I., Vivas, L. & Monge, A. 2008, Synthesis and Antiplasmodial Activity of 3-Furyl and 3-Thienylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-Di-N-oxide Derivatives,

Molecules, vol. 13, hh. 69-77.

Yeni, Supandi & Khalishah, Y. 2018, HKSA dan Penambatan Molekuler Senyawa Turunan Kumarin sebagai Anti Kanker Kolon, *Bioeduscience*, vol. 2, no. 1, hh. 45-52.