

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS ANTIMALARIA SENYAWA TURUNAN QUINOXALIN

M Noor ✉ Kasmui, SBW Kusuma

Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima Februari 2016
Disetujui Maret 2016
Dipublikasikan April 2016

Keywords:

quinoxaline; antimalarial;
QSAR

Abstrak

Quinoxalin merupakan senyawa heterosiklik yang memiliki cincin benzena dan pirazin. Turunan quinoxalin yaitu 3-fenilquinoxalin 1,4-di N-oksida merupakan senyawa antimalaria yang berpotensi dan perlu dikaji. Kajian hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) antimalaria senyawa turunan quinoxalin menggunakan deskriptor hidrofobik dan elektronik. Optimasi model senyawa turunan quinoxalin menggunakan metode DFT dengan basis set 6311G menggunakan program *Gaussian09W*, dan nilai deskriptor diperoleh berdasarkan perhitungan kimia komputasi menggunakan program *Gaussian09W* dan *MarvinBeans*. Data deskriptor digunakan untuk menghitung nilai $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ dan dibandingkan dengan data eksperimen dari literatur. Hasil perhitungan dianalisis menggunakan metode regresi multilinear sehingga diperoleh persamaan HKSA:

$$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 31,890 + (-57,754) \text{ qC8} + (6,537) \text{ qC7} + (-770,959) \text{ qC10} + (-10,387) \text{ qC15} + (0,008) \text{ MSA} + (-0,532) \text{ Log P} + (-10,941) \text{ HOMO} + (0,285) \text{ momen dipol}$$

$$(n=12, R=0,976, R^2=0,953, SE=0,1305, PRESS=0,174)$$

Berdasarkan persamaan HKSA tersebut, didapatkan prediksi turunan senyawa quinoxalin dengan substituen pendonor etoksi dan etil yang memiliki aktivitas antimalaria yang lebih baik daripada pendonor metoksi dan metil.

Abstract

Quinoxaline is a heterocyclic compound containing a ring complex made up of benzene and pyrazine. Its derivative 3-phenylquinoxaline 1,4-di N-oxide is a potential antimalaria and need to be developed. Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis (QSAR) of quinoxaline as antimalarial drug has been conducted using electronic and hydrofobic descriptor. Optimization of an analog quinoxaline using DFT method with 6311G for basis set. The calculation for optimization obtained by using *Gaussian09W* program. Descriptor values obtained by using *Gaussian09W* program and *Marvin Beans*. $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$ is determined from descriptor values and compared with the experimental data. The equation is:

$$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 31,890 + (-57,754) \text{ qC8} + (6,537) \text{ qC7} + (-770,959) \text{ qC10} + (-10,387) \text{ qC15} + (0,008) \text{ MSA} + (-0,532) \text{ Log P} + (-10,941) \text{ HOMO} + (0,285) \text{ moment dipole}$$

$$(n=12, R=0,976, R^2=0,953, SE=0,1305, PRESS=0,174)$$

Based on QSAR equation, the potential of quinoxaline prediction compounds with ethoxy and ethyl group substituent yield good antimalarial activity than methoxy and methyl substituent.

© 2016 Universitas Negeri Semarang

PENDAHULUAN

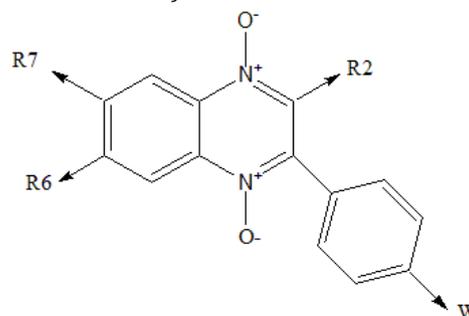
Penyakit malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* yang termasuk golongan protozoa, melalui perantara tusukan (gigitan) nyamuk *Anopheles sp* (Suhardiono 2005). Penyakit tersebut telah dikenal sebagai salah satu jenis penyakit utama yang menyebabkan kematian di daerah beriklim tropis. Setiap tahun, penyakit malaria dapat menyerang korban sampai 300-500 juta orang dan dapat menyebabkan kematian 1-3 juta orang, kebanyakan diantaranya adalah anak-anak (Hoffman *et al.* 2002).

Penelitian untuk mendapatkan obat antimalaria baru, baik obat-obatan sintesis maupun yang berasal dari bahan alam terus berlanjut. Salah satu sintesis obat malaria yang mulai dikembangkan adalah senyawa turunan quinoxalin yang telah diuji aktivitasnya oleh Vicente *et al.* (2008). Turunan senyawa quinoxalin atau benzopirazin yang diuji aktivitas biologis oleh Vicente *et al.* (2008) adalah senyawa 3-fenilquinoxalin 1,4-di-N-oksida menggunakan strain *P. falciparum* K1 untuk mendapatkan nilai *Half Maximal Inhibitory Concentration* (IC₅₀). Kemampuan parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia semakin berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit meskipun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standar maupun dosis yang lebih tinggi yang masih dapat ditolerir oleh pemakai obat. Senyawa quinoxalin perlu dikembangkan lebih lanjut untuk mengatasi masalah seperti resistensi yang nantinya akan timbul sekaligus untuk menghasilkan desain turunan quinoxalin yang memiliki nilai aktivitas biologis yang bagus.

Salah satu metode kimia komputasi yang populer dalam desain obat adalah Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA). Metode HKSA ini cukup terbukti baik sebagai alat untuk memprediksi struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru berdasarkan struktur dasar yang telah diketahui aktivitasnya dari eksperimen (Armunanto & Sudiono 2004). Pemodelan HKSA memerlukan deskriptor untuk menentukan nilai aktivitas suatu senyawa. Deskriptor yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptor elektronik muatan bersih atom, momen dipol,

energi LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) dan energi HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), indeks polarisabilitas, *Molecular Surface Area* (MSA), *Polar Surface Area* (PSA), dan koefisien partisi atau Log P. Penelitian ini menggunakan deskriptor struktur elektronik untuk menghasilkan persamaan HKSA karena interaksi antar molekul sangat dipengaruhi langsung oleh muatan atom-atom pada ujung aktifnya.

Pada penelitian ini, senyawa yang dikaji adalah senyawa quinoxalin yang merupakan senyawa heterosiklik yang memiliki cincin benzena dan pirazin, struktur senyawa ditunjukkan pada Gambar 1. Quinoxalin sendiri merupakan padatan yang memiliki titik lebur rendah yakni sekitar 29-30°C dan larut dalam air (Patidar *et al.* 2011).



Gambar 1. Struktur 3-fenilquinoxalin 1,4-di N-oksida

Mekanisme aksi dari senyawa turunan quinoxalin ini belum diteliti, namun pada penelitian sebelumnya aktivitas antimalaria senyawa quinoxalin berkorelasi dengan tingginya penghambatan pembentukan β -hematin, yang mengindikasikan bahwa senyawa tersebut mempengaruhi proses polimerisasi dari vakuola makanan (Vicente *et al.* 2008). Aktivitas biologis yang ditunjukkan oleh quinoxalin dari hasil penelitian secara *in vitro* dipengaruhi oleh beberapa faktor yang salah satunya karena adanya gugus trifluorometil (Quiliano & Aldana 2013).

Penelitian dilakukan dengan substitusi pada gugus R6 untuk gugus yang terikat pada posisi C nomor 6, R7 untuk gugus yang terikat pada posisi C nomor 6, dan W untuk gugus yang terikat pada posisi para dari gugus fenil. Melihat efek pengaruh gugus pendonor elektron yang dijelaskan Vicente *et al.* (2008) dapat meningkatkan aktivitas biologis maka dapat dilakukan prediksi aktivitas biologis

pada senyawa quinoxalin dengan substitusi gugus pendonor elektron seperti etil dan etoksi. Selain itu Armunanto & Sudiono (2004) pada penelitian antimalaria dengan senyawa artemisinin juga menggunakan gugus pendonor elektron dan menghasilkan aktivitas biologis yang dapat dipertimbangkan. Dengan demikian dapat dilakukan prediksi senyawa antimalaria usulan pada turunan quinoxalin dengan substitusi gugus pendonor elektron (Vicente *et al.* 2008).

Penelitian ini diharapkan mendapatkan model persamaan HKSA pada turunan senyawa quinoxalin dari hubungan antara deskriptor dan aktivitas biologi sehingga dapat menghasilkan usulan senyawa turunan quinoxalin dengan aktivitas melawan antimalaria yang lebih baik dari senyawa-senyawa yang sudah ada.

METODE

Penelitian HKSA antimalaria senyawa turunan quinoxalin ini mengkaji senyawa yang telah disintesis secara eksperimen oleh Vicente *et al.* (2008) menjadi sebuah model persamaan HKSA. Persamaan HKSA diperoleh dengan analisis regresi multilinier dari variabel bebas berupa deskriptor hidrofobik dan elektronik dengan variabel terikat berupa nilai $\text{Log } 1/IC_{50}$ senyawa turunan quinoxalin berdasarkan eksperimen Vicente *et al.* (2008).

Perhitungan kimia komputasi dilakukan menggunakan seperangkat komputer meliputi perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan memiliki spesifikasi berupa prosesor *Intel Quart Core*, *hard disk* 250 GB, dan *Random Access Memory (RAM)* 4 GB. Sementara perangkat lunak yang digunakan yaitu Sistem operasi *Windows Vista® Business OA(EM)(SEA)*, *GaussView3.07* untuk memasukkan metode perhitungan, *Marvin Beans* untuk menggambar model struktur quinoxalin dan menghitung nilai deskriptor, *Gaussian09W* untuk perhitungan kimia, dan *IBM SPSS 21* untuk menganalisis regresi multilinier pada pemodelan HKSA.

Penelitian diawali dengan menggambar model struktur senyawa turunan quinoxalin menggunakan *Marvin Beans*. Model struktur senyawa turunan quinoxalin dioptimasi menggunakan *Gaussian09W* dengan metode DFT

(B3LYP) dan basis set 6-311G yang sudah diatur menggunakan *GaussView3.07*. Metode HKSA senyawa antimalaria sebelumnya banyak menggunakan metode AM 1 dan PM 3 seperti dilakukan Tahir *et al.* (2005) dan Armunanto & Sudiono (2004). Namun karena metode semi empiris memiliki reabilitas yang rendah daripada DFT dan *Ab initio* maka pemilihan metode mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Kabanda & Ebenso (2012). Metode DFT tidak dapat menghitung kesalahan perhitungan tanpa membandingkannya dengan metode lain ataupun dengan eksperimen (Rifai *et al.* 2014). Dengan demikian perlu dilakukan perbandingan hasil optimasi dengan metode yang setara atau metode kuantum yang lebih tinggi. Nilai deskriptor hidrofobik dari senyawa turunan quinoxalin dihitung menggunakan *MarvinBeans* dan deskriptor elektronik dihitung menggunakan *Gaussian09W*. Persamaan HKSA antimalaria diperoleh dari analisis statistika dengan metode regresi linier menggunakan *IBM SPSS 21* sehingga diperoleh model persamaan terpilih yang kemudian digunakan untuk prediksi aktivitas antimalaria senyawa turunan quinoxalin prediksi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil perhitungan deskriptor digunakan untuk menghitung nilai IC_{50} yang merupakan ukuran efektivitas penghambatan suatu senyawa dalam fungsi biologis menggunakan model persamaan HKSA. Deskriptor yang dihitung pada penelitian ini adalah deskriptor elektronik berupa 20 muatan bersih qN1, qC2, qC3, qN4, qC5, qC6, qC7, qC8, qC9, qC10, qO11, qO12, qC13, qC14, qC15, qC16, qC17, qC18, qC19, qN20, momen dipol, energi HOMO dan LUMO, dan deskriptor hidrofobik yang berupa koefisien partisi atau Log P, PSA dan MSA. Semua deskriptor tersebut dilakukan analisis korelasi antar variabel dan deskriptor yang memiliki korelasi yang memenuhi parameter adalah qN4, qC5, qC6, qC7, qC8, qC9, qC10, qC14, qC15, qC16, qC17, qC18, momen dipol, energi HOMO dan LUMO, dan polarisabilitas.

Deskriptor yang memenuhi syarat dianalisis menggunakan regresi multilinier dengan metode *backward*. Hasil analisis regresi multilinier menghasilkan 6 model persamaan seperti terlihat

pada Tabel 3. Persamaan HKSA yang dipilih adalah persamaan yang mempunyai nilai R dan R² mendekati satu dan nilai SE dan PRESS yang mendekati nol. Model persamaan HKSA yang memenuhi parameter R, R² dan SE (*Standar Error*) dari keenam model tersebut didapatkan 3 model yang memiliki nilai R, R² dan SE yang paling bagus

yaitu model 1, 2, dan 3. Model persamaan HKSA dilakukan Uji *Predictive Residual Sum of Square* (PRESS) dengan membandingkan nilai Log 1/IC₅₀ prediksi dari ketiga model dengan nilai Log 1/IC₅₀ eksperimen dari literatur. Hasil perhitungan PRESS model 1, 2, dan 3 ditunjukkan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Model persamaan HKSA hasil analisis regresi multilinear

Model	Deskriptor	n	R	R ²	SE
1	Konstanta, qC8, qC7, qC10, qC15, MSA, Log P, HOMO, Momen Dipol, Indeks polarisabilitas, PSA	12	0,980	0,960	0,208253061117971
2	Konstanta, qC8, qC7, qC10, qC15, MSA, Log P, HOMO, Momen Dipol, PSA	12	0,980	0,960	0,147389512443863
3	Konstanta, qC8, qC7, qC15, qC10, MSA, Log P, HOMO, Momen Dipol	12	0,976	0,953	0,130582391907629
4	Konstanta, qC8, qC10, qC15, MSA, Log P, HOMO, Momen Dipol	12	0,974	0,948	0,119016929247136
5	Konstanta, qC8, qC10, qC15, MSA, Log P, Momen Dipol	12	0,960	0,922	0,122486150616148
6	Konstanta, qC8, qC10, MSA, Log P, Momen Dipol	12	0,960	0,922	0,119190522225327

Tabel 2. Analisis PRESS model persamaan HKSA

Senyawa	Log 1/IC ₅₀ eksperimen	Log 1/IC ₅₀ prediksi		
		Model 1	Model 2	Model 3
1	-0,35984	-0,50731	-0,50533	-0,24632
2	-0,09691	-0,25331	-0,24813	0,034962
3	0,022276	-0,12065	-0,10592	0,103156
4	0,031517	-0,11358	-0,10412	0,132899
5	0,031517	-0,1117	-0,10651	0,115489
6	0,327902	0,287945	0,294407	0,528717
7	0,387216	0,255733	0,263249	0,52653
8	0,420216	0,26981	0,277283	0,528702
9	0,431798	0,399594	0,404483	0,595593
10	0,443697	0,200558	0,207486	0,433398
11	0,568636	0,428141	0,431558	0,707736
12	0,721246	0,475591	0,480211	0,679529
	PRESS	0,28994822	0,268267	0,173675

Berdasarkan analisis PRESS, maka persamaan model HKSA yang dipilih adalah model persamaan 3 karena memiliki nilai PRESS yang rendah. Persamaannya sebagai berikut: Log 1/IC₅₀ = 31,890 + (-57,754) qC8 + (6,537) qC7 + (-770,959) qC10 + (-10,387) qC15 + (0,008) MSA + (-0,532) Log P + (-10,941) HOMO + 0,285 momen dipol dengan n = 12, R = 0,976, R² = 0,953, SE = 0,130582391907629, PRESS = 0,173675

n = 12, R = 0,976, R² = 0,953, SE = 0,130582391907629, PRESS = 0,173675

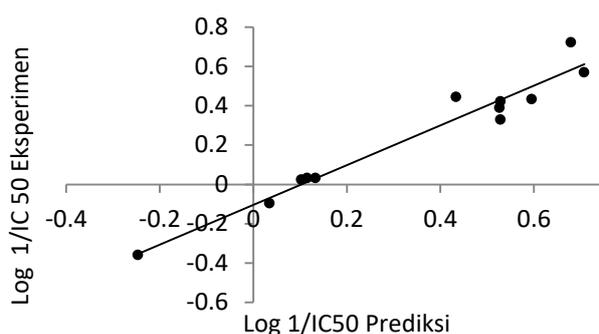
Grafik hubungan antara Log 1/IC₅₀ eksperimen dengan Log 1/IC₅₀ prediksi menggunakan model persamaan 3 ditunjukkan pada Gambar 2. Grafik tersebut menunjukkan kelinieran antara Log 1/IC₅₀ eksperimen dengan Log 1/IC₅₀ prediksi. Hasil persamaan tersebut menunjukkan deskriptor yang mempengaruhi

aktivitas antimalaria senyawa quinoxalin dari deskriptor elektronik adalah qC8, qC7, qC10, qC15, energi HOMO dan momen dipol, sedangkan deskriptor hidrofobik yang mempengaruhi adalah MSA, koefisien partisi. Model persamaan HKSA

yang terpilih digunakan untuk menentukan hasil prediksi nilai aktivitas antimalaria senyawa turunan quinoxalin prediksi dengan substitusi gugus etoksi dan etil dari 9 senyawa. Hasil nilai aktivitas prediksi ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil prediksi aktivitas antimalaria senyawa turunan quinoxalin prediksi

Nama senyawa	Log 1/IC ₅₀ Prediksi	IC ₅₀ (μM)
2-siano-7-etil-3(4-klorofenil)quinoxalin-1,4-di-N-oksida	0,724	0,188844226
2-siano-7-etoksi-3(4-klorofenil)quinoxalin-di-N-oksida	0,688	0,204928745
2-siano-7-etoksi-3-(4-etilfenil)quinoxalin-1,4-di N-oksida	0,095	0,804390513
2-siano-7-etoksi-3-(4-etilfenil)quinoxalin-1,4-di N-oksida	0,599	0,251716689
2-siano-7-etil-3-(4-florofenil) quinoxalin-1,4-di N-oksida	0,644	0,226773874
2-siano-7-etoksi-3-(4-florofenil)quinoxalin-1,4-di-N-oksida	0,559	0,275812808
2-siano-6,7-dietil-3-(4-florofenil)quinoxalin-1,4-di-N-oksida	0,945	0,113501178
2-siano-7-etil-3-[(4-triflorometoksi fenil]quinoxalin-1,4-di N-oksida	1,040	0,091132682
2-siano-7-etoksi-3-[(4-triflorometoksi)fenil]quinoxalin-1,4 di-N-oksida	0,790	0,162010951



Gambar 2. Grafik hubungan antara Log 1/IC₅₀ eksperimen dengan Log 1/IC₅₀ prediksi menggunakan model persamaan 3.

Berdasarkan hasil analisis, prediksi aktivitas antimalaria senyawa turunan quinoxalin di atas senyawa prediksi memiliki nilai IC₅₀ berkisar 0,091132682 μM sampai 0,804390513μM. Senyawa prediksi yang memiliki nilai IC₅₀ paling bagus adalah yang paling kecil, karena dengan konsentrasi yang sedikit sudah dapat menghambat pertumbuhan parasit antimalaria sampai 50%. Senyawa prediksi 8 atau 2-siano-7-etil-3-(4-triflorometoksi fenil quinoxalin-1,4-di N-oksida, merupakan senyawa yang nilai IC₅₀ paling bagus. Senyawa tersebut memiliki gugus OCF₃ sebagai substituen W dan CH₂CH₃ sebagai substituen R7. Hasil nilai aktivitas antimalaria senyawa prediksi apabila dibandingkan dengan nilai aktivitas

antimalaria senyawa kajian yang memiliki nilai IC₅₀ berkisar dari 2.29 μM sampai 0,19 μM. Hal tersebut menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ senyawa prediksi lebih baik daripada senyawa kajian. Pada senyawa kajian, senyawa yang memiliki nilai aktivitas paling bagus adalah senyawa kajian nomor 2 dengan memiliki gugus Cl sebagai substituen W dan CH₃ sebagai substituen R7. Hasil prediksi senyawa antimalaria turunan quinoxalin prediksi menunjukkan 9 senyawa turunan quinoxalin yang memiliki gugus substituen pendonor elektron etoksi dan etil menghasilkan nilai aktivitas yang lebih baik daripada senyawa kajian.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian HKSA, deskriptor molekuler yang mempengaruhi aktivitas antimalaria pada senyawa turunan quinoxalin adalah deskriptor elektronik qC1, qC2, qC5, qC18, energi HOMO, momen dipol dan deskriptor hidrofobik yang mempengaruhi yaitu MSA dan koefisien partisi. Persamaan HKSA pada senyawa turunan quinoxalin yang dapat dijadikan sebagai model untuk memprediksi aktivitas antimalaria pada senyawa turunan quinoxalin adalah $\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = 31,890 + (-57,754) \text{ qC8} + (6,537) \text{ qC7} + (-770,959) \text{ qC10} + (-10,387) \text{ qC15} +$

(0,008) MSA+ (-0,532) Log P+ (-10,941)HOMO+ (0,285) momen dipol dengan $n = 12$, $R = 0,976$, $R^2 = 0,953$, $SE = 0,130582391907629$, $PRESS = 0,173675$. Nilai aktivitas antimalaria sembilan senyawa prediksi turunan quinoxalin dengan substitusi gugus-gugus pendonor elektron etoksi dan etil menghasilkan senyawa yang memiliki nilai aktivitas yang lebih baik daripada senyawa kajian, dan senyawa prediksi yang memiliki nilai aktivitas antimalaria paling bagus adalah 2-siano-7 etil-3-[(4-triflorometoksi fenil] quinoxalin-1,4-di N-oksida.

DAFTAR PUSTAKA

- Armunanto R & Sudiono S. 2004. Relation of electronic structures with their antimalaria activities on artemisinin derivatives. *Indo J Chem* 4(3):212-217.
- Hoffman SL, Subramanian GM, Collins FM & Venter JC. 2002. Plasmodium, human and Anopheles genomics and malaria. *Nature* 415: 702-709.
- Kabanda MM & Ebenso EE. 2012. Density functional theory and quantitative structure-activity relationship studies of some quinoxaline derivatives as potential corrosion inhibitors for copper in acidic medium. *Int J Electrochem Sci* 7:8713 – 8733.
- Patidar AK, Mobiya MAK & Selvam G. 2011. Exploring potential of quinoxaline moiety. *Int J Pharm Tech Res* 3(1): 386-392
- 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* 5 (6):1120-1133.
- Rifai AA, Kasmui, & Hadisaputro S. 2014. Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa Turunandeoksibenzoin Terhadap Aktivitas Antioksidan Menggunakan Analisis Regresi Multilinear. *Indo J Chem Sci* 3(2):1-5.
- Suhardiono. 2005. Faktor-Faktor yang berhubungan dengan insiden penyakit malaria di kelurahan teluk dalam kecamatan teluk dalam kabupaten nias selatan. *Jurnal Mutiara Kesehatan Indonesia* 1(2):22-34.
- Tahir I, Mudasira IY & Mustofa. 2005. Quantitative structure-activity relationship analysis (QSAR) of vincadifformine analogues as the antiplasmodial compounds of the chloroquinosensible strain. *Indo J Chem* 5(3):255–260.
- Vicente ES, Charnaud, Bongard E, Villar A, Burguete A, Solano A, Ancizu S, Silanes SP, 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* 13:69-77.