

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF
STRUKTUR-AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN
1,8-NAFTALIMIDA-4-AMINOKUINOLIN
SEBAGAI ANTIMALARIA**

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Guna Memperoleh
Gelar Sarjana Sains
dalam Ilmu Kimia



Oleh: **MUHAMMAD SHOLAHUDDIN**

NIM: 1708036028

**PROGAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI WALISONGO SEMARANG
2021**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Sholahuddin

NIM : 1708036028

Jurusan : Kimia

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-
AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN 1,8-NAFTALIMIDA-4-
AMINOKUINOLIN SEBAGAI ANTIMALARIA**

Secara keseluruhan adalah hasil penelitian/karya saya sendiri, kecuali bagian tertentu yang dirujuk dari sumbernya.

Semarang, 23 Desember 2021

Pembuat Pernyataan,



Muhammad Sholahuddin

NIM. 1708036028

PENGESAHAN

Naskah skripsi berikut ini:

Judul : **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai Antimalaria**

Penulis : Muhammad Sholahuddin

NIM : 1708036028

Jurusan : Kimia

Telah diajukan dalam sidang *tugas akhir* oleh Dewan Penguji Fakultas Sains dan Teknologi UIN Walisongo dan dapat diterima sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana dalam ilmu kimia.

Semarang, 29 Desember 2021
DEWAN PENGUJI

Ketua Sidang



Dr. Ervin Tri Suryandari, M. Si.
NIP. 19740716 200912 2 001

Sekretaris Sidang



Atik Rahmawati, M. Si.
NIP. 19750516 200604 2 002

Penguji I




Dr. Eng. Anissa Adiwena Putri, M. Sc.
NIP. 19850405 201101 2 001

Penguji II



Kustomo, M. Sc
NIP. 19880226 201903 1 007

Pembimbing I



Ika Nur Fitriani, M. Sc.
NIP. 19930331 201903 2 018

Pembimbing II



Mutista Hafshah, M. Si.
NIP. 19940102 201903 2 015

NOTA DINAS

Semarang, 23 Desember 2021

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Walisongo
di Semarang

Assalamualaikum wr.wb.

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan dan koreksi naskah skripsi dengan:

Judul : **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai Antimalaria**
Nama : **Muhammad Sholahuddin**
NIM : 1708036028
Jurusan : Kimia

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas UIN Walisongo Semarang untuk diajukan dalam Sidang Munaqosah.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Pembimbing I



Ika Nur Fitriani, S.Pd., M.Sc

NIP. 199303312019032018

NOTA DINAS

Semarang, 23 Desember 2021

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Walisongo
di Semarang

Assalamualaikum wr.wb.

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan dan koreksi naskah skripsi dengan:

Judul : **Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai Antimalaria**
Nama : **Muhammad Sholahuddin**
NIM : 1708036028
Jurusan : Kimia

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas UIN Walisongo Semarang untuk diajukan dalam Sidang Munaqosah.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Pembimbing II



Mutista Hafshah, M.Si.

NIP. 199401022019032015

ABSTRAK

Judul : Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai Antimalaria

Nama : Muhammad Sholahuddin

NIM : 1708036028

Telah dilakukan penelitian terhadap senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas senyawa tersebut berdasarkan log IC₅₀. Pemodelan struktur molekul telah dilaksanakan secara komputasi dengan menggunakan paket program Avogadro 1.2.0 dan Hyperchem 8.0.5. Hasil optimasi geometri menggunakan metode semiempiris AM1 menghasilkan energi total dari masing-masing 25 senyawa. Deskriptor yang digunakan berupa muatan bersih atom, momen dipol, EHOMO, ELUMO, SAA, SAG, Polarisabilitas, Energi Hidrasi dan log P yang menunjukkan adanya hubungan aktivitas antimalaria. Hasil analisis regresi multiliner menunjukkan model persamaan terbaik terdapat pada model persamaan 1, yaitu:

$$\text{Log (IC}_{50}\text{)} = 1,3983 (\pm 0,7192) - 8,2044 (\pm 4,5362) qC_2 + 3,4984 (\pm 2,3215) qC_{14} + 0,4657 (\pm 0,1191) \log P + 0,0019 (\pm 0,0012) SAA$$

dengan n = 20; R = 0.914; R² = 0.8354; PRESS = 0.253.

Kata kunci: HKSA, turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin, AM1, Antimalaria

KATA PENGANTAR

Puji syukur panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat, taufik serta hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, beserta keluarga, para sahabat serta para pengikutnya. Penyusunan skripsi dengan judul “Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Senyawa Turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai Antimalaria” dimaksudkan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar Sarjana Sains di Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi ini tidak lepas dari berbagai pihak yang telah memberikan nasihat, bimbingan, arahan, serta dukungan dan do'a. Oleh sebab itu, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Imam Taufiq, M.Ag., Rektor Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang.
2. Dr. Ismail, M.Ag., Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang.
3. Malikhatul Hidayah, ST, M.Pd, Kepala Jurusan Kimia Universitas Islam Walisogo Semarang.
4. Ika Nur Fitriani, S.Pd., M.Sc., Dosen Pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, kritik, saran serta motivasi

kepada penulis dengan penuh pengertian dalam penyusunan skripsi.

5. Mutista Hafshah, M.Si., Dosen Pembimbing II yang memberikan banyak semangat, dan dedikasinya kepada penulis sehingga mampu untuk terus berkarya dalam proses penyusunan skripsi
6. Segenap Dosen, Pegawai dan Civitas Akademik Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang yang telah memberikan banyak ilmu pengetahuan dan pemahaman.
7. Segenap pengasuh Pondok Pesantren Daarun Najaah Jerakah, Gus M. Thoriqul Huda, S.H., dan segenap anggota keluarga, dan rekan-rekan santri yang telah memberikan segalanya kepada penulis, sebagai guru, serta sebagai orang tua yang senantiasa membina dan membimbing dalam perkembangan hidup penulis.
8. Kedua Orang Tua, Ayahanda tercinta (Alm. Bapak Abdul Mughni) dan ibunda tercinta (Ibu Rodliyah) Kepada ke-4 saudara penulis (Nurul, Hakim, Anis, Fidah) yang selalu memberikan do'a, dukungan, semangat dan kasih sayang kepada penulis sehingga menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
9. Keluarga besar kelas Kimia 2017, keluarga alumni El-Malida Semarang, keluarga KKN MIT DR XI Kelompok 07 UIN WS, yang telah turut membentuk pribadi penulis.

10. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah memberikan semangat demi terselesaikannya tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karenanya, penulis mengharapkan kritikan dan saran agar penulis dapat memperbaiki tugas akhir ini. semoga naskah skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

Semarang, 23 Desember 2021

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Shol' followed by a stylized flourish.

Muhammad Sholahuddin

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
PERNYATAAN KEASLIAN	i
PENGESAHAN.....	ii
NOTA DINAS.....	iii
ABSTRAK.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	9
C. Tujuan Penelitian.....	9
D. Manfaat Penelitian	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
A. Landasan Teori.....	11
1. Malaria	11
2. 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.....	20
3. Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) ...	24
4. Metode Semiempiris.....	28
B. Kajian Pustaka	30

BAB III METODE PENELITIAN.....	36
A. Alat.....	36
B. Bahan.....	36
C. Cara Kerja	39
1. Pemodelan senyawa dan optimasi geometri	39
2. Penentuan dan perhitungan deskriptor.....	40
3. Analisis <i>Multiple Linear Regression</i> (MLR).....	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
A. Optimasi Geometri.....	43
B. Perhitungan Sifat Kimia-Fisika	45
C. Analisis Hasil Penelitian	48
BAB V PENUTUP.....	62
A. Kesimpulan	62
B. Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	71
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	78

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Penggolongan obat antimalaria berdasarkan rumus kimianya (Sweetman, 2009).....	14
Tabel 3. 1 Senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin tersubstitusi (Shalini et al., 2020)	37
Tabel 4. 1 Deskriptor-deskriptor dan model persamaan <i>training set</i> hasil MLR.....	50
Tabel 4. 2 Nilai R dan R ² pada model persamaan <i>training set</i> hasil MLR	51
Tabel 4. 3 Nilai R ² test set terhadap model persamaan <i>training set</i>	53
Tabel 4. 4 Nilai PRESS pada model persamaan hasil MLR.....	55
Tabel 4. 5 Perbandingan nilai Log IC ₅₀ model persamaan 1 ..	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Struktur molekuler 2a dan 2b dari konjugat Acridine-Naphthalenediimide (Dana et al., 2016)...	4
Gambar 1. 2 Senyawa turunan 4-aminokuinolin (Singh et al., 2016).....	7
Gambar 2. 1 Siklus hidup parasit malaria (NIAID, 2016).....	13
Gambar 2. 2 Rute sintetik umum dan penomoran dari 1,8- naftalimida (Banerjee et al., 2013).....	22
Gambar 2. 3 Formula struktural 4-aminokuinolin (PubChem, 2005).....	23
Gambar 2. 4 Struktur analog 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin (Shalini et al., 2020)	24
Gambar 2. 5 Struktur molekuler 2a dan 2b dari konjugat Acridine-Naphthalenediimide (Dana et al., 2016)	32
Gambar 2. 6 Senyawa turunan 4-aminokuinolin (Singh et al., 2016).....	33
Gambar 3. 1 Struktur analog 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin (Shalini et al., 2020)	37
Gambar 3. 2 Penomoran atom-atom pada kerangka struktur induk 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin	41
Gambar 4. 1 Senyawa 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebelum dan sesudah optimasi	45
Gambar 4. 2 Grafik analisis korelasi nilai log $IC_{50prediksi}$ ($Y_{(calc)}$) dan nilai log $IC_{50eksperimen}$ ($Y_{(obs)}$).....	58

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Nilai deskriptor hasil perhitungan <i>single point</i> senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin	71
LAMPIRAN 2. Nilai deskriptor hasil perhitungan <i>properties, orbitals</i> , dan <i>QSAR properties</i> senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin	74
LAMPIRAN 3. Nilai R^2 <i>test set</i> senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin	75

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Salah satu penyakit yang mendapatkan sorotan khusus dan serius di seluruh dunia adalah penyakit malaria. Laporan yang menyangkut kasus kematian manusia akibat penyakit malaria masih terbilang tinggi. *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa dari tahun 2016 sampai tahun 2020, terdapat peningkatan kasus dari 226 ke 241 juta kasus diseluruh dunia dengan angka kematian dari 566.000 menjadi 627.000 jiwa (WHO, 2021). Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui jumlah kasus malaria masih terus meningkat meskipun jika dibandingkan dengan kasus malaria 20 tahun terakhir dapat dikatakan kasus malaria menurun sebab obat untuk penyakit tersebut sudah ditemukan sejak lama.

Pengembangan obat untuk penyakit malaria telah banyak dilakukan, diantaranya golongan kuinolin (klorokuin, primakuin, kuinin, amodiakuin, meflokuin), turunan artemisinin (artemisinin dan artesunat), dan antifolat (proguanil, pirimetamin dan sulfadoksin)(Saifi et al., 2013). Secara umum mekanisme kerja obat-obatan tersebut dalam melawan

penyakit malaria adalah dengan membentuk kompleks ikatan yang kuat dengan hematin dan menghambat pembentukan hemozoin yang terkumpul pada vakuola pencernaan parasit malaria. Akibatnya, suplai makanan terhenti dan parasit tersebut mati (Tilley et al., 2003).

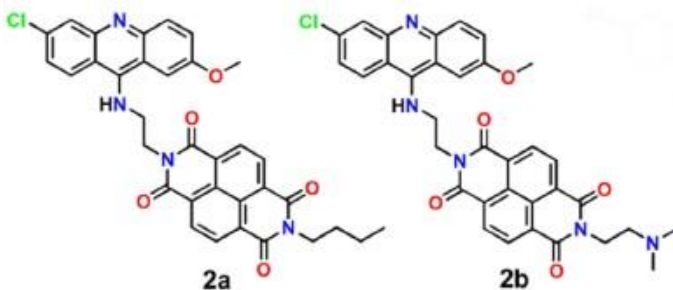
Salah satu obat yang digunakan selama beberapa dekade sebagai lini depan untuk pengobatan dan pencegahan penyakit (profilaksis) malaria adalah klorokuin. Obat ini merupakan salah satu obat yang sering digunakan di seluruh dunia untuk mengobati penyakit malaria (White et al., 2014). Obat klorokuin juga sempat digunakan untuk perawatan pasien terjangkit COVID-19 meskipun *Food and Drug Administration* (FDA) telah mencabut otorisasi penggunaan daruratnya pada bulan Juli tahun 2020 (FDA, 2020). Hal tersebut menunjukkan bahwa klorokuin memiliki potensi besar dalam bidang pengobatan.

Beberapa tahun belakangan ini parasit telah beresistensi terhadap obat-obatan untuk penyakit malaria contohnya resistansi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin dan artemisinin yang telah menyebar ke berbagai wilayah yang terjangkit malaria (MAG, 2018). Adanya resistansi terhadap obat

antimalaria standar menunjukkan perlu diteliti senyawa antimalaria baru dengan efektivitas pengobatan yang lebih tinggi atau minimal mendekati hal tersebut. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Shalini et al., (2020) meneliti tentang sintesis turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin yang menghasilkan 25 turunan senyawa. Dari senyawa turunan yang dihasilkan 19 diantaranya memiliki nilai *Inhibitor Concentration 50* (IC_{50}) lebih rendah daripada senyawa klorokuin. Dilaporkan bahwa klorokuin sebagai obat antimalaria standar memiliki IC_{50} sebesar 232.65 nM. IC_{50} adalah konsentrasi obat yang diperlukan untuk penghambatan 50% (Swinney, 2011). Nilai IC_{50} mengindikasikan bahwa suatu senyawa memiliki keefektifan sebagai antiplasmodial/antimalaria dengan menghambat proses biologis tertentu hingga setengahnya.

Berdasarkan penelitian-penelitian senyawa antimalaria yang telah dilakukan, masih sedikit penelitian potensi senyawa antimalaria dari naftalimida. Misalnya Tischer et al., (2010) meneliti tentang senyawa bisquaternary bisnaphthalimides dengan hasil bahwa secara keseluruhan senyawa ini merupakan kandidat yang menjanjikan sebagai senyawa aktif baru melawan *Plasmodium falciparum*.

Dana et al., (2016) meneliti tentang sintesis konjugat Acridinine-Naphthalenediimide. Di antara molekul tersebut, senyawa 2a dan 2b ditemukan paling kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 3,65 nM dan 4,33 nM terhadap *P. falciparum* 3D7. Struktur molekuler 2a dan 2b yang disajikan dalam Gambar 1.1, keduanya memiliki nilai IC_{50} masing-masing 52,20 nM dan 28,53 nM terhadap strain *P. falciparum* W2 yang sekitar 1 urutan lebih baik daripada obat standar klorokuin.



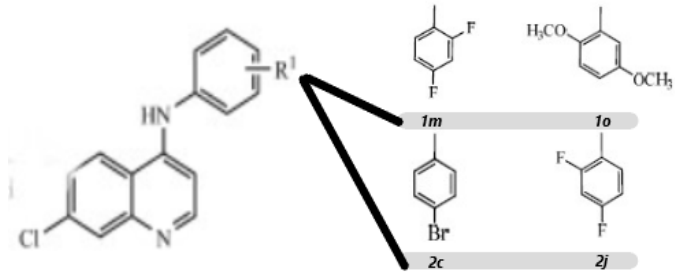
Gambar 1. 1 Struktur molekuler 2a dan 2b dari konjugat Acridine-Naphthalenediimide (Dana et al., 2016)

Penelitian senyawa antimalaria lain berbasis senyawa naftalimida telah dilakukan oleh Rad et al., (2017) tentang sintesis rangkaian trans- β -laktam tersubstitusi naftalimido oleh sikloaddisi ketena-imina stereoselektif. Hasil penelitian tersebut yaitu senyawa turunan 3c (2-(2-(Anthracen-9-yl)-1-(4-

methoxyphenyl)-4-oxoazetidin-3-yl)-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3(2H)-dione) dan *3i (2-(1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetidin-3-yl)-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3(2H)-dione*) memiliki aktivitas malaria dengan nilai IC₅₀ sebesar 3 µM dan 5 µM..

Adapun penelitian tentang senyawa 4-aminokuinolin sebagai antimalaria sudah banyak dilakukan dan diketahui manfaatnya. Misalnya Manohar et al., (2013) meneliti tentang senyawa hibrida berbasis 4-aminokuinolin-1,3,5-triazina. Dari total 28 senyawa yang disintesis, Sepuluh senyawa yang terdiri dari senyawa *N2-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}-6-(morpholin-4-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (6), *N2-{4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl}-6-(morpholin-4-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (8), *N2-{3-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]propyl}-N4-(4-ethylphenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (10), *N2-{4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl}-N4-(4-ethylphenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (11), *N2-{3-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]propyl}-N4-(4-fluorophenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (13), *N2-{4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl}-N4-(4-fluorophenyl)-6-(morpholin-4-*

$yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine$ (14), $N2-\{3-\{[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]propyl\}-N4-(4-methoxyphenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine$ (16), $4-\{[4-\{2-\{[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl\}amino\}-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino\}butan-1-ol$ (27), $4-\{[4-\{[4-\{[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl\}amino\}-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino\}butan-1-ol$ (29) dan $2-\{[4-\{[4-\{[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl\}amino\}-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino\}ethan-1-ol$ (33) menunjukkan aktivitas yang lebih baik daripada klorokuin terhadap klon W2 *P. falciparum*. Kemudian Singh et al., (2016) meneliti tentang aktivitas dua rangkaian turunan 4-aminokuinolin baru dan menemukan senyawa tersebut efektif melawan *P. falciparum* dalam kondisi in vitro khususnya empat turunan paling aktif 1m, 1o, 2c dan 2j. Senyawa turunan 4-aminokuinolin tersebut dapat dilihat pada Gambar 1.2.



Gambar 1. 2 Senyawa turunan 4-aminokuinolin (Singh et al., 2016)

Sementara itu, penelitian senyawa 4-aminokuinolin sebagai antimalaria lainnya dilakukan oleh Kondaparla et al., (2018) yang meneliti tentang sintesis turunan imidazol baru dari 4-aminokuinolin. Beberapa senyawa turunannya yang terdiri dari 7-Chloro-N-(2-(5-(3-methylthiophen-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (6), 7-Chloro-N-(2-(5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (8), 7-Chloro-N-(2-(5-(4-isopropylphenyl)-1H-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (9) dan 7-Chloro-N-(2-(5-(cyclopentyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (17) menunjukkan aktivitas yang sebanding dengan klorokuin terhadap strain K1 dari *P. falciparum*.

Penelitian potensi turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin dapat dilakukan menggunakan kimia

komputasi dengan metode HKSA. Kimia komputasi menghubungkan data prediksi secara teoritis dengan data hasil eksperimen di laboratorium, *Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR)* diketahui sebagai hubungan struktur dan sifat yang divisualisasikan sebagai aktivitas biologis (Siswanta & Nugraha, 2017). Adapun hubungan kuantitatif aktivitas biologis struktur molekul suatu senyawa dapat digunakan untuk penelitian mengenai desain senyawa antimalaria secara komputasi (Ahmad & Alam, 2011).

QSAR atau sering disebut dengan Metode Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) digunakan untuk mendesain obat baru dan mempelajari hubungan antara aktivitas dan struktur suatu senyawa dengan secara komputasi. Penggunaan metode HKSA diawali dengan optimasi geometri atau pemodelan struktur menggunakan paket program Hyperchem untuk mendapatkan deskriptor (Hamzah et al., 2014). Perhitungan deskriptor-deskriptor molekul secara komputasi dapat memprediksi suatu aktivitas biologi. Metode HKSA pada dasarnya berfokus untuk menghubungkan deskriptor secara komputasi dengan aktivitas secara eksperimental (Armunanto & Sudiono, 2010).

Pada penelitian ini, akan dilakukan pengujian HKSA turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin dengan metode semi empiris AM1 (Austin Model 1). Hal ini dilakukan karena adanya teknologi dalam bidang kimia komputasi dapat mempermudah penemuan kandidat obat malaria baru dengan aktivitas lebih baik daripada obat yang sudah ada.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana model persamaan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin?
2. Bagaimana mencari deskriptor yang memiliki aktivitas antimalaria terbaik dari senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk membentuk model persamaan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.
2. Untuk mencari deskriptor yang memiliki aktivitas antimalaria terbaik dari senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai model persamaan HKSA senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.
2. Memberikan informasi mengenai deskriptor yang memiliki aktivitas antimalaria terbaik dari senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.
3. Memberikan informasi mengenai pengaruh deskriptor terpilih terhadap aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

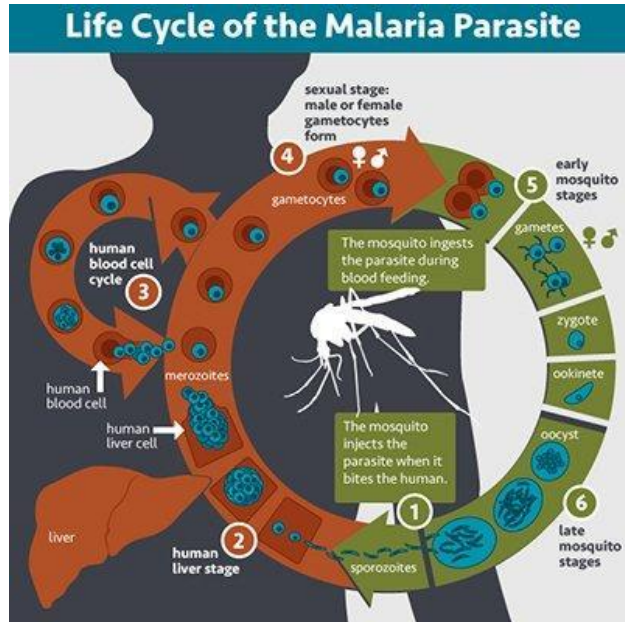
1. Malaria

Malaria merupakan suatu penyakit infeksi dari protozoa genus *Plasmodium* yang mempunyai gejala kesehatan berupa demam, pembesaran limpa dan anemia. Penyebab utama penyakit tersebut adalah adanya infeksi protozoa yang menular dari manusia ke manusia lain lewat gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Faktor-faktor yang mempengaruhi penularan malaria yaitu faktor parasit (*plasmodium*), faktor nyamuk *Anopheles* (vektor), faktor manusia (host), dan faktor lingkungan (Setyaningrum et al., 2008).

Penyakit malaria disebabkan oleh Protozoa dari genus *Plasmodium* yang tergolong ke dalam kelas Sporozoa. Spesies *plasmodium* yang sering menginfeksi manusia terdiri dari *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium vivax*. *P. vivax* menyebabkan malaria tertiana, penyakit yang disebabkan oleh parasit ini sangat sering dijumpai. *P. malariae* sendiri merupakan penyebab malaria kuartana dengan tingkat keganasan

sedang. *P. ovale* menyebabkan malaria ovale, sedangkan *P. falciparum* menyebabkan malaria tropika. Spesies *P. falciparum* paling berbahaya karena penyakit malaria yang ditimbulkan dalam waktu singkat dapat menyerang eritrosit dalam jumlah besar, akibatnya terjadi berbagai komplikasi pada organ-organ tubuh yang membahayakan kesehatan manusia (Permata et al., 2016).

- a. Siklus hidup parasit dan gejala yang ditimbulkannya
Siklus parasit malaria dalam tubuh manusia terjadi secara aseksual dan siklus seksualnya terjadi didalam tubuh nyamuk. Oleh sebab itu, manusia dan nyamuk merupakan tempat hidup perantara dan terakhir, untuk parasit malaria. Siklus hidup parasit malaria dapat dilihat di Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Siklus hidup parasit malaria (NIAID, 2016)

Penyakit malaria pada manusia memiliki beragam jenis gejala yang muncul. Gejala-gejala awal non spesifik yang memiliki kesamaan dengan gejala-gejala suatu penyakit infeksi sistemik virus, seperti kelesuan, kelelahan, sakit kepala, rasa tidak enak pada bagian perut dan otot yang disertai sakit, diikuti dengan demam, menggigil, berkeringat, anoreksia, rasa tidak enak badan yang semakin memburuk dan muntah. Gambaran karakteristik lainnya dari malaria ialah anemia, demam secara berkala, splenomegali dan

trombositopeni. Efek gejala penyakit malaria yang muncul tergantung jenis plasmodium penyebab infeksi dan kekuatan sistem imunitas dalam tubuh manusia (Aswad, 2009).

b. Obat malaria dan mekanisme kerjanya

Berdasarkan rumus kimianya, penggolongan obat-obatan antimalaria dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Penggolongan obat antimalaria berdasarkan rumus kimianya (Sweetman, 2009)

No.	Nama Senyawa	Nama Obat
1	4-aminokuinolin	Klorokuin, Amodiaquin
2	4-metanolkuinolin	Meflokuin
3	Diaminopirimidin	Pirimetamin
4	8-aminokuinolin	Primakuin, Kinosid
5	9-fenantren metanol	Halofantrin
6	Tetrasiklin	Tetrasiklin, Doksisisiklin
7	4-metal kuinolin	Kuinin, Kinidin, Meflokuin
8	Sulfonamida	Sulfadoksin, Sulfametopirazin
9	Linkosamida	Klindamisin
10	Seskuiterpen lakton	Artemether, Artesunat
11	Biguanida	Proguanil, Klorproguanil
12	Hidroksinaftokuinon	Atovakuon
13	Sulfon	Dapson
14	Diklorobenzilidin	Lumefantrin

Berdasarkan cara kerja obat pada siklus hidup Plasmodium, dapat dibagi ke dalam 4 jenis sebagai berikut (Sweetman, 2009):

1) Obat antimalaria Gametosida

Obat ini membunuh stadium gametosit di dalam darah manusia. Contoh: Primakuin

2) Obat antimalaria Sporontosida

Obat ini tidak mempengaruhi secara langsung pada gametosit dalam tubuh manusia tetapi mencegah sporogoni pada tubuh nyamuk.

3) Obat antimalaria Skizontosida darah

Obat ini merusak dan membunuh Plasmodia yang terdapat dalam darah manusia. Contoh: Klorokuin, Kuinin, Meflokuin, dll.

4) Obat antimalaria Skizontosida jaringan

Obat ini membunuh Plasmodia pada fase eksoeritrositik di dalam hati dan mencegah invasi Plasmodia dalam sel darah. Contoh: Primakuin, Proguanil, Primetamin.

Berdasarkan tempat kerja obat antimalaria pada organel subseluler Plasmodium, obat-obat ini dapat dikelompokkan sebagai berikut (Rosenthal, 2003):

- 1) Obat golongan kuinolin metanol (meflokuin dan kinkuinin) dan 4-aminokuinolin (amodiakuin dan klorokuin) berkonsentrasi dalam vakuola makanan yang bersifat asam. Obat golongan ini sangat esensial dalam mengganggu proses pencernaan hemoglobin oleh parasit dengan jalan mengadakan interaksi dengan β -hematin atau menghambat pembentukan hemozoin. Target baru obat golongan ini adalah menghambat enzim plasmepsin dan enzim falcipain yang berperan dalam pemecahan globin menjadi asam amino. Hemozoin dan asam amino diperlukan untuk pertumbuhan parasit sehingga jika pembentukan dihambat maka parasit akan mati.
- 2) Antibiotik seperti azitromisin, doksisisiklin, dan klindamisin bekerja di dalam organel plastid seperti kloroplas yang disebut apikoplas. Obat ini menghambat translasi protein sehingga progeni parasit yang diberi obat mengalami kematian.
- 3) Atovakuon dan senyawa lain tertentu menghambat transport elektron dalam mitokondria dan melalui penghambatan oksidoreduktase sitokrom C. Dalam mitokondria

antifolat mengganggu biosintesis folat de novo dalam sitosol.

- 4) Obat anti-malaria Sulfadoksin Pyrimetamin (SP) dan kombinasi baru Klorproguanil-Dapson (Lapdap) merupakan inhibitor kompetitif yang berperan dalam jalur folat.
- 5) Generasi obat dari Artemisin menghasilkan radikal bebas yang berfungsi untuk mengalkilasi membran parasit.

Mekanisme kerja dari obat antimalaria dapat terjadi dengan beberapa proses, diantaranya:

- 1) Berinteraksi dengan DNA (asam deoksiribonukleotida)

Turunan 9-aminoakridin, 4-aminokuinolin, 8-aminokuinolin dan kuinoluinometanol menunjukkan efek schizotonsid yang cepat dengan cara berinteraksi dengan DNA parasit. Turunan diatas mempunyai sistem cincin dasar, dapat mengadakan interkalasi dengan pasangan basa dobel heliks DNA.

Kuinin, dapat mengikat DNA melalui tiga jalur, yaitu:

- a) Cincin kuinolin berinterkalasi di antara pasangan basa dobel heliks DNA, membentuk kompleks alih muatan.

- b) Gugus hidroksil alkohol membentuk ikatan hidrogen dengan salah satu pasangan basa.
- c) Gugus kompleks kuinoklidin terproyeksi pada salah satu alur DNA, dan gugus amin alifatik tersier yang terprotonisasi membentuk ikatan ion dengan gugus fosfat double heliks DNA yang bermuatan negatif.

Pembentukan kompleks akan menurunkan keefektifan DNA parasit untuk bekerja sebagai template enzim DNA dan RNA (asam ribonukleotida) polimerase sehingga terjadi pemblokiran sintesis DNA dan RNA (Hari, 2016).

Turunan aminokuinolin, membentuk kompleks dengan DNA melalui dua jalur, yaitu:

- a) Gugus amin alifatik tersier rantai samping yang terprotonisasi, membentuk ikatan ion dengan gugus fosfat double heliks DNA yang bermuatan negatif, melalui celah minor.
- b) Alih muatan yang lebih khas atau interaksi hidrofob yang melibatkan cincin aromatik dan pasangan basa guanin-sitosin DNA.

Klorokuin dan amidokuin, membentuk kompleks dengan DNA melalui dua jalur, yaitu:

- a) Gugus amin alifatik tersier rantai samping yang terprotonisasi membentuk ikatan ion dengan

gugus fosfat double helix DNA yang bermuatan negatif.

b) Gugus 7-Cl dapat membentuk ikatan elektrostatik dengan gugus 2-amino guanine yang bersifat khas (Siswandono & Sukardjo, 2000).

2) Menghambat enzim dihidrofolat reductase

Turunan biguanida dan diaminopirimidin, mempunyai aktivitas antimalaria karena menghambat secara selektif enzim dihidrofolat menjadi asam tetrahidrofolat pada parasit. Penghambatan ini mempengaruhi biosintesis plasmodia terutama pembentukan basa purin, pirimidin dan DNA. Meskipun turunan ini tidak bekerja secara selektif terhadap enzim parasit, tetapi dapat mengikat enzim dihidrofolat reduktase plasmodia lebih kuat dibanding isoenzim pada tuan rumah. Efek pemblokiran ini tidak berbahaya bagi tuan rumah karena asam folinat yang diperlukan dipasok dari luar melalui makanan (Hari, 2016).

3) Menghambat enzim dihidropteroat sintetase

Turunan sulfonamide dan sulfon bekerja sebagai antimalaria karena dapat menghambat

secara selektif enzim dihidropteroat sintetase, yang mengkatalisis kondensasi ester pirofosfat dari 2-amino-4-okso-6-hidroksimetildihidropteridin dengan asam p-aminobenzoat dengan asam dihidropteroat. Hambatan ini dapat menyebabkan kematian parasit (Hari, 2016).

4) Menghambat sintesis protein

Tetrasiklin, eritromisin, makrolida dan seskuiterpen lakton bekerja sebagai antimalaria dengan cara menghambat sintesis protein parasit (Aswad, 2009).

5) Mekanisme kerja lainnya

Klorokuin, sinkonin, kuinidin serta kuinin berikatan dengan afinitas yang tinggi feriprotoporfirin IX, suatu gugus prostetik dan hemoglobin, mioglobin dan enzim tertentu, membentuk kompleks koordinasi, mengakibatkan kerusakan dan lisisnya membran parasit malaria (Hari, 2016).

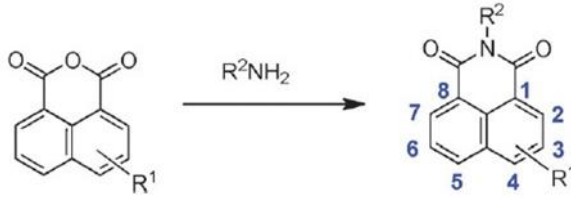
2. 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin

Naftalimida pertama kali dikenal sebagai agen sitotoksik interkalasi pada awal 1980-an dan sejak itu banyak turunannya telah dievaluasi untuk aktivitas

antitumor, dengan dua contoh dari kelas senyawa ini (mitonafida dan amonafida) telah memasuki uji klinis (Ingrassia et al., 2009). 1,8-naftalimida dengan minimal satu gugus 3-nitro dan lengan penghubung yang mengandung minimal satu gugus amino telah terbukti bermanfaat untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik dalam rangkaian naftalimida (Braña & Ramos, 2001).

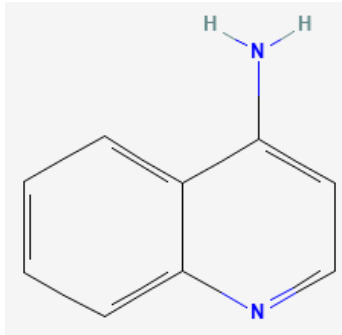
1,8-naftalimida merupakan kelas agen pengikat DNA yang awalnya dikembangkan oleh Brana dan rekan kerjanya (Braña & Ramos, 2001). Pembuatan turunan naftalimida awal ini dicapai dengan penggabungan elemen struktural dari berbagai agen antikanker yang dikenal ke dalam satu struktur, misalnya b-nitronaphthalene dari asam aristolochic, rantai samping basa dari tilorone dan morpholine b-thalidomide dan unit glutarimide dari cycloheximide (Banerjee et al., 2013).

Senyawa naftalimida dapat dibuat dari 1,8-naphthalic anhydrides yang sesuai melalui reaksi dengan amina. Reaksi ini dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Rute sintetik umum dan penomoran dari 1,8-naftalimida (Banerjee et al., 2013)

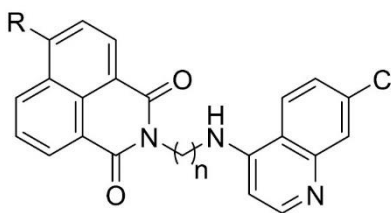
Naftalimida adalah kelas imida polisiklik yang terdiri dari sistem cincin aromatik atau heteroaromatik datar yang kekurangan π . Ini umumnya dicirikan oleh adanya kromofor aromatik planar tri- atau tetra-siklik dan satu atau dua rantai samping basa fleksibel. Sebagian besar turunan naftalimida bersifat fluoresen dan memiliki banyak aktivitas biologis seperti aktivitas antikanker terhadap murine dan sel tumor manusia (Li et al., 2011). Sintesis turunan naftalimide baru salah satunya dapat dilakukan menggunakan senyawa 4-aminokuinolin. Bentuk aminokuinolin dengan gugus amino pada posisi 4 kuinolin disajikan dalam Gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Formula struktural 4-aminokuinolin (PubChem, 2005)

Sejak tahun 1940 golongan 4-aminokuinolin dipakai untuk pengobatan dan kemoprofilaksis (pemberian obat dengan dosis yang tepat untuk menurunkan risiko suatu penyakit menjadi fatal). Namun kegunaan obat golongan ini untuk melawan *P. falciparum* telah minim manfaatnya disebabkan resistan obat. Meskipun hal ini tidak mempengaruhi prioritas pilihan golongan 4-aminokuinolin sebagai pengobatan penyakit malaria. Obat antimalaria 4-aminokuinolin bersifat schizontocidal (agen yang secara selektif merusak skizon parasit sporozoa) dan gametocytocidal (agen yang secara selektif merusak gamet parasit protozoa). 4-aminokuinolin di dalamnya termasuk senyawa klorokuin, amodiakuin, dan piperakuin (Hafiz et al., 2020).

Sintesis turunan naftalimida menggunakan 4-aminokuinolin baru dilakukan oleh Shalini et al. Mereka telah melakukan penelitian sintesis konjugat 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai antiplasmodial/antimalaria. Struktur dari senyawa 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin disajikan pada Gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Struktur analog 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin (Shalini et al., 2020)

3. Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA)

HKSA merupakan hasil akhir dari suatu proses yang dimulai dengan mendeskripsikan suatu struktur molekul dan diakhiri dengan kesimpulan, hipotesis, dan prediksi dari sifat kimia-fisika dan biologis molekul tersebut. HKSA didasarkan pada prediksi bahwa struktur suatu molekul (secara geometri, elektronik, sterik) bertanggung jawab terhadap sifat fisika, kimia, dan respon biologisnya yang dijelaskan dalam beberapa deskriptor. Suatu bahan kimia yang

serupa dan merupakan senyawa baru yang akan dirancang dan belum dilakukan pengujian bisa diketahui aktivitasnya menggunakan persamaan HKSA tersebut (Todeschini & Consonni, 2009).

Prediksi mendasar dari HKSA adalah adanya hubungan kuantitatif antara struktur molekul dengan aktivitas biologis dari suatu molekul. Parameter elektronik seperti muatan bersih atom dan momen dipol serta parameter non elektronik seperti polarisabilitas dan log P digunakan bersamaan untuk menentukan suatu hubungan atom dan molekul dalam ruang lingkup pembentukan ikatan elektrostatik, konformasi & ukuran molekul, koefisien partisi senyawa dan lain sebagainya (Salter-Duke et al., 2000).

Pembuatan model persamaan HKSA yang mewakili sifat dari suatu susunan senyawa merupakan tujuan akhir dari HKSA. Pemilihan data set dari beberapa molekul diperlukan untuk mendapatkan model tersebut. HKSA pada zaman dahulu hanya dikembangkan pada senyawa konginerik. Namun seiring dengan perkembangan zaman, HKSA mulai dipakai pada berbagai jenis senyawa untuk mempercepat pengetahuan tentang suatu molekul baru. Hasil dari peramalan suatu model sangat bergantung pada tersedianya data penelitian yang

telah dilakukan. Data eksperimen suatu senyawa bisa diperoleh dengan mencari referensi dan melakukan eksperimen (Todeschini & Consonni, 2009).

Salah satu proses penentuan model HKSA adalah pemilihan deskriptor yang tepat. Secara umum, tidak ada standar yang mengatur pemilihan penggunaan deskriptor terbaik untuk sebuah penelitian. Namun setidaknya ada 3 parameter yang harus terpenuhi dalam deskriptor-deskriptor yang digunakan yaitu parameter elektronik, parameter sterik dan parameter hidrofobik. Oleh sebab itu pada beberapa penelitian cenderung untuk menggunakan deskriptor dalam jumlah banyak.

Perkiraan HKSA antara molekul deskriptor dan aktivitas suatu molekul dapat dilakukan menggunakan *Ordinary Least Square regression* (OLS) atau biasa disebut *Multiple Linear Regression* (MLR). Teknik tersebut merupakan teknik regresi yang paling banyak digunakan dalam metode HKSA. Regresi *Partial Least Square* (PLS) merupakan persamaan yang biasa digunakan terutama ketika molekular deskriptor untuk pengujian suatu senyawa digunakan dalam jumlah yang banyak (Todeschini & Consonni, 2009).

Tahapan validasi model merupakan tahapan paling penting dalam pengembangan HKSA. Syarat

diterimanya suatu model HKSA yaitu dengan dilakukannya validasi. Evaluasi terhadap kemampuan memprediksi suatu model persamaan HKSA memiliki beberapa metode validasi. Metode validasi menurut Veerasamy et al., (2011) ada dua jenis metode validasi silang yang dapat digunakan yaitu *Leave-one-out Cross Validation* (LOOCV) dan *Leave-many-out Cross Validation* (LMOCV). Metode tersebut memiliki perbedaan pada molekul sisa yang akan digunakan untuk proses *fitting*. Sesuai dengan namanya, validasi silang kurang satu (LOOCV) menyisakan satu molekul sebanyak $(n-1)$ dan validasi silang kurang banyak (LMOCV) menyisakan banyak molekul sebanyak $(n-n_{\text{sisa}})$. Kemudian persamaan yang diperoleh diuji dengan data uji tersebut. Proses berulang sampai tiap molekul telah diprediksi satu kali. Dari parameter jumlah simpangan kuadrat (PRESS) maka dapat diketahui keakuratan tiap-tiap model untuk penentuan model yang terbaik.

Pada metode validasi silang kita menggunakan parameter PRESS dan SD_{PRESS} yang didefinisikan menurut Dean (1995) sebagaimana ditunjukkan pada Persamaan 2.1, 2.2, dan 2.3.

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (Y_{pred} - Y_{obs})^2 \quad (2.1)$$

$$SD = \sqrt{\frac{PRESS}{n-2}} \quad (2.2)$$

$$r^2_{cv} = \frac{(SD-PRESS)}{SD} \quad (2.3)$$

Kemampuan memprediksi suatu model dihitung berdasarkan *training set* dan *test set*. *Training set* merupakan data yang menghasilkan dan mengembangkan suatu model persamaan, sedangkan *test set* merupakan data yang digunakan untuk mengkonfirmasi kemampuan model persamaan yang dikembangkan (Todeschini & Consonni, 2009).

4. Metode Semiempiris

Metode perhitungan molekul dengan menggunakan dasar-dasar mekanika kuantum secara ringkas dapat digolongkan dalam metode semiempirik dan metode *ab initio*. Perhitungan semiempirik sebagian masih menggunakan parameter empirik yang dimasukkan untuk dapat menyelesaikan persamaan Schroedinger, sedangkan perhitungan *ab initio* murni menyelesaikan semua bentukan integral yang ada dengan penggunaan basis set secara menyeluruh. Perhitungan semiempirik mempunyai kelebihan dalam hal keakuratan hasil cukup dalam mendekati harga eksperimental sementara operasional perhitungan

tidak memakan waktu yang cukup lama. Perhitungan semiempiris mekanika kuantum terdapat tujuh metode yang terdiri dari *Extended Huckel*, *Complete Neglect of Differential Overlap* (CNDO), *Intermediate Neglect of Differential Overlap* (INDO), *Modified Neglecton Diatomic Overlap* (MNDO), *Modified Intermediate Neglect of DifferentialOverlap* (MINDO3), Austin Model 1 (AM1), dan Parameterized Model 3 (PM3) (Jensen, 2007).

Metode semiempiris dikembangkan dalam kerangka matematis dan teori orbital molekul, tetapi melakukan penyederhanaan dan pendekatan terhadap prosedur komputasi. Dalam menyelesaikan persamaan Schroedinger, metode semiempiris hanya melibatkan elektron valensi saja. Elektron dalam (*core*) dihitung sebagai fungsi tolakan *core-core* bersama-sama dengan tolakan inti (Sulistyo, 2002).

Salah satu metode semiempiris yang umum digunakan dalam penelitian-penelitian berbasis kimia komputasi adalah Austin Model 1 atau AM1. Metode semiempiris AM1 tergolong singkat, namun dapat menghitung molekul yang besar dan tidak memerlukan memori yang besar. Selain itu, metode ini dapat menghitung energi yang ditimbulkan oleh ikatan hidrogen dari atom O dan N dan mampu memprediksi

molekul-molekul dengan jumlah elektron valensi banyak dengan ketepatan yang lebih baik (Pranowo, 2011).

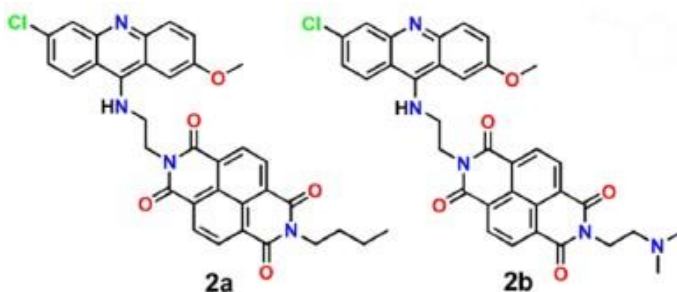
B. Kajian Pustaka

Tischer et al., (2010) telah melakukan penelitian tentang senyawa bisquaternary bisnaphthalimides dengan cara mensintesis senyawa tersebut kemudian mengujinya menggunakan uji malstat, uji sitotoksitas, dan mikroskop elektron. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkonfirmasi potensi senyawa bisquaternary bisnaphthalimides dan variasinya sebagai senyawa antimalaria baru. Hasil penelitian ini menunjukkan bisquaternary bisnaphthalimides sangat menjanjikan sebagai kandidat senyawa aktif baru melawan *P. falciparum*.

Manohar et al., (2013) meneliti tentang senyawa hibrida berbasis 4-aminokuinolin-1,3,5-triazina. Sebagai respon terhadap strain resisten obat antimalaria, penelitian tersebut bertujuan mengembangkan antimalaria yang aman, efektif dan murah. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa banyak senyawa hibrida yang terdiri dari *N2-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}-6-(morpholin-4-yl)-*

N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine (6), *N2-{4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl}-6-(morpholin-4-yl)-N4-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (8), *N2-{3-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]propyl}-N4-(4-ethylphenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (10), *N2-{4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl}-N4-(4-ethylphenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (11), *N2-{3-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]propyl}-N4-(4-fluorophenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (13), *N2-{4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl}-N4-(4-fluorophenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (14), *N2-{3-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]propyl}-N4-(4-methoxyphenyl)-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diamine* (16), *4-{[4-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}amino]-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}butan-1-ol* (27), *4-{[4-{[4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl]amino]-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}butan-1-ol* (29) dan *2-{[4-{[4-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]butyl]amino]-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}ethan-1-ol* (33) berpotensi melawan strain sensitif dan resistan obat klorokuin. Khususnya untuk senyawa 6, 8, 14, 16 dan 29 yang lebih aktif melawan *P. falciparum* daripada klorokuin.

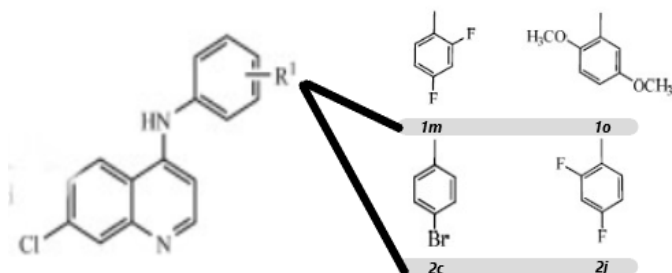
Dana et al., (2016) telah melakukan penelitian untuk menemukan senyawa baru antimalaria dengan cara mensintesis konjugasi farmakofor Acridinine dan Naphthalenediimide melalui pendekatan kondensasi amina primer dengan anhidrida asam. Di antara molekul tersebut, 2a dan 2b ditemukan paling kuat dengan nilai IC_{50} masing-masing 3,65 nM dan 4,33 nM, terhadap *P. falciparum* 3D7. Struktur molekuler 2a dan 2b yang disajikan dalam Gambar 2.5, keduanya menunjukkan nilai IC_{50} masing-masing 52,20 nM dan 28,53 nM terhadap strain *P. falciparum* W2, yang sekitar 1 urutan lebih baik daripada obat standar klorokuin.



Gambar 2. 5 Struktur molekuler 2a dan 2b dari konjugat Acridinine-Naphthalenediimide (Dana et al., 2016)

Singh et al., (2016) telah melakukan penelitian tentang aktivitas dua rangkaian turunan 4-

aminokuinolin baru dengan cara sintesis dan mencari aktivitas antimalaria dari analog amodiakuin dalam dua seri, I dan II. Berdasarkan penelitian tersebut, hasil sintesis pada 1m dan 1o dari seri I; 2c dan 2j dari seri II baik secara *in vitro* maupun *in vivo* memiliki aktivitas signifikan dan toksisitas rendah. Hal ini menunjukkan senyawa tersebut berpotensi kuat sebagai obat antimalaria baru. Senyawa turunan 4-aminokuinolin tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2. 6 Senyawa turunan 4-aminokuinolin (Singh et al., 2016)

Rad et al., (2017) telah melakukan penelitian dengan tujuan untuk mensintesis dan mengetahui aktivitas antimikrobal/antimalarial dari turunan β -laktam baru yang mengandung gugus 1,8-naftalimida dengan sikloadisi ketena-imina selektif stereo (reaksi Staudinger). Hasil senyawa turunan 3c (2-(2-(Anthracen-9-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-4-oxoazetid-3-

yl)-1*H*-benzo[de]isoquinoline-1,3(2*H*)-dione) dan 3i (2-(1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-4-oxoazetidin-3-yl)-1*H*-benzo[de]isoquinoline-1,3(2*H*)-dione) memiliki aktivitas malaria dengan nilai IC₅₀ sebesar 3 µM dan 5 µM.

Kondaparla et al., (2018) melaporkan bahwa penelitian yang mereka lakukan dengan mensintesis turunan imidazole baru dari 4-aminokuinolin dengan menggunakan protokol sintetik multikomponen van leusen. Penelitian ini bertujuan untuk mendesain, sintesis dan mengetahui aktivitas antimalaria sebagai respon untuk mencari senyawa yang lebih baik dibandingkan obat klorokuin yang telah mengalami resistansi oleh *P. falciparum*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa substitusi pada bagian N-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etil)-7-klorokuinolin-4-amina sangat berpengaruh terhadap aktivitas antimalaria. Beberapa senyawa seperti 7-Chloro-N-(2-(5-(3-methylthiophen-2-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (6), 7-Chloro-N-(2-(5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (8), 7-Chloro-N-(2-(5-(4-isopropylphenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine (9) dan 7-Chloro-N-(2-(5-cyclopentyl-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl)quinolin-4-amine

(17) menunjukkan aktivitas yang sebanding dengan klorokuin terhadap strain K1 dari *P. falciparum*.

Shalini et al., (2020) telah melakukan penelitian sintesis senyawa baru 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebagai respon terhadap resistensi obat antimalaria seperti klorokuin. Dari 25 senyawa turunan yang telah disintesis, 19 diantaranya memiliki nilai IC_{50} lebih rendah dari senyawa klorokuin. Adapun senyawa turunan 4l memiliki aktivitas paling bagus dengan IC_{50} sebesar 15,445 nm dan indeks selektivitas (SI) diatas 4000.

Berdasarkan penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa 1,8-naftalimida dan 4-aminokuinolin memiliki aktivitas antimalaria berupa IC_{50} yang lebih rendah. Adapun gabungan kedua senyawa tersebut memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan obat standar klorokuin yang telah teresistensi parasit malaria. Dengan demikian penelitian ini dilakukan berdasarkan senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin menggunakan HKSA dengan metode semiempiris AM1 untuk memperoleh model persamaan dan deskriptor-deskriptor yang memiliki aktivitas antimalaria terbaik sebagai proses penemuan senyawa antimalaria baru.

BAB III

METODE PENELITIAN

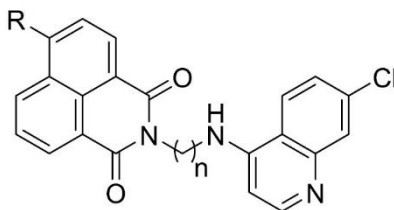
A. Alat

Pada penelitian ini digunakan perangkat keras berupa satu set komputer dengan spesifikasi: prosesor tipe AMD A8-7410 APU dengan AMD Radeon R5 Graphics 2,2 GHz, RAM 4 GB, Harddisk 500 GB, perangkat lunak (*software*) system operasi Windows™ 10 yang mampu untuk melakukan perhitungan kimia komputasi. Alat pendukung untuk penelitian kimia komputasi lainnya berupa perangkat lunak (*software*) Hyperchem 8.0.5, perangkat lunak (*software*) BuildQSAR 2.1.0, perangkat lunak (*software*) Microsoft Excel 2013, perangkat lunak (*software*) Avogadro 1.2.0 dan perangkat lunak (*software*) Notepad++ 8.1.2.

B. Bahan

Penelitian ini bersifat teoritis eksploratif. Semua bahan (data) yang digunakan berupa data set struktur dan aktivitas antiplasmodial (IC_{50}) dari hasil penelitian Shalini dan rekan kerjanya berupa senyawa dasar 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin dan termasuk 25 senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin tersubstitusi. Penelitian ini menggunakan metode kimia komputasi HKSA semiempiris Austin Model 1. Struktur

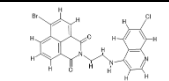
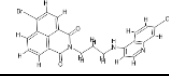
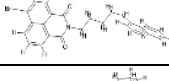
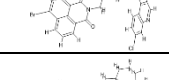
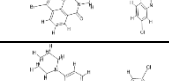
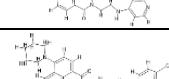
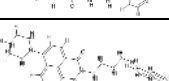
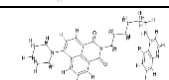
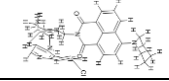
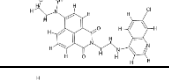
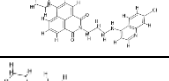
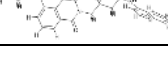

analog 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin disajikan dalam Gambar 3.1 sedangkan senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin dan strukturnya disajikan dalam Tabel 3.1.

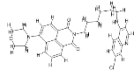
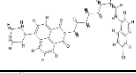
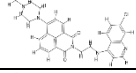
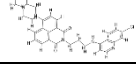
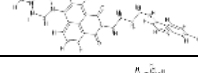
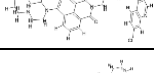
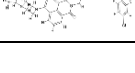


Gambar 3. 1 Struktur analog 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin (Shalini et al., 2020)

Tabel 3. 1 Senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin tersubstitusi (Shalini et al., 2020)

Kode Senyawa	Substitusi		n	IC ₅₀ (n M)	Struktur
	R	Amina			
3a	H	-	2	55,99	
3b	H	-	3	146,56	
3c	H	-	4	40,725	
3d	H	-	6	389,95	
3e	H	-	8	357,5	

Kode Senyawa	Substitusi		n	IC ₅₀ (nM)	Struktur
	R	Amina			
3f	Br	-	2	52,99	
3g	Br	-	3	59,70	
3h	Br	-	4	53,29	
3i	Br	-	6	161,75	
3j	Br	-	8	562,40	
4a	-	Piperidin	2	148,60	
4b	-	Piperidin	3	51,20	
4c	-	Piperidin	4	96,08	
4d	-	Piperidin	6	129,80	
4e	-	Piperidin	8	437,85	
4f	-	Morfolin	2	121,10	
4g	-	Morfolin	3	66,88	
4h	-	Morfolin	4	237,47	

Kode Senyawa	Substitusi		n	IC ₅₀ (nM)	Struktur
	R	Amina			
4i	-	Morfolin	6	84,24	
4j	-	Morfolin	8	3968	
4k	-	Hidroksietil piperazin	2	41,13	
4l	-	Hidroksietil piperazin	3	15,44	
4m	-	Hidroksietil piperazin	4	20,13	
4n	-	Hidroksietil piperazin	6	120,40	
4o	-	Hidroksietil piperazin	8	214,80	

C. Cara Kerja

1. Pemodelan senyawa dan optimasi geometri

Senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian dibuat struktur dua dimensi (2D) menggunakan perangkat lunak Avogadro. Selanjutnya dilakukan penambahan atom H untuk melengkapi strukturnya dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi (3D).

Struktur yang terbentuk diolah menggunakan perangkat lunak Hyperchem kemudian dioptimasi

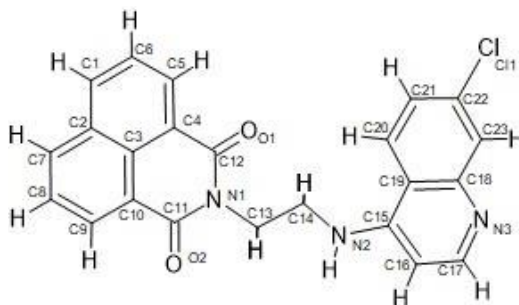
geometri (minimasi energi) menggunakan metode AM1. Batas konvergensi ditentukan berdasarkan pengamatan orientasi, yaitu batasan gradient-nya yang digunakan sebesar 0,1 kkal/(Å.mol) berdasarkan algoritma Polak-Ribiere. Struktur yang telah teroptimasi disimpan sebagai *file.hin* (Rakhman et al., 2019).

2. Penentuan dan perhitungan deskriptor

Proses penentuan deskriptor dilakukan menggunakan metode semiempiris AM-1 melalui perhitungan secara komputasi menggunakan perangkat lunak Hyperchem 8.0.5 berupa deskriptor elektronik yang terdiri dari energi HOMO, energi LUMO, momen dipol dan muatan bersih atom.

Penentuan muatan bersih atom dilakukan dengan struktur yang telah tersimpan *file.hin* di perangkat lunak Hyperchem, dilakukan start log dan disimpan dalam bentuk *file.log*. Selanjutnya pada menu compute dipilih single point kemudian dilakukan stop log. File dibuka menggunakan perangkat lunak Notepad++ 8.1.2 untuk mengetahui besarnya muatan tiap atom. Muatan bersih atom yang terdapat dalam senyawa induk terdiri dari q_{Cl_1} , q_{O_1} , q_{O_2} , q_{N_1} , q_{N_2} , q_{N_3} , q_{C_1} , q_{C_2} , q_{C_3} , q_{C_4} , q_{C_5} , q_{C_6} , q_{C_7} , q_{C_8} , q_{C_9} , $q_{C_{10}}$, $q_{C_{11}}$, $q_{C_{12}}$,

qC₁₃, qC₁₄, qC₁₅, qC₁₆, qC₁₇, qC₁₈, qC₁₉, qC₂₀, qC₂₁, qC₂₂, dan qC₂₃. Penomoran ditampilkan pada Gambar 3.2.



Gambar 3. 2 Penomoran atom-atom pada kerangka struktur induk 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin

Selain itu, perhitungan yang dilakukan menggunakan metode HKSA di perangkat lunak Hyperchem juga meliputi deskriptor sterik dan deskriptor hidrofobik. Deskriptor sterik terdiri dari energi hidrasi (HE), polarisabilitas, *Surface Area Approx* (SAA) dan *Surface Area Grid* (SAG) sedangkan deskriptor hidrofobik hanya berupa koefisien partisi (Log P). Semua deskriptor tersebut dianalisis secara perhitungan komputasi (Rakhman et al., 2019).

3. Analisis *Multiple Linear Regression* (MLR)

Analisis MLR dilakukan dengan perangkat lunak BuildQSAR berdasarkan metode *genetic algorithm* yang telah tersedia dalam perangkat lunak

tersebut untuk menghasilkan model persamaan. Dalam proses tersebut juga telah termasuk metode *leave-one-out cross validation* untuk memvalidasi tiap persamaan yang diperoleh.

Dalam penelitian ini terdapat dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas berupa parameter hidrofobik, sterik dan elektronik sedangkan variabel tergantung adalah Log IC₅₀.

Pengumpulan data senyawa dibagi menjadi dua yaitu *training set* dan *test set*. *Training set* terdiri dari dua puluh senyawa acak dan *test set* berupa lima senyawa acak dari senyawa turunan yang tersedia. *Training set* digunakan untuk mengembangkan model persamaan HKSA, sedangkan *test set* digunakan untuk mengkonfirmasi model persamaan HKSA yang dikembangkan.

Validasi model persamaan terbaik dilakukan dengan menggunakan data hasil pertimbangan dari nilai R, R², dan PRESS. Model persamaan terbaik yang diperoleh dapat digunakan untuk memprediksi harga aktivitas antimalaria teoritif setiap senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

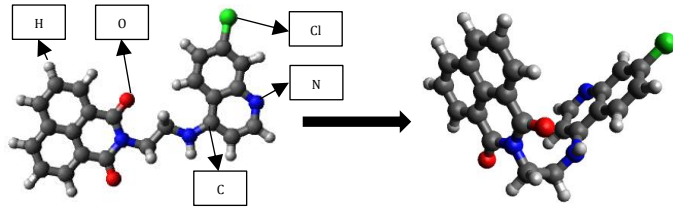
A. Optimasi Geometri

Optimasi geometri adalah proses transformasi konformasi struktur suatu senyawa sampai didapatkan konformasi dengan energi potensial terendah. Proses optimasi geometri dilakukan bertujuan untuk mendapatkan struktur senyawa yang berada dalam kondisi stabil. Proses tersebut juga dikenal sebagai tahap minimisasi energi.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi geometri pada 25 senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin menggunakan perangkat lunak Avogadro 1.2.0 dan HyperChem 8.0.5. Prosedur awal optimasi geometri dilakukan dengan penggambaran struktur dua dimensi (2D) 25 senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin menggunakan perangkat lunak Avogadro 1.2.0 yang kemudian struktur 2D tersebut diubah menjadi struktur 3D (tiga dimensi). Perubahan struktur dari 2D ke 3D bertujuan agar terlihat bentuk senyawa sebenarnya saat berinteraksi dengan reseptor. Proses selanjutnya adalah optimasi geometri yang dilakukan pada struktur 3D senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin

menggunakan perangkat lunak HyperChem 8.0.5. Pada perangkat lunak tersebut, data struktur 3D di atur (*Setup*) pada metode semiempiris AM1 sesuai dengan penelitian ini. Alasan metode ini dipilih karena merupakan pengembangan dari metode sebelumnya (CNDO, INDO, MNDO), dapat dikerjakan dalam waktu yang relatif singkat dan mampu memprediksi molekul-molekul dengan jumlah elektron valensi banyak dengan ketepatan yang lebih baik.

Pengaruh jarak antar atom penyusun pada suatu senyawa yang stabil mempunyai energi potensial yang rendah. Atom-atom penyusun tersebut mempunyai muatan elektron tertentu dan sebagai tindakan antisipasi kemungkinan tabrakan muatan akibat induksi elektron atom penyusun lain, maka atom-atom akan terletak pada jarak yang menghasilkan interaksi antar atom terjadi seminimal mungkin. Hal ini menjadi penyebab utama jarak antar atom pada suatu senyawa lebih panjang setelah optimasi dibandingkan dengan senyawa yang belum dilakukan dioptimasi sehingga energi menjadi lebih rendah.



Gambar 4. 1 Senyawa 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebelum dan sesudah optimasi

Senyawa 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin sebelum dan sesudah optimasi disajikan dalam Gambar 4.1. Pada Gambar 4.1 menunjukkan adanya perbedaan konformasi. Energi senyawa yang diperoleh setelah optimasi lebih rendah (-5216,8547 kkal/mol) daripada sebelum optimasi (-5178,2200 kkal/mol). Hal ini menunjukkan bahwa proses optimasi geometri telah tercapai.

B. Perhitungan Sifat Kimia-Fisika

Senyawa-senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin yang sudah dilakukan optimasi geometri dihitung menggunakan perhitungan sifat kimia-fisika. Perhitungan ini diperlukan untuk mendapatkan nilai deskriptor pada masing-masing senyawa. Deskriptor-deskriptor yang digunakan dalam penelitian ini merupakan parameter Hansch yang terdiri dari parameter elektronik, parameter sterik, dan parameter hidrofobik.

Deskriptor yang tergolong dalam parameter elektronik berupa muatan bersih atom ($qCl_1, qO_1, qO_2, qN_1, qN_2, qN_3, qC_1, qC_2, qC_3, qC_4, qC_5, qC_6, qC_7, qC_8, qC_9, qC_{10}, qC_{11}, qC_{12}, qC_{13}, qC_{14}, qC_{15}, qC_{16}, qC_{17}, qC_{18}, qC_{19}, qC_{20}, qC_{21}, qC_{22},$ dan qC_{23}). Selain itu, parameter elektronik juga terdapat momen dipol, energi HOMO, dan energi LUMO. Deskriptor-deskriptor elektronik tersebut saling terkait dalam pembentukan ikatan elektrostatik dengan reseptor.

Deskriptor yang tergolong dalam parameter sterik adalah *Surface Area Approx (SAA)*, *Surface Area Grid (SAG)*, Polarisabilitas, dan energi hidrasi. Parameter ini yang menetapkan ukuran molekul dan konformasi. Ketika berikatan dengan reseptor, suatu senyawa harus mempunyai ukuran dan konformasi tertentu sehingga dapat membentuk ikatan yang optimal.

Deskriptor yang termasuk parameter hidrofobik adalah $\log P$. $\log P$ juga dikenal sebagai koefisien partisi senyawa dalam fase air dan fase lipid. Nilai $\log P$ berkaitan dengan distribusi obat dalam tubuh. Kandidat senyawa obat yang baik adalah senyawa yang dapat larut dalam cairan tubuh yang sebagian besar tersusun oleh air (fase non polar) dan mampu menembus membran sel yang tersusun oleh

lipid (fase polar). Dengan demikian aktivitas senyawa harus memiliki nilai log P yang tidak terlalu polar (positif) dan tidak terlalu non polar (negatif) agar dapat larut dalam tubuh dan mudah berinteraksi dengan reseptor.

Perhitungan kimia fisika pada deskriptor menggunakan perangkat lunak HyperChem. Perhitungan parameter elektronik menggunakan perhitungan *single point* pada subprogram analisis perangkat lunak HyperChem 8.0.5 yang terdiri dari beberapa cara yakni *start log-stop log* untuk mengetahui muatan bersih atom, *properties* untuk momen dipol dan *orbitals* untuk HOMO & LUMO. Adapun perhitungan nilai deskriptor parameter sterik dan hidrofobik menggunakan perhitungan *QSAR properties* pada subprogram analisis perangkat lunak HyperChem 8.0.5. Khusus untuk muatan bersih atom, file rekaman berekstensi *file.log* hanya dapat ditampilkan menggunakan perangkat lunak NotePad++ 8.1.2. Perhitungan *single point* tidak hanya terjadi pada struktur senyawa yang telah stabil saja. Pada struktur senyawa yang belum stabil, juga terjadi perhitungan *single point* pada saat proses iterasi. *Single point* dilakukan untuk menghitung energi tiap konformasi yang dibentuk oleh suatu senyawa.

Perhitungan ini dilakukan terus menerus hingga diperoleh konformasi senyawa yang stabil. Perhitungan *single point* yang dilakukan pada struktur senyawa yang telah stabil dimaksudkan untuk memperoleh catatan data nilai deskriptor elektronik. Nilai deskriptor hasil perhitungan *single point* tertera Lampiran 1 sedangkan *properties, orbitals, dan QSAR properties* tertera pada Lampiran 2.

C. Analisis Hasil Penelitian

1. Analisis *Multiple Linear Regression (MLR)*

Data nilai log IC₅₀ sebagai variabel tergantung dan deskriptor-deskriptor sebagai variabel bebas, diolah dengan analisis MLR menggunakan perangkat lunak BuildQSAR 2.1.0. Dalam perhitungan HKSA, metode yang digunakan untuk mencari model persamaan terbaik menggunakan *genetic algorithm* yang dapat diproses dalam hal koefisien korelasi tertinggi atau persamaan uji-F dan persamaan standar deviasi terendah (De Oliveira & Gaudio, 2001). *Genetic algorithm* menghasilkan beberapa model variabel terbaik dari data set yang telah dimasukkan. Perhitungan menggunakan metode *genetic algorithm* menghasilkan 4 model persamaan terbaik. Keempat

model persamaan tersebut beserta deskriptor-deskriptornya disajikan pada Tabel 4.1.

Model persamaan yang diperoleh perangkat lunak BuildQSAR dilakukan validasi menggunakan *training set* dan *test set*. *Training set* berfungsi untuk mengembangkan model persamaan HKSA yang memenuhi nilai kriteria statistik (R , R^2 , dan PRESS) kemudian dilakukan *test set* untuk mengkonfirmasi model persamaan HKSA tersebut. Selanjutnya, 25 senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin dibagi menjadi 20 senyawa untuk *training set* dan 5 senyawa untuk *test set* yang dipilih secara acak. *Test set* yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas 5 senyawa turunan dengan kode senyawa 4f, 4g, 4h, 4j, dan 4l dalam Tabel 3.1. Selain kelima senyawa turunan tersebut digunakan sebagai *training set*.

Tabel 4. 1 Deskriptor-deskriptor dan model persamaan *training set* hasil MLR

Model	Deskriptor	Model Persamaan
1	qC2	$\text{Log (IC}_{50}) = 1,3983 (\pm 0,7192) - 8,2044 (\pm 4,5362) \text{qC}_2 + 3,4984 (\pm 2,3215) \text{qC}_{14} + 0,4657 (\pm 0,1191) \text{log P} + 0,0019 (\pm 0,0012) \text{SAA}$
	qC14	
	Log P	
	SAA	
2	qC2	$\text{Log (IC}_{50}) = 1,2453 (\pm 0,8405) - 6,0202 (\pm 3,8202) \text{qC}_2 + 2,9555 (\pm 2,2089) \text{qC}_{14} + 0,4310 (\pm 0,1126) \text{Log P} + 0,0017 (\pm 0,0011) \text{SAG}$
	qC14	
	Log P	
	SAG	
3	qC4	$\text{Log (IC}_{50}) = 1,1287 (\pm 0,8922) - 2,0067 (\pm 1,2983) \text{qC}_4 + 3,2819 (\pm 2,3593) \text{qC}_{14} + 0,4455 (\pm 0,1180) \text{Log P} + 0,0020 (\pm 0,0013) \text{SAG}$
	qC14	
	Log P	
	SAG	
4	qC5	$\text{Log (IC}_{50}) = 1,7016 (\pm 0,7413) + 4,3638 (\pm 2,8541) \text{qC}_5 + 2,8868 (\pm 2,2245) \text{qC}_{14} + 0,4404 (\pm 0,1171) \text{Log P} + 0,0017 (\pm 0,0011) \text{SAG}$
	qC14	
	Log P	
	SAG	

Pada Tabel 4.1, Dari masing-masing model mempunyai prediksi yang berbeda terhadap aktivitas antimalaria (log IC_{50}), oleh sebab itu perlu dipilih persamaan terbaik yang dapat memprediksikan log IC_{50} secara akurat. Pemilihan model persamaan terbaik dimulai dengan melihat keterlibatan parameter Hansch pada 4 model persamaan tersebut. Hansch mengemukakan konsep bahwa hubungan struktur

kimia dengan aktivitas biologis suatu senyawa dapat dinyatakan secara kuantitatif melalui parameter elektronik, sterik, dan hidrofobik (Yulianto, 2014). Berdasarkan konsep tersebut, diketahui bahwa masing-masing parameter memiliki keterkaitan satu dengan yang lain dalam menentukan aktivitas biologis suatu senyawa. Pada Tabel 4.1 terlihat bahwa keempat model persamaan memiliki deskriptor-deskriptor yang mewakili parameter Hansch.

Analisis model persamaan terbaik dalam penelitian dimulai dengan kriteria statistik koefisien korelasi (nilai R). Kriteria ini menggambarkan linearitas model persamaan. Kenaikan nilai variabel tergantung sebanding dengan kenaikan nilai variabel bebas saat nilai R tinggi. Menurut Kesar et al., (2019) nilai R yang dapat diterima harus bernilai diatas 0,9.

Tabel 4. 2 Nilai R dan R² pada model persamaan *training set* hasil MLR

Model	Deskriptor				R	R ²
1	qC ₂	qC ₁₄	Log P	SAA	0,9140	0,8354
2	qC ₂	qC ₁₄	Log P	SAG	0,9100	0,8281
3	qC ₄	qC ₁₄	Log P	SAG	0,9090	0,8263
4	qC ₅	qC ₁₄	Log P	SAG	0,9080	0,8245

Pada Tabel 4.2 disajikan data nilai R dan R^2 pada model persamaan *training set* hasil MLR. Terlihat pada Tabel 4.2 keempat model persamaan memiliki nilai R diatas 0,9. Deskriptor-deskriptor (variabel bebas) pada setiap model persamaan memiliki hubungan yang kuat dengan aktivitas antimalaria ($\log IC_{50}$) sebagai variabel tergantung. Nilai R terbesar terdapat pada model persamaan 1 yakni sebesar 0,9140. Nilai R tersebut membuktikan bahwa terdapat hubungan kuat antara variabel bebas dengan variabel tergantung.

Kriteria statistik selanjutnya untuk model persamaan terbaik adalah nilai R^2 . Nilai R^2 memperlihatkan banyaknya persentase aktivitas antimalaria yang hubungannya dapat dijelaskan melalui deskriptor-deskriptor dalam penelitian. Nilai R^2 lebih mempresentasikan nilai pengaruh yang sebenarnya. Dalam MLR, ketika variabel bebas baru dimasukkan ke dalam model persamaan maka nilai R^2 akan mengalami penambahan nilai, meskipun variabel tersebut tidak terlalu berpengaruh.

Nilai R^2 memiliki patokan standar yang harus dipenuhi agar mendapatkan hasil yang baik dalam nilai R^2 *training set* maupun nilai R^2 *test set*. Kisaran nilai R^2 pada *training set* harus berada diatas 0,8 sedangkan

test set harus memiliki nilai diatas 0,6 (Kesar et al., 2019). Pada Tabel 4.2, terlihat nilai R^2 untuk semua model persamaan diatas 0,8. Nilai R^2 terbesar terdapat pada model persamaan 1 yaitu sebesar 0,8354.

Setelah diketahui bahwa nilai R^2 *training set* pada 4 model persamaan mempunyai nilai diatas 0,8 maka dilakukan pengujian *test set* untuk validasi model persamaan tersebut. Nilai R^2 *test set* terhadap model persamaan *training set* disajikan dalam Tabel 4.3. Pada Tabel 4.3 terlihat bahwa 4 model persamaan telah memenuhi nilai R^2 diatas 0,6 yang menunjukkan bahwa model persamaan tersebut dapat digunakan sebagai model persamaan HKSA terbaik. Data lengkap nilai R^2 *test set* disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang tertera pada Lampiran 3.

Tabel 4. 3 Nilai R^2 *test set* terhadap model persamaan *training set*

Model	R^2
1	0,8965
2	0,9090
3	0,9002
4	0,9099

Nilai R^2 dalam penelitian ini merupakan hasil perhitungan menggunakan perangkat lunak BuildQSAR 2.1.0 yang telah mengalami beberapa penyesuaian berdasarkan cara kerja yang digunakan. Adapun kedua parameter baik R dan R^2 merupakan ukuran linearitas suatu model persamaan, oleh karena itu perlu adanya pertimbangan dari kriteria statistik yang lain.

Masing-masing parameter kriteria statistik yang digunakan untuk menganalisis empat model persamaan, memberikan model persamaan yang berbeda sebagai model persamaan yang memenuhi kriteria parameter bersangkutan. Penentuan model persamaan tidak cukup hanya dengan melihat terpenuhinya kriteria parameter statistik tersebut. Analisis perlu dilanjutkan dengan menggunakan parameter PRESS untuk menguji tingkat validasi model persamaan terbaik. Nilai PRESS merupakan jumlah selisih kuadrat antara aktivitas eksperimen ($\log IC_{50}$ eksperimen) dengan aktivitas prediksi ($\log IC_{50}$ prediksi). Jika nilai PRESS suatu model persamaan kecil, berarti model persamaan yang diperoleh bagus karena nilainya hampir mendekati nilai hasil eksperimen. Adapun nilai PRESS pada model persamaan hasil MLR disajikan dalam Tabel 4.4.

Tabel 4. 4 Nilai PRESS pada model persamaan hasil MLR

Model	Deskriptor				PRESS
1	qC ₂	qC ₁₄	Log P	SAA	0,253
2	qC ₂	qC ₁₄	Log P	SAG	0,257
3	qC ₄	qC ₁₄	Log P	SAG	0,268
4	qC ₅	qC ₁₄	Log P	SAG	0,263

Pada Tabel 4.4 dapat dilihat bahwa nilai PRESS semakin besar dari model 1 sampai dengan model 4. Penentuan model persamaan terbaik dipilih berdasarkan nilai PRESS terkecil dalam suatu model persamaan. Dari keempat model persamaan tersebut, model persamaan 1 memiliki nilai PRESS terkecil yaitu sebesar 0,253.

Setelah memenuhi semua metode validasi dan parameter kriteria statistik, model persamaan 1 terpilih sebagai model persamaan terbaik. Model tersebut dapat diuraikan dalam Persamaan 4.1.

$$\begin{aligned}
 \text{Log}(IC_{50}) = & 1,3983 (\pm 0,7192) - \\
 & 8,2044 (\pm 4,5362) qC_2 + \\
 & 3,4984 (\pm 2,3215) qC_{14} + \\
 & 0,4657 (\pm 0,1191) \log P + \\
 & 0,0019 (\pm 0,0012) SAA \qquad (4.1)
 \end{aligned}$$

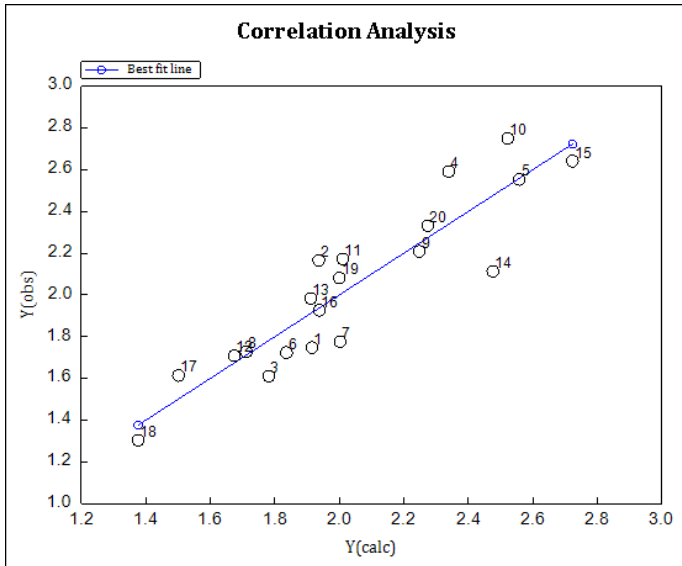
dengan $n = 20$; $R = 0,914$; $R^2 = 0,8354$; $PRESS = 0,253$.

2. Model persamaan terbaik

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan hasil model persamaan 1 sebagai model persamaan terbaik. Selanjutnya, model persamaan ini digunakan untuk perhitungan aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin yang dinyatakan dengan $\log IC_{50\text{prediksi}}$. Pada Tabel 4.5 disajikan data nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ yang dihitung menggunakan model persamaan 1 dan dibandingkan dengan nilai $\log IC_{50\text{eksperimen}}$ hasil penelitian Shalini et al., (2020). Nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ yang mendekati nilai $\log IC_{50\text{eksperimen}}$ akan menghasilkan model persamaan yang bagus. Sebaran nilai $\log IC_{50\text{prediksi}}$ dan nilai $\log IC_{50\text{eksperimen}}$ disajikan pada grafik dalam Gambar 4.2.

Tabel 4. 5 Perbandingan nilai Log IC₅₀ model persamaan 1

No.	Kode senyawa	Log IC ₅₀ eksperimen	Log IC ₅₀ prediksi	Selisih
1	3a	1,748110467	1,91831384	-0,170203
2	3b	2,166015456	1,93804644	0,227969
3	3c	1,609861093	1,78454272	-0,174682
4	3d	2,591008925	2,34294028	0,248068
5	3e	2,553276046	2,56075504	-0,007479
6	3f	1,724193920	1,83940876	-0,115215
7	3g	1,776010703	2,00497156	-0,228961
8	3h	1,726645720	1,71455584	0,012089
9	3i	2,208844289	2,25273716	-0,043893
10	3j	2,750045312	2,52644052	0,223605
11	4a	2,172018809	2,01379516	0,158224
12	4b	1,709269961	1,67774000	0,031530
13	4c	1,982632994	1,91539468	0,067238
14	4d	2,113274692	2,48142780	-0,368153
15	4e	2,641325354	2,72641604	-0,085091
16	4i	1,925518358	1,94164580	-0,016127
17	4k	1,614211502	1,50606820	0,108143
18	4m	1,303951634	1,38064764	-0,076696
19	4n	2,080626487	2,00569404	0,074932
20	4o	2,332034277	2,27865140	0,053382



Gambar 4. 2 Grafik analisis korelasi nilai log IC₅₀prediksi (Y_(calc)) dan nilai log IC₅₀eksperimen (Y_(obs)).

Nilai aktivitas prediksi yang baik mempunyai nilai yang sama besar atau mendekati nilai aktivitas eksperimen yang ditunjukkan dengan titik-titik yang berada dekat dengan garis x=y. Dari grafik pada Gambar 4.2 terlihat bahwa 20 senyawa mempunyai titik-titik yang berada dekat dengan garis x=y yang mengindikasikan besarnya nilai aktivitas prediksi dan aktivitas eksperimen hampir sama.

Pada penelitian ini model persamaan 1 memiliki beberapa parameter yang terdiri dari parameter elektronik yang diwakili oleh qC₂ dan qC₁₄;

parameter sterik diwakili oleh SAA; parameter hidrofobik diwakili oleh log P. Parameter-parameter inilah yang dipakai untuk memprediksi aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,8-naphthamide-4-aminokuinolin.

Pada struktur senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin memiliki cincin datar kuinolin dimana dapat berinterkalasi dengan pasangan basa *double helix* DNA parasit. Dalam proses ini terjadi kompleks transfer muatan antara cincin datar dengan pasangan basa guanin dan sitosin, sehingga terbentuk kompleks obat-DNA. Kompleks ini diperkuat dengan kehadiran ikatan rantai samping dengan gugus fosfat (ikatan atom N pada qC₁₄) dan ikatan hidrogennya dengan molekul basa purin DNA (adenin). Menurut Block & Beale (2011), atom N pada senyawa antimalaria yang memiliki cincin kuinolin berpengaruh terhadap mekanisme kerja senyawa antimalaria. Atom N termasuk salah satu atom yang diprediksi dapat mempengaruhi aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin. Dengan begitu proses transkripsi dan translasi DNA parasit terganggu yang menyebabkan pengurangan sintesis DNA dan RNA parasit malaria. Adapun pada muatan bersih atom qC₂ diperkirakan mempengaruhi aktivitas antimalaria

dikarenakan berdekatan dengan muatan bersih atom q_{C_1} yang berubah-ubah dimana salah satu atom H berperan sebagai R.

Pada penelitian ini parameter sterik juga mempunyai pengaruh pada pembentukan ikatan antara senyawa obat dengan reseptor. Dalam pembentukan ikatan dengan reseptor, senyawa obat harus memiliki ukuran dan konformasi tertentu agar terbentuk ikatan senyawa obat-reseptor yang optimum. Parameter sterik terpilih dalam model persamaan terbaik adalah SAA. SAA menggambarkan perkiraan luas permukaan molekul yang berinteraksi dengan reseptor. Semakin luas molekul maka interaksinya dengan reseptor semakin bagus.

Dalam model persamaan terbaik, parameter hidrofobik seperti $\log P$ diperlukan untuk memprediksi aktivitas antimalaria senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin. Dalam menguji aktivitas antimalaria 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin dan turunannya, senyawa tersebut harus mampu menembus sel *P. falciparum*. Absorpsi ke dalam sel atau penembusan membran sel, menentukan berapa persen senyawa turunan 1,8-naphthalimide-4-aminokuinolin yang masuk ke dalam dan berinteraksi dengan reseptor untuk membunuh sel *P. falciparum*.

Proses absorpsi tersebut membutuhkan nilai log P yang optimal sebab log P merupakan koefisien partisi senyawa dalam fase air dan fase lipid.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Setelah diperoleh hasil penelitian dan dilakukan pembahasannya, maka kesimpulan dari penelitian ini yaitu:

1. Analisis HKSA senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminoquinolin dengan metode semiempiris AM1 telah berhasil dilaksanakan dan telah memperoleh hasil persamaan terbaik, yaitu:

$$\begin{aligned} \text{Log (IC}_{50}\text{)} &= 1,3983 (\pm 0,7192) - 8,2044 (\pm 4,5362) \\ & qC_2 + 3,4984 (\pm 2,3215) qC_{14} + 0,4657 (\pm 0,1191) \\ & \log P + 0,0019 (\pm 0,0012) \text{SAA} \\ & \text{dengan } n = 20; R = 0.914; R^2 = 0.8354; \text{PRESS} = \\ & 0.253. \end{aligned}$$

2. Hasil deskriptor terpilih yang mempunyai aktivitas antimalaria terbaik terdiri dari muatan bersih atom (qC_2 & qC_{14}) mewakili parameter elektronik, $\log P$ mewakili parameter hidrofobik dan SAA mewakili parameter sterik.

B. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat disampaikan untuk penelitian selanjutnya yaitu:

1. Perlu dilakukan pemodelan senyawa antimalaria baru berdasarkan model persamaan terbaik dari senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin yang telah diperoleh sebagai respon adanya resistansi obat antimalaria yang semakin mengkhawatirkan.
2. Perlu dilakukan analisis HKSA senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin menggunakan metode semi-empiris lain atau menggunakan metode yang berbeda seperti metode *Density Functional Theory* (DFT) dan metode *ab initio*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, I., & Alam, G. (2011). Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dari Senyawa Aktif Antimalaria Diterpen Kassan Hasil Isolasi dari Biji Bagore (*Caesalpinia crista* Linn.) dengan Parameter Elektronik. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 1(2), 119–127. <https://doi.org/10.25026/jtpc.v1i2.19>
- Armunanto, R., & Sudiono, S. (2010). Relation of Electronic Structures With Their Antimalarial Activities on Artemisinin Derivatives. *Indonesian Journal of Chemistry*, 4(3), 212–217. <https://doi.org/10.22146/ijc.21856>
- Aswad, M. (2009). *Telaah Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Senyawa Diterpen dari Bagore (Caesalpinia crista linn.) sebagai Antimalaria dan Interaksinya dengan Enzim Protease dari Plasmodium Falciparum secara in silico*. Institut Teknologi Bandung.
- Banerjee, S., Veale, E. B., Phelan, C. M., Murphy, S. A., Tocci, G. M., Gillespie, L. J., Frimannsson, D. O., Kelly, J. M., & Gunnlaugsson, T. (2013). Recent advances in the development of 1,8-naphthalimide based DNA targeting binders, anticancer and fluorescent cellular imaging agents. *Chemical Society Reviews*, 42(4), 1601–1618. <https://doi.org/10.1039/c2cs35467e>
- Block, J. H., & Beale, J. M. (2011). *Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* (12th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. https://pharmabookbank.files.wordpress.com/2019/03/12.1.mchem_.pdf
- Braña, M. F., & Ramos, A. (2001). Naphthalimides as Anticancer Agents: Synthesis and Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry. Anti-Cancer Agents*, 1(3), 237–255.

<https://doi.org/10.2174/1568011013354624>

Dana, S., Keshri, S. K., Shukla, J., Vikramdeo, K. S., Mondal, N., Mukhopadhyay, P., & Dhar, S. K. (2016). Design, Synthesis and Evaluation of Bifunctional Acridinine-Naphthalenediimide Redox-Active Conjugates as Antimalarials. *ACS Omega*, 1(3), 318–333. <https://doi.org/10.1021/acsomega.6b00060>

De Oliveira, D. B., & Gaudio, A. C. (2001). BuildQSAR: A new computer program for QSAR analysis. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 19(6), 599–601. [https://doi.org/10.1002/1521-3838\(200012\)19:6<599::AID-QSAR599>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3838(200012)19:6<599::AID-QSAR599>3.0.CO;2-B)

Dean, P. M. (1995). *Molecular Similarity in Drug Design* (1st ed.). Springer Science+Bussines Media Dordrecht. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-1350-2>

FDA. (2020). *FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

Hafiz, A., Alam, M. A., Alghamdi, O. A., & Mohammed, A. (2020). Combination therapy and multidrug resistance in malaria parasite. In *Combination Therapy Against Multidrug Resistance*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820576-1.00008-4>

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- α pada Terapi Kanker Leher Rahim (Serviks)*. 2, 39–45.

- Hari, P. (2016). *Metabolisme obat : seri kimia medisinal* (1st ed.). Pustaka Pelajar.
- Ingrassia, L., Lefranc, F., Kiss, R., & Mijatovic, T. (2009). Naphthalimides and Azonafides as Promising Anti-Cancer Agents. *Current Medicinal Chemistry*, 16(10), 1192–1213. <https://doi.org/10.2174/092986709787846659>
- Jensen, F. (2007). *Introduction to Computational Chemistry*. John Willey & Sons.
- Kesar, S., Paliwal, S. K., Mishra, P., & Chauhan, M. (2019). Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Selective Rho Kinase Inhibitors as Neuro-regenerator Agents. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(2), 141–154. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.70288>
- Kondaparla, S., Manhas, A., Dola, V. R., Srivastava, K., Puri, S. K., & Katti, S. B. (2018). Design, synthesis and antiplasmodial activity of novel imidazole derivatives based on 7-chloro-4-aminoquinoline. *Bioorganic Chemistry*, 80(March), 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.012>
- Li, X., Lin, Y., Wang, Q., Yuan, Y., Zhang, H., & Qian, X. (2011). The novel anti-tumor agents of 4-triazol-1,8-naphthalimides: Synthesis, cytotoxicity, DNA intercalation and photocleavage. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(4), 1274–1279. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.050>
- MAG. (2018). *World Malaria Day 2018*. <http://www.mag.co.id/world-malaria-day-2018/>
- Manohar, S., Khan, S. I., & Rawat, D. S. (2013). 4-Aminoquinoline-Triazine-Based Hybrids with Improved In Vitro Antimalarial Activity Against CQ-Sensitive and CQ-Resistant Strains of Plasmodium falciparum. In

Chemical Biology and Drug Design (Vol. 81, Issue 5, pp. 625–630). <https://doi.org/10.1111/cbdd.12108>

NIAID. (2016). *Malaria Parasite, Mosquito, and Human Host*. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/malaria-parasite>

Permata, E., Eddy Purnama, K., & Hery Purnomo, M. (2016). Klasifikasi Jenis dan Fase Parasit Malaria Plasmodium Falciparum dan Plasmodium Vivax Dalam Sel Darah Merah Menggunakan Support Vector Machine. *Setrum : Sistem Kendali-Tenaga-Elektronika-Telekomunikasi-Komputer*, 1(2), 50. <https://doi.org/10.36055/setrum.v1i2.475>

Pranowo, H. D. (2011). *Pengantar Kimia Komputasi* (1st ed.). Penerbit Lubuk Agung.

PubChem. (2005). 4-Aminoquinoline. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Aminoquinoline>

Rad, J. A., Jarrahpour, A., Latour, C., Sinou, V., Brunel, J. M., Zgou, H., Mabkhot, Y., Hadda, T. Ben, & Turos, E. (2017). Synthesis and antimicrobial/antimalarial activities of novel naphthalimido trans- β -lactam derivatives. In *Medicinal Chemistry Research* (Vol. 26, Issue 10, pp. 2235–2242). <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1920-z>

Rakhman, K. A., Limatahu, N. A., Karim, H. B., & Abdjan, M. I. (2019). Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin sebagai Antimalaria Menggunakan Metode HKSA dan MLR. *EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 4(2), 112. <https://doi.org/10.30870/educhemia.v4i2.4989>

Rosenthal, P. J. (2003). Antimalarial drug discovery: Old and new approaches. *Journal of Experimental Biology*, 206(21), 3735–3744.

<https://doi.org/10.1242/jeb.00589>

- Saifi, M., Harrath, H., Beg, T., & Al-Quraishy, S. (2013). Antimalarial drugs: Mode of action and status of resistance. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(5), 148–156. <https://doi.org/10.5897/ajppx12.015>
- Salter-Duke, B., Yates, B., Lloyd, T., Wong, M., & Cross, G. (2000). The Australian Computational Chemistry via Internet Project: QSAR. *Pure & Appl. Chem*, 69, 11–37.
- Setyaningrum, E., Murwani, S., Rosa, E., & Andananta, K. (2008). Studi Ekologi Perindukan Nyamuk Vektor Malaria di Desa Way Muli, Kecamatan Rajabasa, Lampung Selatan. *Seminar Hasil Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Unila*, 292–299.
- Shalini, Legac, J., Adeniyi, A. A., Kisten, P., Rosenthal, P. J., Singh, P., & Kumar, V. (2020). Functionalized Naphthalimide-4-aminoquinoline Conjugates as Promising Antiplasmodials, with Mechanistic Insights. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(2), 154–161. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00521>
- Singh, S., Agarwal, D., Sharma, K., Sharma, M., Nielsen, M. A., Alifrangis, M., Singh, A. K., Gupta, R. D., & Awasthi, S. K. (2016). 4-Aminoquinoline derivatives: Synthesis, in vitro and in vivo antiplasmodial activity against chloroquine-resistant parasites. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 394–407. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.033>
- Siswandono, & Sukardjo. (2000). *Kimia Medisinal* (1st ed.). Airlangga University Press, Surabaya.
- Siswanta, D., & Nugraha, G. (2017). *Pemodelan dan Analisis QSAR Turunan Metilkarbamat sebagai Insektisida*

menggunakan Metode Semiempirik Austin Model 1. 1, 43–49.

Sulistyo, B. (2002). *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Seri Senyawa Analog Kurkumin sebagai Antioksidan menggunakan Deskriptor Kimia Kuantum*. Gadjah Mada University Press.

Sweetman, S. C. (2009). *Martindale: the complete drug reference* (36th ed.). Pharmaceutical Press.

Swinney, D. C. (2011). Molecular Mechanism of Action (MMoA) in Drug Discovery. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (1st ed., Vol. 46). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00009-6>

Tilley, L., Loria, P., & Foley, M. (2003). Chloroquine and Other Quinoline Antimalarials. *Antimalarial Chemotherapy*, 87–121. <https://doi.org/10.1385/1-59259-111-6:87>

Tischer, M., Sologub, L., Pradel, G., & Holzgrabe, U. (2010). The bisnaphthalimides as new active lead compounds against *Plasmodium falciparum*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(9), 2998–3003. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.03.067>

Todeschini, R., & Consonni, V. (2009). *Molecular Descriptors for Chemoinformatics: Volume I: Alphabetical Listing* (R. Mannhold, H. Kubinyi, & G. Folkers (eds.)). WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A., Sivadasan, S., Varghese, C. P., & Agrawal, R. K. (2011). Validation of QSAR Models - Strategies and Importance. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 2(3), 511–519.

White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., Faiz, M. A., Mokuolu, O. A., & Dondorp, A. M. (2014). *Seminar Malaria*.

383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60024-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60024-0)

WHO. (2021). World Malaria Report 2021. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040496>

Yulianto, T. (2014). Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Bakteriofeoforbid A. *Thesis*. <http://repository.ump.ac.id/id/eprint/2433>

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. Nilai deskriptor hasil perhitungan *single point* senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin

Kode senyawa	Muatan bersih atom									
	qCl ₁	qO ₁	qO ₂	qN ₁	qN ₂	qN ₃	qC ₁	qC ₂	qC ₃	qC ₄
3a	-0,016	-0,33	-0,354	-0,319	-0,294	-0,17	-0,072	-0,063	0,0209	-0,136
3b	0,0094	-0,408	-0,385	-0,354	-0,145	-0,204	-0,053	-0,151	0,1358	-0,468
3c	-0,017	-0,337	-0,343	-0,32	-0,281	-0,156	-0,074	-0,063	0,0187	-0,135
3d	-0,013	-0,335	-0,341	-0,319	-0,298	-0,168	-0,076	-0,062	0,0171	-0,135
3e	-0,594	0,0097	-0,299	-0,243	-0,276	-0,196	-0,051	-0,084	0,0325	-0,179
3f	-0,015	-0,326	-0,35	-0,318	-0,295	-0,169	-0,117	-0,041	0,0215	-0,123
3g	0,012	-0,404	-0,382	-0,353	-0,142	-0,2	-0,075	-0,146	0,1419	-0,471
3h	-0,016	-0,332	-0,334	-0,32	-0,283	-0,155	-0,118	-0,041	0,0184	-0,123
3i	-0,014	-0,332	-0,341	-0,317	-0,307	-0,17	-0,119	-0,041	0,0189	-0,121
3j	-0,014	-0,327	-0,364	-0,316	-0,29	-0,157	-0,116	-0,042	0,0195	-0,125
4a	-0,017	-0,339	-0,36	-0,319	-0,291	-0,17	0,1126	-0,07	0,0407	-0,167
4b	-0,015	-0,348	-0,342	-0,321	-0,28	-0,148	0,1123	-0,071	0,0383	-0,167
4c	-0,173	-0,34	-0,377	-0,319	-0,296	-0,173	0,1147	-0,073	0,0411	-0,171
4d	-0,014	-0,345	-0,343	-0,32	-0,297	-0,169	0,1077	-0,068	0,0363	-0,163
4e	-0,604	0,0024	-0,307	-0,24	-0,275	-0,197	0,1476	-0,095	0,0565	-0,21
4f	-0,017	-0,338	-0,357	-0,318	-0,293	-0,17	0,1026	-0,066	0,039	-0,161
4g	-0,015	-0,346	-0,339	-0,323	-0,297	-0,167	0,1004	-0,066	0,0361	-0,162
4h	-0,021	-0,338	-0,375	-0,319	-0,295	-0,172	0,105	-0,07	0,0395	-0,165
4i	-0,014	-0,343	-0,34	-0,32	-0,295	-0,168	0,0967	-0,065	0,0347	-0,158
4j	-0,603	0,003	-0,306	-0,241	-0,276	-0,197	0,139	-0,096	0,0567	-0,208
4k	-0,017	-0,339	-0,361	-0,319	-0,292	-0,17	0,1104	-0,07	0,0408	-0,167
4l	-0,014	-0,346	-0,34	-0,324	-0,282	-0,166	0,1053	-0,068	0,0369	-0,163
4m	-0,021	-0,339	-0,378	-0,319	-0,288	-0,172	0,1141	-0,073	0,0413	-0,171
4n	-0,014	-0,345	-0,343	-0,32	-0,299	-0,169	0,1082	-0,07	0,0375	-0,165
4o	-0,603	0,0017	-0,309	-0,242	-0,275	-0,198	0,1496	-0,1	0,0592	-0,213

Kode senyawa	Muatan bersih atom									
	qC ₅	qC ₆	qC ₇	qC ₈	qC ₉	qC ₁₀	qC ₁₁	qC ₁₂	qC ₁₃	qC ₁₄
3a	-0,029	-0,149	-0,07	-0,152	-0,033	-0,138	0,3573	0,3629	-0,068	-0,046
3b	0,1042	-0,212	-0,041	-0,221	-0,015	-0,217	0,3589	0,3612	-0,022	-0,203
3c	-0,034	-0,15	-0,074	-0,15	-0,033	-0,136	0,3595	0,3576	-0,032	-0,178
3d	-0,036	-0,149	-0,075	-0,15	-0,034	-0,134	0,3592	0,359	-0,028	-0,175
3e	-0,006	-0,161	-0,05	-0,166	-0,015	-0,161	0,346	0,2906	-0,046	-0,176
3f	-0,035	-0,121	-0,072	-0,146	-0,031	-0,138	0,357	0,3613	-0,068	-0,046
3g	0,1035	-0,183	-0,033	-0,22	-0,01	-0,218	0,3585	0,3634	-0,023	-0,204
3h	-0,041	-0,122	-0,076	-0,144	-0,031	-0,136	0,358	0,356	-0,032	-0,18
3i	-0,041	-0,122	-0,076	-0,144	-0,033	-0,135	0,3607	0,3558	-0,031	-0,176
3j	-0,04	-0,124	-0,072	-0,141	-0,025	-0,146	0,3638	0,3564	-0,031	-0,175
4a	-0,005	-0,214	-0,056	-0,168	-0,028	-0,148	0,3573	0,3677	-0,067	-0,048
4b	-0,009	-0,216	-0,062	-0,166	-0,029	-0,145	0,3568	0,3633	-0,036	-0,176
4c	-0,006	-0,218	-0,058	-0,167	-0,024	-0,148	0,3704	0,3651	-0,035	-0,179
4d	-0,013	-0,213	-0,061	-0,165	-0,03	-0,144	0,3579	0,3628	-0,029	-0,176
4e	0,0193	-0,236	-0,037	-0,182	-0,009	-0,171	0,3452	0,2916	-0,047	-0,176
4f	-0,007	-0,211	-0,058	-0,165	-0,027	-0,146	0,3572	0,3673	-0,067	-0,047
4g	-0,012	-0,212	-0,061	-0,163	-0,028	-0,144	0,3586	0,3605	-0,028	-0,211
4h	-0,008	-0,216	-0,06	-0,164	-0,024	-0,147	0,3701	0,3644	-0,035	-0,178
4i	-0,015	-0,21	-0,062	-0,163	-0,03	-0,143	0,3577	0,3625	-0,03	-0,178
4j	0,0168	-0,236	-0,04	-0,18	-0,009	-0,17	0,3453	0,2906	-0,047	-0,174
4k	-0,004	-0,214	-0,056	-0,168	-0,028	-0,148	0,3573	0,3678	-0,067	-0,047
4l	-0,01	-0,212	-0,062	-0,164	-0,029	-0,145	0,3575	0,3624	-0,025	-0,214
4m	-0,005	-0,216	-0,059	-0,167	-0,027	-0,147	0,3698	0,3652	-0,033	-0,177
4n	-0,011	-0,215	-0,062	-0,166	-0,03	-0,144	0,3579	0,363	-0,029	-0,176
4o	0,0213	-0,241	-0,039	-0,183	-0,009	-0,171	0,3452	0,2893	-0,047	-0,174

Kode senyawa	Muatan bersih atom								
	qC ₁₅	qC ₁₆	qC ₁₇	qC ₁₈	qC ₁₉	qC ₂₀	qC ₂₁	qC ₂₂	qC ₂₃
3a	0,1311	-0,276	-0,01	0,0349	-0,117	-0,095	-0,14	-0,05	-0,106
3b	0,2376	-0,207	0,0614	0,1112	-0,187	-0,085	-0,145	-0,025	-0,116
3c	0,1076	-0,272	-0,024	0,0255	-0,092	-0,083	-0,139	-0,046	-0,108
3d	0,1335	-0,28	-0,012	0,0363	-0,118	-0,096	-0,138	-0,049	-0,105
3e	0,0798	-0,098	-0,09	0,0705	-0,206	-0,093	-0,15	0,0146	-0,114
3f	0,129	-0,275	-0,011	0,0343	-0,117	-0,095	-0,139	-0,05	-0,105
3g	0,239	-0,208	0,0587	0,1088	-0,188	-0,084	-0,143	-0,024	-0,114
3h	0,11	-0,27	-0,023	0,0266	-0,091	-0,087	-0,139	-0,047	-0,106
3i	0,1409	-0,285	-0,011	0,0372	-0,119	-0,095	-0,139	-0,049	-0,105
3j	0,1086	-0,272	-0,025	0,0234	-0,097	-0,09	-0,141	-0,049	-0,107
4a	0,1279	-0,273	-0,011	0,0341	-0,116	-0,094	-0,14	-0,05	-0,106
4b	0,0915	-0,215	-0,035	0,0223	-0,108	-0,101	-0,129	-0,054	-0,098
4c	0,1395	-0,291	-0,013	0,035	-0,117	-0,087	-0,148	-0,047	-0,111
4d	0,1325	-0,279	-0,012	0,0362	-0,119	-0,097	-0,137	-0,049	-0,105
4e	0,0762	-0,098	-0,09	0,0708	-0,203	-0,096	-0,148	0,0159	-0,116
4f	0,1271	-0,274	-0,011	0,0333	-0,115	-0,094	-0,14	-0,05	-0,106
4g	0,1313	-0,279	-0,014	0,0342	-0,115	-0,094	-0,139	-0,049	-0,105
4h	0,1388	-0,29	-0,013	0,0353	-0,118	-0,088	-0,148	-0,047	-0,11
4i	0,1315	-0,279	-0,012	0,0362	-0,119	-0,097	-0,137	-0,049	-0,105
4j	0,0784	-0,098	-0,089	0,0715	-0,204	-0,095	-0,147	0,0215	-0,118
4k	0,1296	-0,275	-0,01	0,0346	-0,117	-0,094	-0,14	-0,049	-0,106
4l	0,1224	-0,274	-0,015	0,0336	-0,115	-0,096	-0,138	-0,05	-0,104
4m	0,1351	-0,284	-0,014	0,0354	-0,12	-0,094	-0,146	-0,048	-0,109
4n	0,1343	-0,281	-0,012	0,0364	-0,119	-0,096	-0,138	-0,049	-0,105
4o	0,0767	-0,098	-0,089	0,0719	-0,203	-0,096	-0,145	0,0241	-0,12

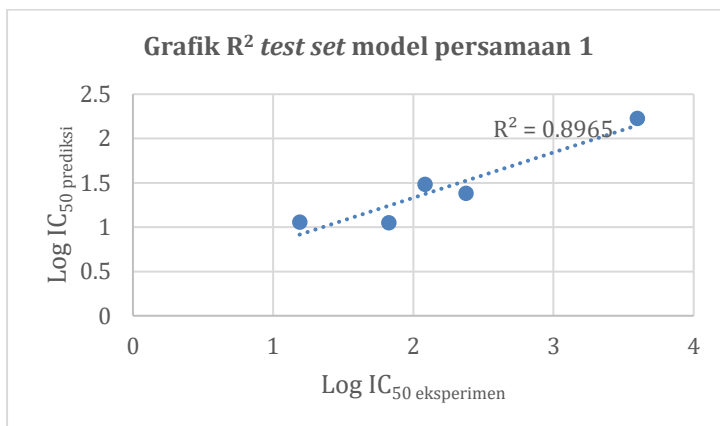
LAMPIRAN 2. Nilai deskriptor hasil perhitungan *properties, orbitals*, dan *QSAR properties* senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin

Kode senyawa	Log P	Energi Hidrasi (kcal/mol)	Polarisabilitas (Å ³)	SSA (Å ²)	SSG (Å ²)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Momen Dipol (Debyes)
3a	-1,43	-6,31	43,12	436,17	603,83	-8,497861	-1,573456	6,128
3b	-1,38	-4,04	44,95	342,89	562,94	-7,217312	-1,993743	8,933
3c	-0,93	-6,14	46,79	485,89	644,46	-8,60854	-1,5209	7,502
3d	-0,13	-6,03	50,46	582,43	730,26	-8,559005	-1,483344	8,125
3e	0,66	-3,81	54,13	412,87	647,09	-8,003148	-2,039664	11,19
3f	-1,38	-5,99	45,74	478	631,27	-8,549561	-1,80427	5,329
3g	-1,33	-3,82	47,58	391,64	591,96	-7,369046	-2,109322	9,423
3h	-0,88	-6,06	49,41	537,76	681,65	-8,656035	-1,763333	6,018
3i	-0,08	-5,66	53,08	618,18	756,65	-8,527047	-1,751165	7,26
3j	0,71	-3,7	56,75	561,21	716,6	-8,68472	-1,727404	2,342
4a	-1,66	-4,6	52,87	517,86	704,75	-8,444436	-1,421869	7,156
4b	-1,61	-4,88	54,7	559,17	739,13	-8,727276	-1,359339	8,858
4c	-1,15	-3,91	56,54	568,27	747,55	-8,343231	-1,461316	8,295
4d	-0,36	-4,02	60,21	690,4	858,06	-8,539033	-1,340669	8,101
4e	0,43	-2,2	63,88	505,36	765,42	-7,927179	-1,915479	11,35
4f	-2,72	-7,06	51,67	511,66	692,91	-8,488204	-1,532516	5,72
4g	-2,67	-7,55	53,51	575,54	740,28	-8,532037	-1,548642	8,43
4h	-2,22	-6,4	55,34	562,74	735,23	-8,374874	-1,575863	6,957
4i	-1,43	-6,52	59,01	683,54	844,22	-8,558374	-1,452513	6,926
4j	-0,63	-4,68	62,68	498,91	745,3	-7,959221	-1,987706	11,2
4k	-3,02	-8,51	56,69	581,21	761,38	-8,434161	-1,414522	7,994
4l	-2,97	-11,52	58,53	650,01	803,3	-8,545376	-1,535411	8,758
4m	-2,52	-7,73	60,36	619,12	790,78	-8,338541	-1,463899	8,91
4n	-1,73	-8,62	64,03	766,74	917,92	-8,527754	-1,327549	8,71
4o	-0,93	-6,75	67,7	579,86	822,55	-7,897244	-1,874932	12,5

LAMPIRAN 3. Nilai R^2 test set senyawa turunan 1,8-naftalimida-4-aminokuinolin

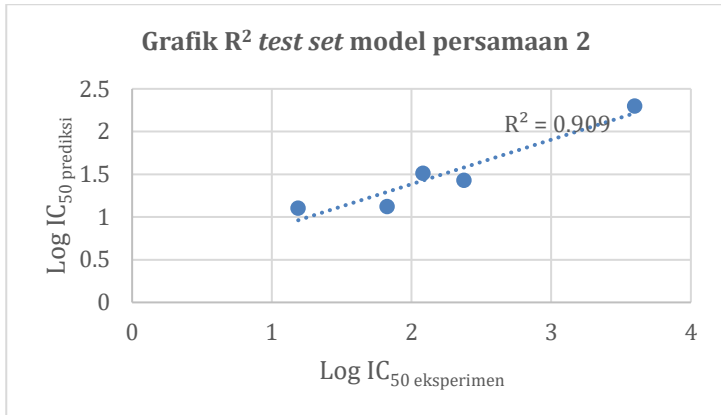
A. Nilai R^2 test set model persamaan 1

Model	Kode Senyawa	Log IC ₅₀ eksperimen	Log IC ₅₀ prediksi
1	4f	2,083144143	1,48514688
	4g	1,825296264	1,04951520
	4h	2,375608752	1,38267516
	4j	3,598571663	2,22822796
	4l	1,188787913	1,05849040



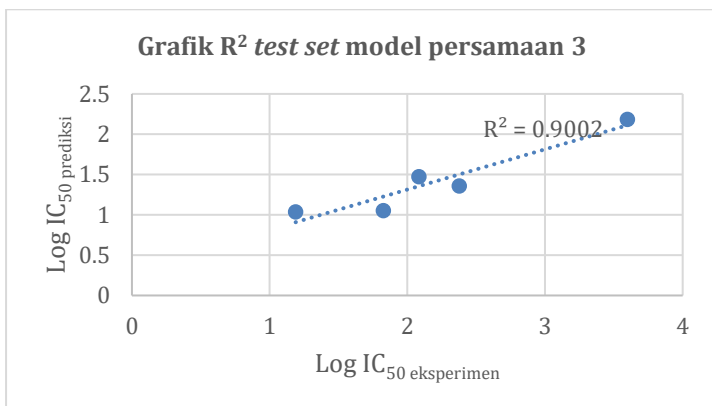
B. Nilai R^2 test set model persamaan 2

Model	Kode Senyawa	Log IC ₅₀ eksperimen	Log IC ₅₀ prediksi
2	4f	2,083144143	1,51264643
	4g	1,825296264	1,12494448
	4h	2,375608752	1,43162623
	4j	3,598571663	2,30176949
	4l	1,188787913	1,10683466



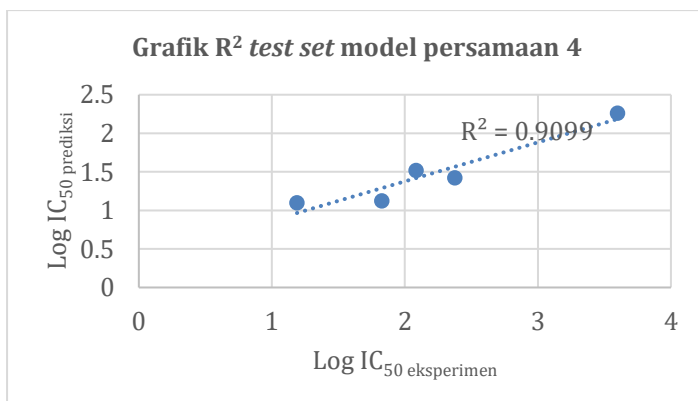
C. Nilai R² test set model persamaan 3

Model	Kode Senyawa	Log IC ₅₀ eksperimen	Log IC ₅₀ prediksi
3	4f	2,083144143	1,47317598
	4g	1,825296264	1,05126741
	4h	2,375608752	1,35603836
	4j	3,598571663	2,18479611
	4l	1,188787913	1,03644420



D. Nilai R^2 *test set* model persamaan 4

Model	Kode Senyawa	Log IC ₅₀ eksperimen	Log IC ₅₀ prediksi
4	4f	2,083144143	1,51804436
	4g	1,825296264	1,12331840
	4h	2,375608752	1,42447156
	4j	3,598571663	2,26130060
	4l	1,188787913	1,09678802



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

1. Nama : Muhammad Sholahuddin
2. Tempat & Tgl Lahir : Jepara, 15 Agustus 1998
3. Alamat Rumah : Desa Bugel RT.007 RW.002
Kecamatan Kedung
Kabupaten Jepara
4. Nomor HP : 089620126310
5. E-mail : muh.sholahuddin@gmail.com

B. Riwayat Pendidikan

1. MI Matholi'ul Huda Bugel lulus tahun 2010
2. MTs. Matholi'ul Huda Bugel lulus tahun 2013
3. MA Matholi'ul Huda Bugel lulus tahun 2016