

## QUANTITATIVE ELECTRONIC STRUCTURE - ACTIVITY RELATIONSHIPS ANALYSIS ANTIMUTAGENIC BENZALACETONE DERIVATIVES BY PRINCIPAL COMPONENT REGRESSION APPROACH

### *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Antimutagen Senyawa Turunan Benzalaseton dengan Pendekatan Principal Component Regression*

Yuliana, Harno Dwi Pranowo, Jumina, Iqmal Tahir  
Austrian Indonesian Centre for Computational Chemistry  
Gadjah Mada University, Yogyakarta

#### ABSTRACT

Quantitative Electronic Structure Activity Relationship (QSAR) analysis of a series of benzalacetones has been investigated based on semi empirical PM3 calculation data using Principal Components Regression (PCR). Investigation has been done based on antimutagen activity from benzalacetone compounds (presented by  $\log 1/IC_{50}$ ) and was studied as linear correlation with latent variables ( $T_x$ ) resulted from transformation of atomic net charges using Principal Component Analysis (PCA). QSAR equation was determined based on distribution of selected components and then was analysed with PCR.

The result was described by the following QSAR equation :

$$\log 1/IC_{50} = 6.555 + (2.177).T_1 + (2.284).T_2 + (1.933).T_3$$

The equation was significant on the 95% level with statistical parameters :  $n = 28$   $r = 0.766$   $SE = 0.245$   $F_{\text{calculation}}/F_{\text{table}} = 3.780$  and gave the PRESS result 0.002. It means that there were only a relatively few deviations between the experimental and theoretical data of antimutagenic activity.

New types of benzalacetone derivative compounds were designed and their theoretical activity were predicted based on the best QSAR equation. It was found that compounds number 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 49 and 50 have a relatively high antimutagenic activity.

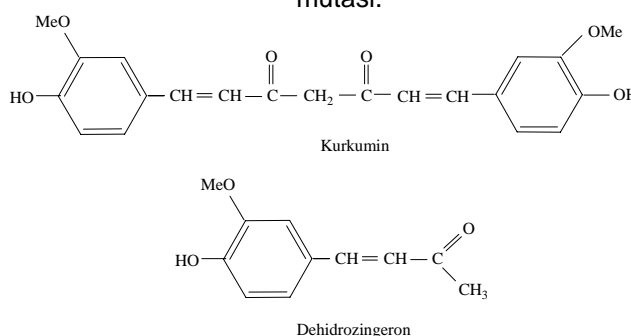
**Keywords:** QSAR; antimutagenic activity; benzalacetone; atomic net charge.

#### PENDAHULUAN

Perkembangan kimia komputasi pada dua dekade terakhir ini sangat pesat dan telah mencakup pada berbagai aplikasi kimia. Salah satu aplikasi dari kimia komputasi dalam bidang kimia medisinal adalah kajian analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA). Kajian HKSA ini menerapkan metode khemometri terhadap satu seri senyawa dengan struktur induk tertentu menggunakan data hasil perhitungan kimia

komputasi yang dikaitkan dengan suatu data aktivitas biologis [1,2].

Pengembangan desain obat terus dilakukan, salah satunya adalah kurkumin yang diketahui mempunyai aktivitas antibakteri, antioksidan, antiinflamatori dan antitumor. Dalam hal mempelajari aktivitas antimutagen dari kurkumin dan senyawa-senyawa yang terkait secara struktural, ditemukan bahwa benzalaseton memiliki aktivitas antimutagen yang sangat potensial untuk menghambat mutagenesis *ultraviolet* (UV) dan  $\gamma$ -mutasi.



**Gambar 1** Struktur kurkumin dan dehidrozingeron

Penelitian HKSA yang pernah dilakukan mengenai senyawa benzalaseton telah dilaporkan Yamagami dan Motohashi [3], dengan menggunakan deskriptor molekuler. Analisis pendahuluan yang dilakukan oleh Yamagami dan Motohashi [3] terhadap nilai  $IC_{50}$ , dosis yang diperlukan untuk menghambat mutagenisitas sampai 50%, menunjukkan bahwa aktivitas sangat terkait dengan sifat elektronik substituen untuk mutasi terinduksi UV.

Berbagai metode statistik banyak digunakan untuk pengolahan data dalam studi HKSA, antara lain : analisis regresi multilinear, regresi non linear atau analisis *Neural Network* (NN) dan *Principal Component Analysis* (PCA). Pada penelitian ini metode statistik yang digunakan adalah PCA dan analisis *Principal Component Regression* (PCR). Prosedur desain obat dalam penelitian ini yaitu sebelum melakukan PCR dilakukan PCA untuk menentukan nilai variabel laten. Perbedaan PCA dengan metode statistik yang lain yaitu analisis PCA merupakan suatu penyederhanaan struktur dan dimensi yang cukup besar, hal ini juga berlaku apabila variabel yang dihadapi cukup banyak.

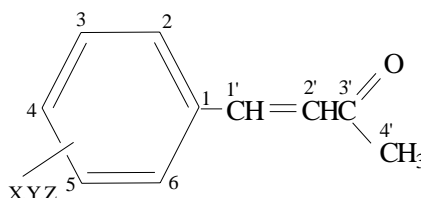
Berdasarkan pada kenyataan di atas, dalam penelitian ini analisis HKSA terhadap beberapa

senyawa turunan antimutagen benzalaseton telah ditinjau ulang. Analisis dilakukan dengan menggunakan parameter muatan bersih atom berdasarkan pada perhitungan metode semi empirik PM3, yang lebih sesuai untuk molekul-molekul organik yang mengandung atom-atom hetero. Tujuan penelitian ini adalah menentukan dan menganalisis persamaan yang menyatakan hubungan kuantitatif antara struktur elektronik dengan aktivitas antimutagen menggunakan analisis PCR dan mengusulkan hasil desain molekul baru dari senyawa turunan benzalaseton yang diprediksi secara teoritis mempunyai aktivitas antimutagen lebih tinggi dari pada senyawa sebelumnya.

## METODOLOGI

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antimutagen senyawa turunan benzalaseton, yang diperoleh dari literatur berupa jurnal penelitian seperti yang tersaji pada Tabel 1 [3]. Struktur senyawa benzalaseton disajikan pada Gambar 2.



**Gambar 2** Struktur senyawa benzalaseton

**Tabel 1** Aktivitas antimutagen senyawa benzalaseton (Yamagami dan Motohashi, 2002).

Senyawa	Substituen Senyawa	$\log 1/IC_{50}$	Senyawa	Substituen Senyawa	$\log 1/IC_{50}$
1	H	3,30	15	4-CF <sub>3</sub>	3,96
2	3-Me	2,82	16	3-OMe	3,15
3	4-Me	2,80	17	4-OMe	2,80
4	4-Et	2,92	18	3-CN	3,55
5	2-F	3,47	19	4-CN	3,77
6	3-F	3,59	20	2-OH	3,64
7	4-F	3,20	21	4-OH	2,92
8	2-Cl	3,28	22	3-NO <sub>2</sub>	3,82
9	3-Cl	3,37	23	4-NO <sub>2</sub>	4,08
10	4-Cl	3,49	24	2-OH-3-Me	3,62
11	2-Br	3,40	25	2-OH-3-OMe	3,17
12	3-Br	3,39	26	2-OH-3-OEt	2,92
13	4-Br	3,28	27	3,4-diOH	3,01
14	3-CF <sub>3</sub>	3,66	28	3,5-diMe-4-OH	2,96

### Peralatan

Penelitian ini menggunakan perangkat keras komputer *processor* Pentium III 667 MHz, dan RAM 64 MB. Adapun perangkat lunak yang digunakan adalah *HyperChem 6.01 for Window* untuk mengoptimasi geometri senyawa, dan *SPSS 10.0 for Window* untuk analisis persamaan HKSA.

### Prosedur Kerja

#### Optimasi geometri

Masing-masing senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian (Tabel 1) dibuat struktur 2 dimensinya menggunakan paket program *HyperChem*. Selanjutnya dilakukan penambahan atom H untuk melengkapi strukturnya dan dibentuk menjadi struktur 3 dimensi. Proses dilanjutkan dengan optimasi struktur geometri berupa minimisasi energi untuk memperoleh konformasi struktur molekul terstabil dengan metode semi empirik PM3. Setelah diperoleh struktur terstabil, data disimpan dengan melakukan *start log*, kemudian dilakukan perhitungan *single point* untuk pencatatan data perhitungan dan dilakukan *stop log* untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan. *Output* data selanjutnya dapat dilihat pada file rekaman (*file.log*).

#### Analisis statistik

Data disajikan pada tabel meliputi data aktivitas antimutagen sebagai variabel tak bebas dan semua muatan bersih atom sebagai variabel bebasnya. Semua parameter dihitung korelasinya dengan aktivitas senyawa yang bersangkutan. Sebelum melakukan analisis PCR dilakukan PCA untuk menentukan jumlah komponen matrik 2 atau 3 yang akan digunakan. Bobot dari komponen yang diperoleh digunakan untuk menghitung nilai variabel laten, sehingga diperoleh matrik baru. Setelah didapatkan matrik baru dilakukan analisis

untuk perhitungan beberapa parameter statistik seperti  $r$ ,  $r^2$ , SE dan F dengan menggunakan metode *enter*. Untuk mengetahui kualitas dan kemampuan memprediksi dari setiap model persamaan, maka dihitung harga PRESSnya dengan persamaan :

$$\text{PRESS} = \sum_i^n (\log 1/IC_{50} \text{ Eksperimen} - \log 1/IC_{50} \text{ Prediksi})^2.$$

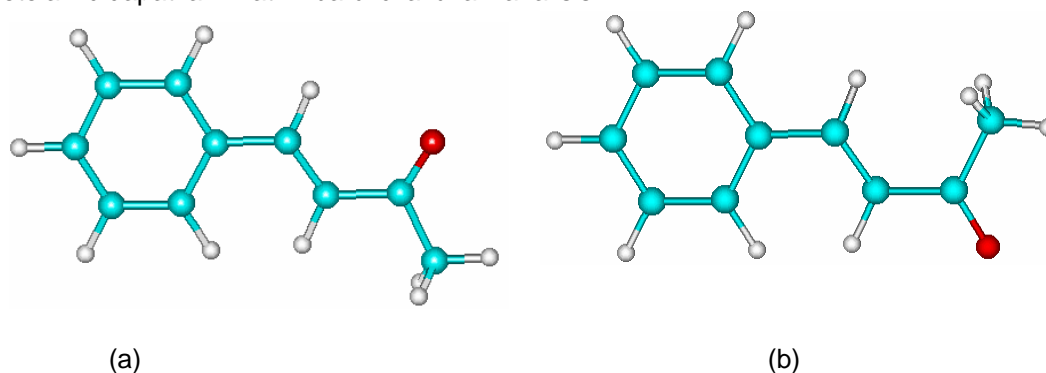
#### Desain molekul obat baru

Desain molekul dilakukan dengan modifikasi substituen dan posisi substitusi. Posisi substitusi difokuskan di daerah pusat aktif, yang merupakan atom-atom yang bertanggung jawab secara dominan terhadap aktivitas antimutagen dari senyawa turunan benzalaseton. Selanjutnya dilakukan perhitungan untuk semua senyawa uji. Dengan menggunakan persamaan HKSA terbaik, dihitung aktivitas antimutagen teoritik ( $\log 1/IC_{50}$ ) dari senyawa hasil desain. Senyawa dengan  $\log 1/IC_{50}$  yang besar berarti memiliki aktivitas antimutagen yang tinggi dan senyawa tersebut dapat diusulkan untuk disintesis dilaboratorium.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

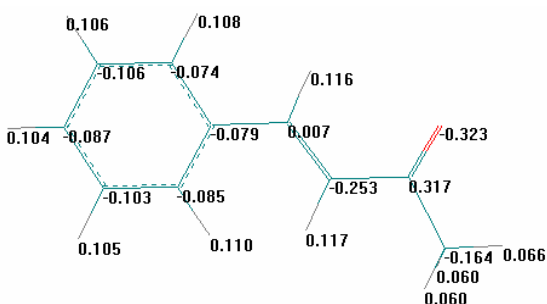
#### Perhitungan struktur elektronik

Perhitungan kimia komputasi yang dilakukan menghasilkan data muatan atom bersih untuk tiap-tiap atom pada senyawa benzalaseton yang dilakukan dengan metode semi empirik PM3. Metode PM3 merupakan metode yang lebih baik dibandingkan dengan metode semi empirik yang lain. Metode PM3 merupakan metode perbaikan dari metode sebelumnya seperti MNDO [4], yang dapat memprediksi senyawa-senyawa yang mempunyai valensi banyak dengan ketepatan yang lebih baik [5]. Hasil perhitungan struktur elektronik senyawa benzalaseton disajikan pada Tabel 2.



**Gambar 3** Model senyawa benzalaseton dengan sudut dihedral  $C_1'$ ,  $C_2'$ ,  $C_3'$ , dan O (a)  $0^\circ$  dan (b)  $180^\circ$

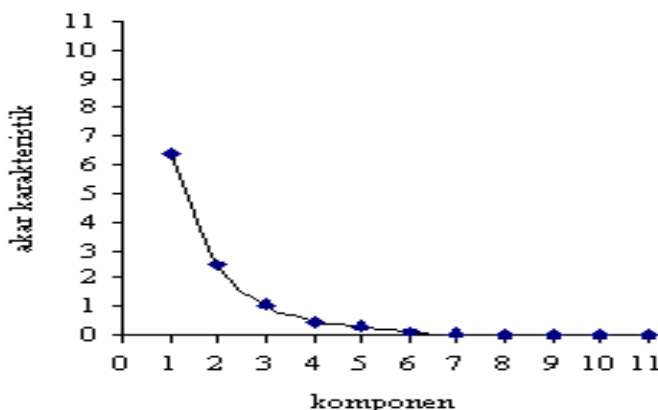




Gambar 4 Struktur elektronik senyawa benzalaseton

Tabel 3 Hasil *Principal Component Analysis*

Komponen	<i>Initial eigenvalues</i>		
	Total	% Keragaman	% Kumulatif
1	6,395	58,135	58,135
2	2,447	22,245	80,380
3	1,106	10,051	90,431
4	0,469	4,261	94,692
5	0,337	3,062	97,755
6	0,153	1,393	99,150
7	0,045	0,417	99,566
8	0,028	0,2632	99,829
9	0,015	0,138	99,968
10	0,003	0,030	99,998
11	0,0001	0,001	100,000



Gambar 5 Nilai *initial eigenvalues* akar karakteristik untuk tiap komponen

Model struktur yang digunakan untuk penentuan struktur elektronik (muatan bersih atom) dalam penelitian ini adalah model struktur pada gambar 3a. Dilihat dari sudut dihedral pada atom C<sub>1</sub>', C<sub>2</sub>', C<sub>3</sub>' dan O pada Gambar 3, maka model struktur benzalaseton Gambar 3a dengan sudut dihedral 0° lebih stabil dari model struktur pada Gambar 3b dengan sudut dihedral 180°. Hal ini dapat ditunjukkan dengan harga energinya, yaitu -

2294,717 kkal/mol untuk Gambar 3a yang lebih rendah dari Gambar 3b yaitu -2293,650 kkal/mol.

#### Hasil *Principal Component Analysis* (PCA)

Dari hasil PCA yang dilakukan dengan metode *Principal Component* pada Tabel 3, terlihat bahwa nilai akar karakteristik yang mempunyai nilai lebih besar dari satu adalah pada komponen 1, 2 dan 3 dengan nilai akar karakteristik masing-masing 6,395; 2,447; dan 1,106, serta persentase keragaman yang

ditunjukkan sebesar 58,132%; 22,245%; dan 10,051%, nilai akar karakteristik kecil dari 1 kontribusi dalam menerangkan keragaman data sangat kecil. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa diperoleh 3 komponen utama pertama telah mampu menerangkan keragaman data sebesar persentase kumulatif yaitu 90,431%. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 5.

Bobot yang diperoleh untuk ketiga komponen matrik yang dihasilkan dari dengan metode *Principal Component* disajikan pada Tabel 4, digunakan untuk menghitung variabel laten baru (sesuai jumlah komponen) dihitung untuk setiap senyawa, sehingga diperoleh matrik baru seperti terlihat pada Tabel 5.

Matrik baru yang diperoleh akan dianalisis lebih lanjut menggunakan analisis PCR dengan

metode *enter* untuk menentukan persamaan HKSA dari senyawa turunan benzalaseton.

#### Hasil analisis *Principal Component Regression*

Untuk pengembangan lebih lanjut dari PCA dan menentukan parameter statistik dalam pembentukan model persamaan HKSA dipergunakan analisis PCR. Dari hasil analisis PCR pada tabel 6 dapat diketahui adanya hubungan kuat antara perubahan struktur elektronik dengan aktivitas antimutagen.

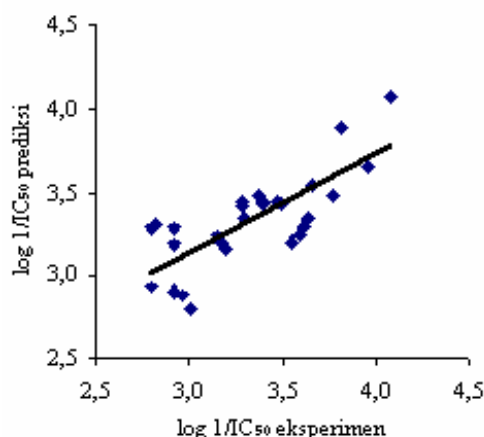
Jika dilihat dari data parameter statistik  $r$  dan  $r^2$  maka model persamaan tersebut merupakan persamaan terbaik karena memiliki harga  $r$  dan  $r^2$  yang mendekati 1 yakni  $r = 0,766$  dan  $r^2 = 0.535$ , ini menyatakan bahwa korelasi antara struktur elektronik (variabel laten) dengan aktivitas antimutagen sangat erat.

**Tabel 5** Hasil perhitungan komponen matrik

Variabel laten		
T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
-0,22680	0,01388	-0,07873
-0,23291	0,02349	-0,09055
-0,22748	0,00094	-0,08220
-0,22684	-0,00270	-0,08130
-0,21385	0,00658	0,03736
-0,25225	0,06961	-0,14730
-0,21975	-0,06062	-0,11280
-0,22009	0,00386	-0,10429
-0,21807	0,01572	-0,07384
-0,22245	0,02022	-0,05999
-0,22269	0,01984	-0,10027
-0,21963	0,00974	-0,07095
-0,22425	0,02706	-0,07604
-0,20154	-0,02441	-0,03819
-0,22246	0,07448	-0,07337
-0,26147	0,10076	-0,14107
-0,22741	-0,09005	-0,11148
-0,24282	0,03024	-0,11410
-0,20939	-0,02736	-0,15828
-0,21118	-0,02007	0,08007
-0,22708	-0,09779	-0,11207
-0,15566	-0,08961	0,04766
-0,22030	0,17327	-0,01936
-0,21783	-0,00966	0,07475
-0,24840	0,06675	0,02888
-0,25044	0,07050	0,02552
-0,26520	-0,00040	-0,19230
-0,23400	-0,08264	-0,13428

Tabel 6. Hasil analisis PCR menggunakan metode *enter*

Parameter	n	r	r <sup>2</sup>	SE	F <sub>hit</sub> / F <sub>tab</sub>	PRESS
T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	28	0,766	0,535	0,245	3,780	0,002



**Gambar 6** Grafik korelasi antara aktivitas antimutagen eksperimen ( $\log 1/IC_{50}$  eksp) dengan aktivitas antimutagen prediksi ( $\log 1/IC_{50}$  pred) untuk model persamaan HKSA

Hal ini berarti bahwa perubahan aktivitas antimutagen ( $\log 1/IC_{50}$ ) satu seri senyawa benzalaseton 76,6% diakibatkan oleh adanya perubahan struktur elektronik senyawa, dalam hal ini berupa variabel laten. Dari uji F menunjukkan model persamaan ini memenuhi syarat signifikansi pada tingkat kepercayaan 95% sebagaimana ditunjukkan oleh rasio  $F_{hitung}/F_{tabel}$  yang nilainya lebih dari 1 yakni sebesar 3,780. Nilai  $F_{hitung}/F_{tabel}$  yang lebih besar dari 1 menyatakan bahwa  $H_1$  diterima yang berarti signifikan pada tingkat kepercayaan 95% antara struktur elektronik (variabel laten) senyawa dengan aktivitas antimutagen ( $\log 1/IC_{50}$ ). SE dari model persamaan yang dihasilkan pada metode semi empirik PM3 relatif kecil yakni 0,245. Kecilnya nilai menyatakan bahwa penyimpangan data yang sangat kecil atau dapat dikatakan bahwa signifikansi data tinggi. Nilai PRESS yang dihasilkan relatif kecil yaitu 0,002. Nilai PRESS yang relatif kecil ini menyatakan bahwa nilai aktivitas antimutagen eksperimen dengan aktivitas prediksi menggunakan model persamaan HKSA yang diperoleh mempunyai kemampuan yang cukup baik untuk memprediksikan model persamaan HKSA yang dihasilkan. Bentuk persamaan HKSA yang diperoleh dari analisis PCR menggunakan metode *enter* adalah :

$$\log 1/IC_{50} = 6,555 + (2,177).T_1 + (2,284).T_2 + (1,933).T_3$$

$$n = 28 \quad r = 0.766 \quad r^2 = 0.587 \\ SE = 0.245 \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 3,780$$

Korelasi antara aktivitas antimutagen eksperimen ( $\log 1/IC_{50}$  eksp) dengan aktivitas antimutagen prediksi ( $\log 1/IC_{50}$  pred) untuk model persamaan HKSA dengan menggunakan metode semi empirik PM3 dapat dilihat pada Gambar 6.

#### Strategi desain turunan senyawa benzalaseton baru

Berdasarkan pada persamaan HKSA yang telah diperoleh, maka dalam penelitian ini telah dicoba merancang senyawa baru turunan benzalaseton. Untuk mendesain struktur molekul baru dari senyawa turunan benzalaseton, dalam memodifikasi substituen dan posisi substitusi serta kemudahan untuk mensintesis senyawa baru tersebut harus diperhatikan. Pada Tabel 7 disajikan hasil desain senyawa benzalaseton. Senyawa dengan nilai  $\log 1/IC_{50}$  besar merupakan senyawa antimutagen yang mempunyai aktivitas tinggi. Semakin besar nilai  $\log 1/IC_{50}$  maka dikatakan aktivitas senyawa tersebut semakin tinggi sebagai obat antimutagen. Dari Tabel 7 terlihat bahwa beberapa senyawa turunan benzalaseton baru hasil desain yang diusulkan mempunyai aktivitas antimutagen yang lebih tinggi ( $\log 1/IC_{50}$  lebih besar) atau hampir sama dengan 28 seri senyawa turunan benzalaseton yang terdapat dalam Tabel 1. Sehingga berdasarkan hal tersebut senyawa 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 47, 48, 49 dan 50 secara teoritis dapat diusulkan untuk disintesis di laboratorium.

**KESIMPULAN**

Penggunaan *Principal Component Regression* pada analisis hubungan kuantitatif struktur dan analisis sangat memudahkan untuk penentuan model secara lebih representatif dengan penggunaan variabel-variabel laten. Korelasi antara variabel laten dengan aktivitas antimutagen pada senyawa turunan benzalaseton memiliki hubungan yang linear dengan aktivitas antimutagen. Hal ini dapat ditunjukkan dengan persamaan :

$$\log 1/IC_{50} = 6,555 + (2,177).T_1 + (2,284).T_2 + (1,933).T_3,$$

n = 28   r = 0,766   SE = 0,245    $F_{hit}/F_{tab} = 3,780$

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M., and Schwendinger, M.G., 1988, *Anal. Sci*, 4, 565-568.
2. Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.K., Hannongboa S.V., and Polman, S., 1989, *Monatshefte fuer Chemie*. 120, 913-921.
3. Yamagami, C., and Motohashi N., 2002, *Eur. J. Med. Chem.* 37, 127-133.
4. Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F. and Stewart J.J.P., 1985, *J. Am. Chem. Soc*, 107, 3902-3909.
5. Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling, Principles and Applications*, Longman, Singapore.



**Organization of Manuscripts**

The submitted manuscripts are classified into three categories: original paper which presents original works in detail, notes and/or short communications which present novel and/or valuable information and reviews which present a general survey of specialized subject in chemistry. All manuscripts should be written in concise and clear Indonesian or English and suggested to be typed with full justification, singled spaced for abstract, references, figure captions and tables (tables and figures should be typed on separate sheets at the end of the manuscript): double spaced for text, in Arial 11, using no more than 20 pages for original papers, 10 pages for notes and/or short communication and 30 pages for reviews. Left and right margins should be 3.0 cm length. The title should be typed in Arial 12 bold. The names of the authors and addresses at which the research was done, including postal code, should appear under the title. Use Arabic number typed as superscript to link authors to their addresses and asterisk to indicate the author(s) to whom correspondence should be addressed. Main headings (Abstract, Introduction, Experimental, Results and Discussion, Conclusions) are typed in bold and capital italics. Type all headings aligned left and lower case except the first letter of the first word or any proper name. The manuscripts should be written in English or in Indonesian, but the abstract must be written in English and contains no more than 200 words followed by 3-5 keywords. All references should be prepared according to the following style: **Article in Journal:** Barrer, R.M. and Craven, R.J.B., 2000, *Phys.Chem.*, 2, 545. **Chapter in a Book:** Rao, C.N.R, and Rao, K.J., "Ferroics" in *Solid State Chemistry Compounds*. Eds. Cheetam, A.K., and Day, P, P., Clarendon Press, Oxford, 1992, 281-96. **Whole Book:** Barrer, R.M. and Craven, R.J.B., 1986, *New Developments in Zeolite Science and Technology*, ed. Murakame, Y, Iijima, A. and Ward, J.W., Kodansha, Tokyo, p.521. Text references to the literature must be numbers in square brackets. Journals titles should be abbreviated according to the Chemical Abstract Service Source Index (CASSI).

**Acknowledgment:**

All other contributing individuals should be typed and acknowledgment at the end of the manuscript.

**Submission of Manuscripts:**

Manuscripts should be submitted in to hardcopies, including the diskette (3.5 inch HD) to the editor, Dr. Mudasir, M.Eng, Indonesian Journal of Chemistry, Department of Chemistry, Gadjah Mada University Yogyakarta 55281, Tel/Fax.:0274- 545188. An electronic submission is also accepted.

A Rp 50.000,-fee per article may be paid for papers published in this journal.

Author may reproduce/republish portions of their published contribution without seeking permission from the Dept. of Chemistry, Gadjah Mada University (GMU), provided that any such republication is accompanied by an acknowledgment in the form: (Original Citation-Reproduced by Permission of The Dept. of Chemistry, Gadjah Mada University).

**Advertising:**

Inquires concerning advertising should be addressed to Drs. Iqmal Tahir, M.Si, Department of Chemistry, Gadjah Mada University, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia. Email: iqmal.tahir@eudoramail.com