

**Ryan Syahputra\*, Nur Aini Fadilah**

\*e-mail: ryanpasau@gmail.com

Kanker merupakan pertumbuhan sel yang tidak normal yang mana sel tersebut bisa tumbuh dan menyebar ke bagian tubuh lainnya bahkan menyebabkan kematian. Benzoxazole termasuk dalam kerangka senyawa yang sangat aktif secara biologis. Berbagai turunan benzoxazole yang diteliti secara ekstensif dapat memberikan aktivitas anti bakteri, anti jamur dan aktivitas anti kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dari senyawa turunan benzoxazole serta membangun suatu persamaan berdasarkan HKSA. Sebanyak 14 struktur senyawa turunan benzoxazole yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker yang akan digunakan pada penelitian ini. Pemilihan beberapa prediktor yang digunakan didasarkan atas seberapa besar pengaruh nilai dari beberapa prediktor yang mewakili parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik yang berfungsi sebagai variabel bebas terhadap aktivitas senyawa berupa  $\log IC_{50}$  yang berfungsi sebagai variabel terikat yang sebelumnya sudah dilakukan optimasi geometri dan perhitungan energi total. Untuk pengembangan model HKSA, 14 senyawa tersebut dibagi menjadi *training set* sebanyak 11 senyawa dan *test set* sebanyak 3 senyawa. Model persamaan HKSA terbaik ditentukan dari hasil analisis HKSA dengan parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Model persamaan yang dapat memprediksi nilai aktivitas biologis ( $\log IC_{50}$ ) yang paling mendekati nilai aktivitas biologis ( $\log IC_{50}$ ) eksperimen merupakan model persamaan HKSA yang terbaik. Dari analisis hasil SPSS regresi linear dengan metode *enter* diperoleh suatu persamaan HKSA  $\log IC_{50} = -9.424 + (-0.963 \cdot \text{HOMO}) + (0.256 \cdot \text{ClogP}) + (0.487 \cdot \log S) + (0.200 \cdot \text{Dipole}) + (0.009 \cdot \text{Mw})$  dengan nilai  $R = 0.984$ ,  $R^2 = 0.969$ ,  $F_{hitung} = 31.275$ ,  $F_{tabel} = 5.050$ ,  $F_{hitung}/F_{tabel} = 6.192 > 1$ . Persamaan HKSA yang diperoleh dapat dikatakan sudah cukup baik dan valid baik secara internal maupun eksternal yang kemudian persamaan tersebut kemudian bisa digunakan untuk mendapatkan senyawa baru turunan benzoxazole dengan aktivitas sitotoksik yang lebih baik dan lebih potensial.

**Kata kunci :** Benzoxazole, Sitotoksik, HKSA, Quinon oxireductase 2 (NQO2)

Cancer is an abnormal growth of cells where these cells can grow and spread to other parts of the body and even cause death. Benzoxazole belongs to the framework of very biologically active compounds. Various benzoxazole derivatives which have been studied extensively can provide anti-bacterial, anti-fungal, and anti-cancer activities. This study aims to determine how the quantitative relationship between the structure of activity of benzoxazole derivative compounds and build an equation based on QSAR. A total of 14 structures of benzoxazole derivative compounds that have anti-cancer activity will be used in this study. The selection of the predictors used was based on how much influence the values of several predictors representing hydrophobic, electronic, and steric parameters that functioned as independent variables on the activity of compounds in the form of  $\log IC_{50}$  which functioned as the dependent variable had previously been carried out with geometry optimization and total energy calculations. For the development of the QSAR model, the 14 compounds were divided into a training set of 11 compounds and a test set of 3 compounds. The best QSAR equation model was determined from the results of QSAR analysis with hydrophobic, electronic, and steric parameters. The equation model that can predict the biological activity value ( $\log IC_{50}$ ) which is closest to the experimental biological activity value ( $\log IC_{50}$ ) is the best QSAR equation model. From the analysis of SPSS linear regression results using the enter method, an equation of QSAR  $\text{Log } IC_{50} = -9.424 + (-0.963 * \text{HOMO}) + (0.256 * \text{ClogP}) + (0.487 * \text{logS}) + (0.200 * \text{Dipole}) + (0.009 * \text{Mw})$  was obtained. with a value of  $R = 0.984$ ,  $R^2 = 0.969$ ,  $F_{\text{count}} = 31.275$ ,  $F_{\text{table}} = 5.050$ ,  $F_h/F_t = 6.192 > 1$ . The QSAR equation obtained can be said to be quite good and valid both internally and externally, then the equation is then can be used to obtain new compounds derived from benzoxazole with better cytotoxic activity and more potential.

**Keywords:** *Benzoxazole, Cytotoxic, QSAR, Quinone Oxidoreductase 2 (NQO2)*

## **PENDAHULUAN**

Kanker merupakan pertumbuhan sel abnormal yang kemudian menyebar ke seluruh bagian tubuh lain bahkan dapat menyebabkan kematian (Corwin J, 2009). Berdasarkan data yang tercatat oleh (WHO 2010), sebanyak 1 dari 5 pria dan 1 dari 6 wanita di dunia merupakan mereka yang menderita kanker, sedangkan sebanyak 1 dari 8 pria dan 1 dari 11 wanita di dunia menjadi penyebab kematian akibat kanker. Untuk mengubah efek toksik dan mencapai aktivitas selektif yang diinginkan, salah satu metode adalah dengan menerapkan modifikasi struktur dan memperoleh turunan atau analog baru dari senyawa awal (W.Th. Nauta, 1984).

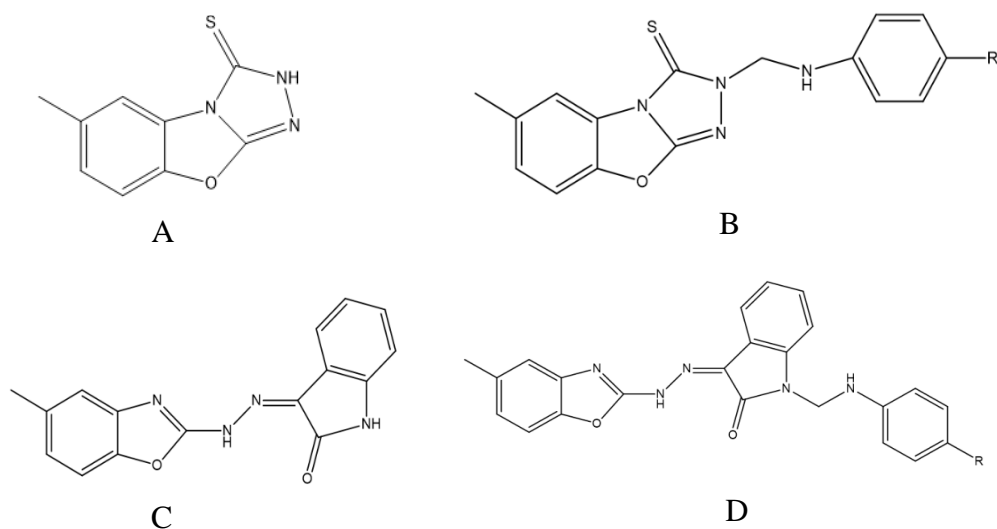
Benzoxazole termasuk dalam kerangka senyawa yang sangat aktif secara biologis (Vinson, J, 2003). Berbagai turunan benzoxazole yang diteliti secara ekstensif dapat memberikan aktivitas anti bakteri, anti jamur dan aktivitas anti kanker. Selain itu juga sebagai topoi somerase I non-nukleosida baru dan transkriptase balik HIV-1 inhibitor (Rida, S. M et al., 2005). Benzoxazole merupakan probe fluorescent yang menarik yang menunjukkan pergeseran Stokes tinggi dan menyajikan termal dan stabilitas fotofisik karena mekanisme transfer proton intramolekul dalam keadaan tereksitasi (Kozich V, 2005).

Quinone reduktase 2 (NQO2) secara historis diklasifikasikan sebagai enzim detoksifikasi yang bertanggung jawab untuk pengurangan kuinon yang berpotensi sitotoksik (Leung, K.K.K & Shilton, B.H., 2017). NQO2 merupakan enzim detoksifikasi fase II yang dapat melakukan dua atau empat reduksi elektron. Mekanisme reduksinya adalah melalui ion seng yang terikat secara kovalen dan FAD yang terkokristalisasi. NQO2 mengandung dua rantai homolog dalam urutan AA tetapi 7% berbeda dalam struktur. Akibatnya, NQO2 mengandung dua situs aktif yang serupa namun unik. Fungsi penting NQO2 adalah aktivasi pada NRH NQO 2 dapat dihambat oleh resveratrol (Riches Z, *et al.* 2017). Pada tahun 2021, Padmini dkk menunjukkan bahwa salah satu senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor NQO2 adalah senyawa turunan benzoxazole. Benzoxazole adalah senyawa organik aromatik dengan rumus molekul  $C_7H_5NO$ , struktur cincin oksazol yang berfusi benzene dan bau yang mirip dengan piridin yang sebelumnya telah diketahui aktivitasnya sebagai inhibitor NQO2 yang menunjukkan nilai  $IC_{50}$  yang signifikan dengan potensi anti kanker dari molekul target.

Pada penelitian ini dilakukan analisis terhadap senyawa turunan benzoxazole untuk memperoleh persamaan HKSA dan bagaimana hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) dari senyawa turunan benzoxazole yang lebih baik serta membangun suatu persamaan berdasarkan analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA). Persamaan HKSA menggambarkan hubungan matematis antara karakteristik fisiko-kimia dengan aktivitas biologis pada suatu seri turunan senyawa tertentu. HKSA merupakan suatu metode eksperimen untuk mendapatkan estimasi toksisitas dan aktivitas membahas tentang hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas biologisnya yang dinyatakan secara kuantitatif. Dengan demikian hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai acuan untuk desain senyawa turunan benzoxazole baru yang memiliki aktivitas sebagai inhibitor quinone oxidoreductase 2 (NQO2).

Penelitian ini menggunakan seperangkat computer dengan prosesor AMD Dual Core A6-9225, 3.0 GHz, Memory 4 GB, software chem draw ultra, chem 3D, software molecular operating Environment (MOE) dan software SPSS v.26.

**Gambar 1.** Struktur Senyawa Turunan Benzoxazole Senyawa 2, 3 (R = NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub>), Senyawa 4 dan Senyawa 5 (R = NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub>)



Penelitian HKSA ini menggunakan data set sebanyak 14 struktur senyawa turunan benzoxazole yang disintesis oleh Padmini dkk (2021) melalui reaksi mannich yang memiliki aktivitas sebagai antikanker dengan substitusi gugus NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub>) terhadap nilai R pada senyawa 3 dan 5 seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.

**Tabel 1.** Nilai IC<sub>50</sub> Eksperimen senyawa turunan benzoxazole 2, 3 (a-f) dan 5 (a-f) (Padmini *et al.* 2021)

Compounds	% Cell Viability at Different Conc.					IC <sub>50</sub> (μM)
	125 μM	25 μM	50 μM	100 μM	200 μM	
2	98.19	89.93	81.09	61.54	34.1935	144.56
3a	91.74	77.16	60.64	44.51	29.41	112.63
3b	85.93	75.03	63.22	51.22	37.54	130.59
3c	95.93	74.38	50.45	21.41	3.61	75.65
3d	96.77	76.51	53.09	20.25	14.38	82.87
3e	86.38	78.96	64.32	52.90	41.22	142.38
3f	88.12	76.06	58.58	39.16	26.64	102.47
4	93.03	63.48	43.74	23.09	5.35	66.97
5a	95.93	77.67	64.12	34.58	14.38	95.39
5b	95.67	84.12	62.51	42.19	19.48	100.72
5c	94.06	64.32	43.74	21.67	6.32	67.69
5d	84.70	73.48	50.32	33.35	19.35	84.35
5e	96.25	70.19	52.96	35.74	28.51	99.56
5f	87.61	69.80	47.67	32.77	15.54	79.48

Pemilihan beberapa prediktor yang digunakan, didasarkan atas seberapa besar pengaruh nilai dari prediktor yang mewakili parameter hidrofobik, elektronik, sterik yang berfungsi sebagai variabel bebas terhadap aktivitas senyawa berupa logIC<sub>50</sub> yang berfungsi sebagai variabel terikat yang sebelumnya sudah dilakukan optimasi geometri dan perhitungan energi total. Perhitungan nilai dari beberapa

prediktor dilakukan dengan menggunakan Chem draw ultra untuk menggambarkan struktur senyawa, kemudian dilakukan perhitungan nilai prediktor berupa ClogP. Chem 3D digunakan untuk visualisasi struktur senyawa secara 3D dan optimasi geometri molekul dengan metode semi empirik (MM2) berupa perhitungan energi, dan perhitungan nilai orbital berupa LUMO, HOMO dan dipole. Sedangkan Molecular Operating Environment digunakan untuk menghasilkan struktur yang memiliki stabilitas yang lebih baik dan menghitung nilai dari prediktor berupa koefisien partisi/lipofilitas (logP), ClogP (konstanta lipofilitas) dan kelarutan (logS). Website Swiss ADME dan pKCSM digunakan untuk mengetahui nilai dari refractivity molar (MR) dan surface area (SA).

Pengembangan model HKSA 14 senyawa tersebut dibagi menjadi training set sebanyak 11 senyawa dan test set sebanyak 3 senyawa. Data training set digunakan untuk membangun model HKSA, sedangkan *test set* digunakan untuk validasi model yang telah dibangun. Model HKSA dibangun menggunakan teknik regresi multilinear untuk mendapatkan variabel yang paling penting dan paling berpengaruh yang berupa nilai dari 9 prediktor yang digunakan terhadap logIC<sub>50</sub> aktivitas senyawa training set yang berfungsi sebagai validasi secara internal. Data test set digunakan untuk melihat hubungan korelasi yang terjadi antara nilai logIC<sub>50</sub> eksperimen dan logIC<sub>50</sub> prediksi dalam bentuk grafik dari persamaan HKSA yang dibangun dan berfungsi sebagai validasi secara eksternal. Untuk menambah keabsahan dari persamaan HKSA dapat dilakukan validasi model HKSA menggunakan teknik validasi silang leave one out (LOO) yang diindikasikan dengan diperolehnya nilai koefisien validasi silang ( $q^2$ ). Suatu model HKSA dianggap baik jika memiliki nilai  $q^2 \geq 0,5$  (Tropsha, 2010).

Analisis statistik parameter suatu persamaan HKSA memberikan pengaruh yang sangat penting terhadap persamaan yang akan dibangun, yang mana didasarkan atas nilai dari beberapa prediktor yang digunakan. Persamaan HKSA yang baik dapat diperoleh dari hubungan antara nilai beberapa prediktor yang berfungsi sebagai variabel bebas (X) terhadap aktivitas senyawa berupa logIC<sub>50</sub> sebagai variabel terikat (Y). Penelitian ini menggunakan prediktor yang mewakili ketiga parameter yaitu hidrofobik berupa (log P, ClogP, log S), elektronik (Dipole, LUMO, HOMO) dan sterik (SA, MR, Mw).

**Tabel 2.** Data LogIC<sub>50</sub> Eksperimen Senyawa Training Set dan Test Set (Senyawa dengan tanda \*)

Kode Senyawa	Log IC <sub>50</sub> Eksperimen
2*	-2.16005
3a	-2.05165
3b	-2.11591
3c	-1.87881
3d*	-1.91840
3e	-2.15345
3f	-2.01060
4	-1.82588
5a	-1.97950
5b	-2.00312
5c	-1.83052
5d*	-1.92609
5e	-1.99808
5f	-1.90026

Model persamaan HKSA terbaik ditentukan dari hasil analisis HKSA dengan parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Model persamaan yang dapat memprediksi harga aktivitas biologis nilai ( $\log IC_{50}$ ) yang paling mendekati harga aktivitas biologis ( $\log IC_{50}$ ) eksperimen merupakan model persamaan HKSA yang terbaik. Hal ini kemudian dapat dilihat dari kurva hubungan  $\log IC_{50}$  eksperimen terhadap  $\log IC_{50}$  prediksi berdasarkan dari data training set dan test set.

Perhitungan nilai prediktor untuk senyawa analog yang telah di optimasi menggunakan software Chem draw ultra, Chem 3D, software Molecular Operating Environment (MOE), website SwissADME dan pKCSM. Total prediktor yang digunakan berjumlah 9 mewakili dari tiga parameter yaitu hidrofobik, elektronik dan sterik. Adapun prediktor yang digunakan adalah lipofilitas ( $\log P$ ), kelarutan ( $\log S$ ), ClogP, dipole, highest occupied molecular orbital (HOMO), lowest occupied molecular orbital (LUMO), molar refractivity (MR), molecular weight (Mw), dan surface area (SA) yang mewakili parameter hidrofobik, elektronik dan sterik.

Hasil perhitungan nilai prediktor dari setiap senyawa selanjutnya dianalisis statistik dengan cara regresi multilinear untuk melihat hubungan antara beberapa variabel bebas dengan satu variabel terikat. Analisis variabel terikat berupa nilai dari  $\log IC_{50}$  eksperimen yang merupakan sumbu Y terhadap variabel bebas yang berupa nilai prediktor dari masing-masing senyawa training set yang merupakan sumbu X. Parameter penting yang didapatkan dalam regresi multilinear menggunakan program SPSS v.26 adalah nilai  $r$ ,  $r^2$  dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$  yang mana persyaratan statistik dapat terpenuhi apabila nilai  $r$  dan  $r^2 \geq 0.8$  dan nilai  $F_{hitung}/F_{tabel} > 1$  yang mengindikasikan tingkat signifikansi lebih baik dari 95% (Qubinyi, 1993). Nilai  $r$  dan  $F_{hitung}$  didapatkan dari hasil analisis program SPSS sedangkan nilai  $F_{tabel}$  diperoleh dengan menggunakan rumus  $F(1-P) = FINV(P;dfq;dfv)$  dimana  $P$  adalah aras kepercayaan (0.05),  $dfq$  adalah  $(k-1)$  dan  $dfv$  adalah  $(n-k)$ ,  $k$  adalah jumlah variabel dan  $n$  adalah jumlah senyawa.

**Tabel 3.** Model Persamaan HKSA Dengan Metode Regresi Multilinear Senyawa

Model	Prediktor	R	R <sup>2</sup>	SE	F <sub>hitung</sub>	F <sub>tabel</sub>	Fh/Ft
1.	(Constant), SA, HOMO, LUMO, ClogP, logS, Dipole, Mw	0.985	0.969	0.03479	13.511	8.886	1.520
2.	(Constant), HOMO, LUMO, ClogP, logS, Dipole, SA	0.984	0.969	0.03014	15.930	6.163	2.584
3.	(Constant), HOMO, ClogP, logS, Dipole, Mw	0.984	0.969	0.02705	31.275	5.050	6.192

Hasil analisis dari regresi multilinear dengan metode backward yang dilakukan pada SPSS diperoleh tiga model prediktor terbaik. Sehingga diperoleh prediktor yang paling mendekati parameter  $r$ ,  $F_h/F_t$  dan  $q^2$  yang merupakan kombinasi dari lima prediktor yang mewakili dari ketiga parameter yaitu HOMO, ClogP, logS, Dipole, dan Mw. Hasil perhitungan analisis statistik regresi multilinear dengan metode backward. Berdasarkan analisis tersebut, diperoleh 3



persamaan terbaik seperti yang ditunjukkan pada tabel 3 yang kemudian dipilih persamaan yang paling baik.

Hasil analisis SPSS regresi linear dengan metode enter diperoleh suatu persamaan HKSA berdasarkan data yang ditunjukkan pada tabel 2 adalah  $\text{LogIC}_{50} = -9.424 + (-0.963 \cdot \text{HOMO}) + (0.256 \cdot \text{ClogP}) + (0.487 \cdot \log S) + (0.200 \cdot \text{Dipole}) + (0.009 \cdot \text{Mw})$  dengan nilai  $R = 0.984$ ,  $R^2 = 0.969$ ,  $F_{\text{hitung}} = 31.275$ ,  $F_{\text{tabel}} = 5.050$ ,  $F_h/F_t = 6.192 > 1$  yaitu persamaan model ketiga dengan 5 deskriptor.

Menurut model persamaan HKSA aktivitas penghambatan senyawa dipengaruhi oleh deskriptor Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO), ClogP, kelarutan ( $\log S$ ), Dipole, Molecular weight (Mw) diperoleh nilai koefisien korelasi ( $R$ ) adalah 0.984 menunjukkan hubungan yang erat antara variabel bebas terhadap variabel terikat. Hal tersebut menandakan kelima deskriptor yang digunakan memiliki hubungan yang kuat terhadap aktivitas senyawa turunan benzoxazole.  $R$  square atau  $R^2$  sebesar 0.969 menunjukkan koefisien determinasi dari model persamaan regresi yang berarti variabel terikat ( $Y$ ) nilai aktivitas sitotoksik senyawa benzoxazole sangat baik seperti yang terlihat pada model persamaan regresi. Standard error (SE) digunakan sebagai parameter untuk mengukur variabilitas ( $Y$ ) observasi disekitar garis regresi (Budiyono, 2009).

**Tabel 4.** Perbandingan Antara Nilai  $\log \text{IC}_{50}$  Prediksi dan Eksperimen (training set)

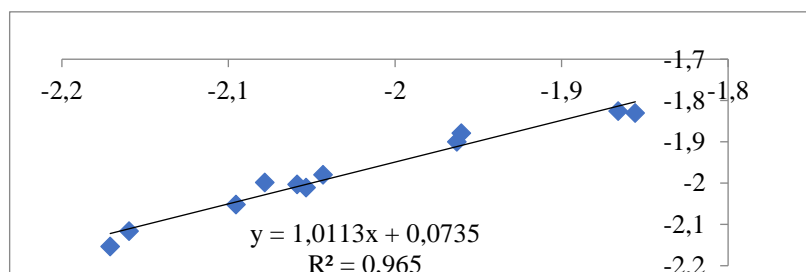
Senyawa	$\log \text{IC}_{50}$ Eksperimen ( $\mu\text{M}$ )	$\log \text{IC}_{50}$ Prediksi ( $\mu\text{M}$ )	Residual
3a	-2.0045513	-2.0954591	0.043809
3b	-2.0279501	-2.1595846	0.043675
3c	-1.8642789	-1.9600809	0.081271
3e	-2.0853261	-2.1709957	0.017546
3f	-2.0073946	-2.0532722	0.042672
4	-1.8744111	-1.8660081	0.040128
5a	-2.0431763	-2.0431287	0.063629
5b	-1.9378075	-2.0588242	0.055704
5c	-1.7867218	-1.8556985	0.025178
5e	-2.0015473	-2.0780983	0.080018
5f	-1.9380719	-1.9628928	0.043809

Pada penelitian ini diperoleh Standard error (SE) terkecil pada model persamaan 3 yang menandakan aktivitas biologis memiliki variasi sebesar 0.02705. Tingkat signifikansi ( $\alpha$ ) atau kesalahan maksimal yang bisa diterima dari penelitian adalah sebesar 5%. Jadi nilai signifikansi yang bisa diterima adalah yang kurang dari 0.05. Model persamaan ketiga memiliki nilai signifikansi sebesar 0.001, yang menyatakan bahwa keakuratan perhitungan model regresi yang sangat baik. HKSA yang diperoleh dapat digunakan untuk mencari senyawa baru turunan benzoxazole dengan aktivitas yang lebih baik dan lebih potensial. Dari persamaan tersebut diperoleh nilai  $\log \text{IC}_{50}$  data training set seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.

Hasil analisis yang dilakukan terhadap data *training set* dengan menggunakan persamaan HKSA model ketiga diperoleh nilai  $\log \text{IC}_{50}$  prediksi yang sangat mendekati nilai  $\log \text{IC}_{50}$  eksperimen dengan residual yang sangat kecil seperti yang ditunjukkan pada tabel 4. Hal tersebut dikarenakan adanya hubungan yang plot antra varibel terikat ( $Y$ ) dan variabel bebas (Prediktor) yang dapat mempengaruhi aktivitas senyawa berupa  $\log \text{IC}_{50}$ . Untuk melihat korelasi antara

nilai log IC<sub>50</sub> prediksi terhadap log IC<sub>50</sub> eksperimen dibuat grafik regresi dengan cara memplotuiskan kedua nilai tersebut, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.

**Gambar 2.** Grafik Hubungan Antara Nilai LogIC<sub>50</sub> Prediksi dan LogIC<sub>50</sub> Eksperimen (Training Set)

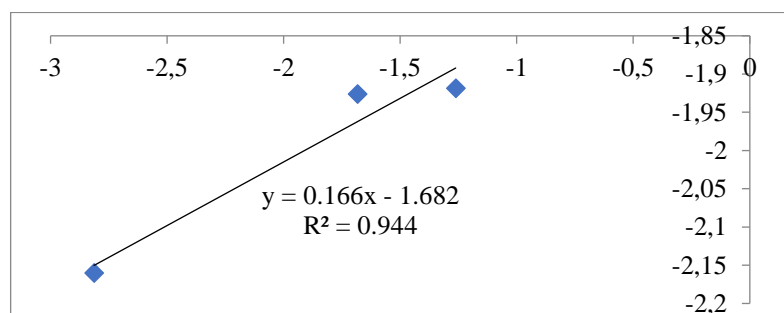


Grafik hubungan antara LogIC<sub>50</sub> prediksi terhadap LogIC<sub>50</sub> eksperimen menunjukkan koefisien korelasi yang terbentuk sudah sangat baik, yang ditandai dengan nilai  $r^2 \geq 0.8$  yaitu 0.965. Hal ini menunjukkan bahwa model persamaan HKSA yang dibuat sudah valid secara internal. Adapun untuk validasi secara eksternal, model persamaan HKSA tersebut dimasukan kedalam data test set untuk melihat korelasi nilai dari LogIC<sub>50</sub> prediksi terhadap LogIC<sub>50</sub> eksperimen seperti yang ditunjukkan pada Tabel 5.

**Tabel 5.** Perbandingan Antara Nilai log IC<sub>50</sub> Prediksi dan logIC<sub>50</sub> Eksperimen (Test Set)

Kode Senyawa	Log IC <sub>50</sub> Eksperimen (μM)	Log IC <sub>50</sub> Prediksi (μM)	Residual
2	-2.16005	-2.8133950	0.426860
3d	-1.91840	-1.2619378	0.430943
5d	-1.92609	-1.6827965	0.059192

Pemilihan data test set didasarkan atas sebaran nilai dari LogIC<sub>50</sub> dari masing-masing senyawa mulai dari yang memiliki aktivitas LogIC<sub>50</sub> tertinggi, sedang, dan terendah, sehingga dapat dijadikan sebagai metode validasi secara eksternal dengan nilai  $r^2 \geq 0.8$  dari hubungan nilai aktivitas senyawa berupa LogIC<sub>50</sub> prediksi terhadap nilai LogIC<sub>50</sub> eksperimen dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Grafik Hubungan Nilai LogIC<sub>50</sub> Prediksi dan LogIC<sub>50</sub> Eksperimen (Test Set)

Hasil dari hubungan koefisien korelasi yang ditunjukkan pada Gambar 3 menunjukkan hubungan yang terbentuk antara aktivitas log IC<sub>50</sub> prediksi terhadap log IC<sub>50</sub> eksperimen menunjukkan bahwa persamaan yang dibangun sudah valid secara eksternal dengan nilai  $r^2 = 0.944 \geq 0.8$ . Persamaan HKSA yang didapatkan kemudian dilakukan perhitungan nilai kuadrat koefisien validasi silang ( $q^2$ ) yang merupakan parameter penting terhadap stabilitas model persamaan terhadap keseluruhan senyawa yang dianalisis yang mana nilai dari ( $q^2$ ) sebaiknya  $\geq 0.5$ . Diketahui  $y$  merupakan aktivitas eksperimen (logIC<sub>50</sub>),  $y'$  merupakan aktivitas eksperimen,  $\bar{y}$  adalah rata-rata aktivitas eksperimen yang dikomputasi melalui persamaan regresi baru setiap penghilangan salah satu nilai data (Chen et al. 2008). Hasil analisis nilai  $q^2$  yang didapatkan dengan metode leave one out (LOO) pada SPSS yakni dengan cara menghilangkan salah satu nilai logIC<sub>50</sub> dan nilai dari prediktor dari masing-masing senyawa training set yang kemudian akan didapatkan hasil analisis berupa nilai konstanta dan koefisien dari masing-masing prediktor yang dipilih. Hasil analisis tersebut menunjukkan nilai  $q^2 \geq 0.5$  yaitu 0.977 yang dapat dikatakan sudah cukup baik dan valid untuk suatu persamaan HKSA yang diperoleh. Persamaan tersebut kemudian bisa digunakan untuk mendapatkan senyawa turunan benzoxazole dengan aktivitas yang lebih baik dan lebih potensial.

## KESIMPULAN

Model persamaan terbaik ditentukan dengan melihat hasil analisis HKSA dengan parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Hasil pengamatan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas senyawa turunan benzoxazole menunjukkan nilai nilai  $R = 0.984$ ,  $R^2 = 0.984 \geq 0.8$ ,  $F_{hitung} = 31.275$ ,  $F_{tabel} = 5.050$ ,  $F_h/F_t = 6.192 > 1$  dan  $q^2 \geq 0.5$  adalah 0.977 dengan persamaan HKSA terbaik adalah  $\text{LogIC}_{50} = -9.424 + (-0.963 \cdot \text{HOMO}) + (0.256 \cdot \text{ClogP}) + (0.487 \cdot \log S) + (0.200 \cdot \text{Dipole}) + (0.009 \cdot \text{Mw})$ . Sehingga dapat dikatakan sudah cukup baik dan valid baik secara internal maupun eksternal sehingga persamaan tersebut kemudian bisa digunakan untuk mendapatkan senyawa baru turunan benzoxazole dengan aktivitas yang lebih baik dan lebih potensial.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dunwell, D. W., Evans, D. J. 1977. Synthesis and antiinflammatory activity of some 2-aryl-6-benzoxazoleacetic acid derivatives. *Med. Chem.* 20, 797.
- Bachur, N. R., and Gee, M. (1971) Daunorubicin metabolism by rat tissue preparations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 177, 567–572.
- Boutin, J., Chatelain-Egger, F., Vella, F., Delagrang, P., and Ferry, G. (2015) *Quinone reductase 2 substrate specificity and inhibition pharmacology*. *Chem. Biol. Interact.* 151, 213–228.
- D.S. Kapkoti, S. Singh, S. Alam, F. Khan, S. Luqman, R.S. Bhakuni, 2018. *Nat Prod. Res.* 22 1–8.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ... Bray, F., 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide* : IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France.
- Gaikwad, N. W., Yang, L., Rogan, E. G., and Cavalieri, E. L. (2009) Evidence for NQO2-mediated reduction of the carcinogenic estrogen ortho-quinones. *Free Radic. Biol. Med.* 46, 253–262.
- Hawkins, D.M., Basak, S.C., Mills, D., 2003. *Assessing model fit by crossvalidation*. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 43, 579–586.



- H. D. Pranowo, 2011. *Pengantar Kimia Komputasi*, Bandung: Lubuk Agung, 2011.
- Jaiswal AK, Burnett P, Adesnik M, McBride OW. 1990. *Nucleotide and deduced amino acid sequence of a human cDNA (NQO2) corresponding to a second member of the NAD(P)H:quinone oxidoreductase gene family. Extensive polymorphism at the NQO2 gene locus on chromosome 6*. *Biochemistry* ;29:1899–906.
- Jaiswal AK., 1994. *Human NADPH : quinone oxidoreductase2 gene structure and tissue specific expression*. *J Biol Chem* ; 269 : 14502–8.
- Kementrian Kesehatan RI., 2015. *Situasi Penyakit Kanker Indonesia. Pusat Data Dan Informasi Kemenkes RI*, (2), 31–33.
- Kozich, V., Drezer, J., Vodchits, A., Wernere, W., 2005. Time-resolved resonance Raman scattering of the excited singlet state of 2-(2'-hydroxyphenyl) benzoxazole after excited state intramolecular proton transfer. *Chem. Phys. Lett.* 415, 121.
- Laber, B., Usunow, G., Wiecko, E., Franke, W., Franke, H., Koehn, A., 1999. *Pesticide Biochem. Physiol*, 63, 173.
- Leung, K. K. K., & Shilton, B. H. (2015). *Binding of DNA-Intercalating Agents to Oxidized and Reduced Quinone Reductase 2*. *Biochemistry*, 54(51), 7438–7448.
- Long II DJ., Jaiswal AK., 2000. *Mouse NRH : quinone oxidoreductase (NQO2): cloning of cDNA and gene- and tissue-specific expression*. *Gene* : 252:107–17.
- Padmini TR., Vagdevi HM., Usha Jinendra., Ravikiran B., 2021. *Synthesis of benzoxazole derivatives by Mannich reaction and invitro cytotoxic, antimicrobial and docking studies*. Department of Chemistry, India.
- Riches Z, *et al*. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017. *The ontogeny and population variability of human hepatic dihydronicotinamide riboside:quinone oxidoreductase (NQO2)*. Aug. PMID 28346733.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2013. *Penyajian Pokok-Pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013*.
- Tropsha A., 2010. *Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation*. *Molecular Informatic*. 29: 476-488.
- Vinsova, J., Cermakova, K., Tomeckova, A., Ceckova, M., Jampilek, J., Cermak, P., Staud, F. (2006). *Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-substituted 5,7-di-tert-butylbenzoxazoles*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(17), 5850–5865. doi:10.1016/j.bmc.2006.05.030.
- W.Th. Nauta & R-F. Rekker (Eds.), 1984. *Theoretical Drug Design Methods*, Akademia-Verlag. Berljn.
- W. Hui, M. Jiang, F. Sun, S. Li, C.Y. Hse, & C. Jin, 2018. “*Screening, synthesis, and QSAR research on cinnamaldehyde-amino acid schiff base compounds as antibacterial agents*”. *Molecules*, vol. 23, no.11.
- World Health Organization (WHO), 2010. *GLOBOCAN 2008 : Cancer Incidence and Mortality Worldwide*.
- Zhao, Q., Yang, X. L., Holtzclaw, W. D., and Talalay, P. (1997) *Unexpected genetic and structural relationships of a long-forgotten flavoenzyme to NAD(P)H:quinone reductase (DT-diaphorase)*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 1669–1674.
- Budiyono, (2009). *Statistika untuk Penelitian*, Surakarta, UNS Press.