

## COMPUTATIONAL PREDICTION OF NOVEL 3-ACETYLCOUMARIN DERIVATIVES AS ANTI-GASTRIC CANCER AGENTS USING QSAR

Muhammad Rizqi  
20/454556/PA/19587

### ABSTRACT

New compounds with potential as an anticancer agent for gastric cancer has been designed from derivatives of 3-acetylcoumarin using the Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) method. This study was conducted by correlating the physicochemical properties of 3-acetylcoumarin derivatives, which were then translated into descriptors to predict their biological activity against gastric cancer. The descriptor values for the compounds were obtained through geometry optimization using the Density Functional Theory (DFT) B3LYP and the 6-31G basis set. The basis set used for geometry optimization was selected based on a comparison of the experimental and predicted  $^1\text{H-NMR}$  values using the STO-3G, 3-21G, 6-31G, and 6-311G basis sets. The obtained descriptors were used to construct the QSAR equation, which consists of selected descriptors, to propose new potential compounds. The proposed new compounds were designed by introducing indole substituents with various functional groups onto the core structure of acetylcoumarin. The anticancer activity of the new potential compounds against gastric cancer was then predicted using the QSAR equation.

This study shows that the key physicochemical properties influencing the formation of new compounds from 3-acetylcoumarin derivatives are HOMO energy, partition coefficient, and molar refractivity. The three descriptors selected for the QSAR equation have been validated through both internal and external validation with parameter values consistent with statistical literature. Mathematically, the equation can be represented as  $\log \text{IC}_{50} = 6.5185 + (0.2201 \times \text{Log P}) + (12.0218 \times \text{HOMO}) + (-0.0665 \times \text{refract})$ . The equation has predicted the anticancer activity against gastric cancer of the proposed model A compound, identified by its IUPAC name 3-[(E)-[(1-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]imino]-6-[(6-amino-2-cyano-8-(cyanoethyl)-9H-purin-9-yl)methyl]-4H-chromen-4-one, with a predicted value of 0.9835.

**Keywords:** basis set, computational calculation, density functional theory, descriptors, QSAR

## PREDIKSI KOMPUTATIONAL SENYAWA TURUNAN 3-ASETIL KUMARIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PERUT MENGGUNAKAN METODE QSAR`

Muhammad Rizqi  
20/454556/PA/19587

### INTISARI

Senyawa baru yang berpotensi sebagai antikanker perut telah dirancang dari turunan senyawa 3-asetil kumarin dengan menggunakan metode Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR). Penelitian ini dilakukan dengan menghubungkan sifat fisika dan kimia dari turunan senyawa 3-asetil kumarin yang kemudian diterjemahkan menjadi deskriptor untuk memprediksi aktivitas biologis antikanker perut. Penentuan nilai deskriptor senyawa dilakukan melalui optimasi geometri menggunakan metode DFT/B3LYP dengan basis set 6-31G. Basis set yang digunakan untuk optimasi geometri dipilih berdasarkan perbandingan nilai eksperimen dan prediksi dari <sup>1</sup>H-NMR menggunakan basis set STO-3G, 3-21G, 6-31G, dan 6-311G. Deskriptor yang diperoleh digunakan untuk membangun persamaan QSAR yang terdiri dari deskriptor terpilih untuk mengusulkan senyawa potensial baru. Usulan senyawa baru dibuat dengan cara menggabungkan substituen indole dengan berbagai gugus fungsi pada struktur dasar senyawa asetil kumarin. Aktivitas antikanker perut dari senyawa potensial baru kemudian diprediksi melalui persamaan QSAR.

Penelitian ini menunjukkan bahwa sifat fisik dan kimia yang berpengaruh dalam pembentukan senyawa baru dari turunan senyawa 3-asetil kumarin adalah energi HOMO, koefisien partisi, dan refraktivitas molar. Ketiga deskriptor yang dipilih sebagai penyusun persamaan QSAR telah divalidasi melalui validasi internal dan eksternal dengan nilai parameter yang sesuai dengan literatur statistik. Secara matematis, persamaan tersebut dapat dinotasikan dengan  $\log IC_{50} = 6.5185 + (0.2201 \times \text{Log } P) + (12.0218 \times \text{HOMO}) + (-0.0665 \times \text{refract})$ .

Persamaan tersebut telah memprediksi aktivitas antikanker terhadap kanker perut dari senyawa usulan model A, yang memiliki nama IUPAC 3-[(E)-[(1-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]imino]-6-[(6-amino-2-cyano-8-(cyanoethyl)-9H-purin-9-yl)methyl]-4H-chromen-4-one, dengan nilai prediksi sebesar 0.9835.

**Kata kunci:** basis set, density functional theory, deskriptor, perhitungan komputasi, QSAR