

SINTESIS, STUDI TEORETIS KARAKTERISTIK SPEKTROSKOPI, DAN PENAMBATAN MOLEKUL 7-KLORO-4-(PIPERAZINIL)KUINOLIN SEBAGAI SENYAWA ANTIPLASMODIUM DAN ANTIVIRUS KORONA

Viny Alfiah
15/383319/PA/16979

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan sintesis, studi teoretis karakteristik spektroskopi, dan penambatan molekul untuk evaluasi potensi bioaktivitas 7-kloro-4-(piperazinil)kuinolin sebagai antiplasmodium dan antivirus korona. Elusidasi struktur hasil sintesis dilakukan dengan analisis FT-IR, ¹H-NMR, dan ¹³C-NMR. Studi teoretis spektroskopi dilakukan dengan kajian terhadap MEP dan NBO serta evaluasi nilai selisih energi HOMO-LUMO, potensial ionisasi, afinitas elektron, *hardness*, elektronegativitas, potensial kimia, dan indeks elektrofilitas. Penambatan molekul untuk evaluasi sebagai antiplasmodium dilakukan dengan struktur *heme* dari *aquohemethemoglobin* dan *PfDHODH* serta evaluasi potensi antivirus korona terhadap HKU4-CoV 3CL^{pro} dan SARS-CoV-2.

Senyawa 7-kloro-4-(piperazinil)kuinolin disintesis dengan mereaksikan 4,7-diklorokuinolin dengan 1,4-diazinan melalui reaksi substitusi nukleofilik aromatis. Produk yang dihasilkan berupa padatan berwarna kuning dengan persen hasil sebesar 92%. Model representatif berdasarkan perbandingan pergeseran kimia ¹H-NMR teoretis dan eksperimen untuk turunan 4-aminokuinolin adalah DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) dan penerapan efek koreksi dispersi DFT-D3. Kajian MEP terhadap 7-kloro-4-(piperazinil)kuinolin menunjukkan bahwa model molekul memiliki region seperti atom kloro dan nitrogen yang berpotensi berinteraksi dengan spesi lain seperti asam amino residu pada protein. Evaluasi nilai selisih HOMO-LUMO molekul = 4,17 eV; potensial ionisasi = 5,87 eV; afinitas elektron = 1,70 eV; *hardness* = 2,09 eV; elektronegativitas = 3,78 eV; potensial kimia = -3,78 eV, dan indeks elektrofilitas = 14,93 eV. Hal ini menunjukkan bahwa molekul tersebut cukup stabil sebagai senyawa kandidat obat. Studi penambatan molekul menunjukkan bahwa molekul 7-kloro-4-(piperazinil)kuinolin terdapat interaksi hidrogen konvensional antara gugus karboksilat dari *heme* dengan situs donor-proton dari ligan 7-kloro-4-(piperazinil)kuinolin, serta interaksi *pi-alkyl* dan/atau *alkyl* atom klor dengan His185, interaksi hidrogen konvensional antara atom nitrogen sebagai akseptor-proton dari cincin-6-anggota kuinolin dengan Arg265, dan interaksi *carbon-hydrogen-bond* antara atom karbon dari cincin jenuh piperazin dengan Leu531 pada *PfDHODH* sehingga memiliki potensi sebagai antiplasmodium. Hasil penambatan dengan HKU4-CoV 3CL^{pro} dan protease utama SARS-CoV-2 menunjukkan interaksi *pi-alkyl* dan/atau *alkyl* antara atom klor dengan Cys145 dan His41 sehingga berpotensi memiliki bioaktivitas sebagai antivirus korona.

Kata kunci: 4-aminokuinolin, substitusi nukleofilik, fungsi densitas, spektroskopi, penambatan molekul

**SYNTHETIC, THEORETICAL SPECTROSCOPIC PROPERTIES,
AND MOLECULAR DOCKING STUDIES OF 7-CHLORO-4-
PIPERAZINYL)QUINOLINE AS ANTIPLASMODIUM AND
ANTICORONAVIRUS AGENT**

Viny Alfiah
15/383319/PA/16979

ABSTRACT

Synthesis of 4-aminoquinoline derivative namely 7-chloro-4-(piperazinyl)quinoline, theoretical spectroscopic properties and molecular docking between the synthesized structure towards heme and *PfDHODH* as antiplasmodium, also towards coronavirus protease antiviral agent potentiality evaluation has been carried out. Structure elucidation were analyzed using FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. Theoretical spectroscopic study has been conducted to assess MEP and NBO, the energy difference of HOMO-LUMO states, ionization potentials, electron affinity, hardness, electronegativity, chemical potentials, and electrophilicity index. Molecular docking study has been done to examine the potentiality of synthesized molecule as antiplasmodium towards heme and *PfDHODH*, and towards HKU4-CoV 3CL^{pro} and SARS-CoV-2 as antiviral agent.

Compound of 7-chloro-4-(piperazinyl)quinoline obtained by reacting 4,7-dichloroquinoline with 1,4-diazinane and triethylamine via aromatic nucleophilic substitution reaction (S_NAr) and gained as yellow solid powder in 92%. Theoretical and experimental ¹H-NMR chemical shifts were examined to obtain the representative model in DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) level theory and DFT-D3 as the dispersion correction effect. MEP study of the 7-chloro-4-(piperazinyl)quinoline molecule shown that it has several regions such as chloro and nitrogen atoms that prone to interact with other species namely amino acids of protein. Energy gap of HOMO-LUMO states = 4.17 eV; ionization potentials = 5.87 eV; electron affinity = 1.70 eV; hardness = 2.09 eV; electronegativity = 3.78 eV; chemical potentials = -3.78 eV, and electrophilicity index = 14.93 eV. Therefore, the molecule considered stable as a potential drug candidate. Molecular docking evaluation shown that the ligand has conventional hydrogen interaction between carboxylic acid functional group from heme with donor-proton site of the ligand, also pi-alkyl and/or alkyl between chloro atom with His185, conventional hydrogen interaction between nitrogen atom as proton-acceptor from six-membered-ring with Arg265, and carbon-hydrogen-bond interaction between from saturated piperazine ring with Leu531 towards *PfDHODH*. Hence, proven to be potential as an antiplasmodium agent. Docking studies towards HKU4-CoV 3CL^{pro} and SARS-CoV-2 shown that there are pi-alkyl and/or alkyl interactions with residual amino acids Cys145 and His 41. Therefore, the molecule has bioactivity potential as anticoronavirus agent.

Key words: 4-aminoquinoline, aromatic nucleophilic substitution, density function, spectroscopy, molecular docking