

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN PADA MODIFIKASI SENYAWA KHRISIN DENGAN GUGUS ALKOKSI MENGGUNAKAN METODE *RECIFE MODEL 1* (RM1)

FK Nisa ✉ Kasmui, Harjito

Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima Agustus 2015
Disetujui September 2015
Dipublikasikan Oktober 2015

Keywords:

antioxidants, modification
khrisin, QSAR, *recife model*
(RM1) model

Abstrak

Senyawa khrisin yang biasa terdapat pada madu dan *parsley* memiliki aktivitas antioksidan lebih rendah dari pada senyawa turunan flavon/flavonol yang lain. Oleh karena itu perlu adanya modifikasi senyawa khrisin agar diperoleh senyawa baru yang memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dari senyawa khrisin awal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa hasil modifikasi khrisin yang memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dari senyawa khrisin serta mengetahui faktor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan. Deskriptor molekuler dari senyawa turunan flavon/flavonol dan modifikasi senyawa khrisin telah dibuat dengan bantuan perhitungan RM1, dan optimasi geometri dilakukan menggunakan *Hyperchem* 8.0.7. Analisis korelasi dan regresi multilinear dilakukan menggunakan program SPSS® for Windows versi 16.0. Hasil korelasi menunjukkan bahwa parameter momen dipol paling berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan. Momen dipol, energi ikat, dan energi elektronik digunakan untuk Analisis Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA). Hasilnya sangat memuaskan karena memiliki nilai R sebesar 0,924 dan R² sebesar 0,854. Prediksi aktivitas antioksidan dihitung menggunakan *Multiple Regression Calculator*. Aktivitas antioksidan dapat menurun dengan penambahan gugus yang memiliki lebih banyak karbon dan keruahan molekul tinggi. Modifikasi senyawa khrisin yang memiliki aktivitas antioksidan prediksi lebih tinggi dari yaitu : senyawa 5,7-dihidroksi-3-metoksi flavon dan 5,7-dihidroksi-8-metoksi flavon, dengan nilai aktivitas antioksidan prediksi masing-masing sebesar -2,6735 dan -2,6121.

Abstract

Khrisin compounds commonly found in honey and parsley have lower antioxidant activity than flavones / flavonols derivatives. Hence, it is need for modification of khrisin compounds in order to obtain new compounds which have a higher antioxidant activity than the initial khrisin compound. This study aims to determine khrisin modified compounds that have antioxidant activity which is better than khrisin compounds and to know the factors that influence the activity of antioxidants. Molecular descriptors of flavone / flavonols derivatives and khrisin compounds modifications have been made with the help of RM1 calculation and geometry optimization was performed using Hyperchem 8.0.7. Multilinear correlation and regression analysis was performed using SPSS® program for Windows version 16.0. Correlation results showed that the most influential parameters were the dipole moment of antioxidant activity. Dipole moment, binding energy and electronic energy used for Quantitative Structure-Activity QSAR analysis. The result is very satisfying because it has the R value of 0.924 and R² 0.854. Prediction of antioxidant activity was calculated using Multiple Regression Calculator. Antioxidant activity can be decreased by adding the group which has more carbon and high molecular bulk. Modifications of khrisin compounds that have antioxidant activity prediction is higher than that is: the compound 5,7-dihydroxy-3-methoxy and 5,7-dihydroxy flavone-8-methoxy flavonoids, with antioxidant activity predictive value of each -2.6735 and -2.6121.

© 2015 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:

Gedung D6 Lantai 2, Kampus Sekaran Gunungpati,
Semarang 50229 E-mail: paichen@rocketmail.com

ISSN 0215-9945

PENDAHULUAN

Gaya hidup, lingkungan yang tercemar dan pola makan yang tidak sehat serta kebiasaan-kebiasaan yang berlaku pada masyarakat saat ini mampu merangsang tumbuhnya radikal bebas yang dapat merusak tubuh kita. Kebiasaan mengkonsumsi makanan yang digoreng, berkadar lemak tinggi, kolesterol tinggi, dan berserat rendah dapat menimbulkan penyakit jantung koroner, kanker payudara, prostat, pankreas, kolon, dan endometrium. Selain itu juga terdapat peningkatan resiko penyakit hipertensi, stroke, dan kanker perut berkaitan dengan konsumsi yang tinggi makanan asin, dan makanan yang proses pembuatannya menggunakan asap. Berbagai penyakit tersebut disebabkan oleh radikal bebas. Meningkatnya penggunaan kendaraan bermotor dewasa ini menyebabkan polusi udara yang semakin meningkat. Udara yang telah tercemar dengan asap kendaraan bermotor saat kita hirup akan mengakibatkan terbentuknya radikal bebas di dalam tubuh. Sinar ultra violet dan asap rokok juga dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas. Steinberg (2009) menyatakan bahwa radikal bebas merupakan salah satu penyebab timbulnya penyakit degeneratif antara lain kanker, aterosklerosis, stroke, rematik dan jantung.

Upaya untuk mencegah atau mengurangi timbulnya penyakit degeneratif yang ditimbulkan oleh aktivitas radikal bebas adalah dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung antioksidan. Antioksidan adalah zat yang dapat menunda dan mencegah terjadinya reaksi antioksidasi radikal bebas dalam oksidasi lipid (Kochhar & Rossel 1990). Berdasarkan sumbernya antioksidan dibagi dalam dua kelompok, yaitu antioksidan sintetik dan antioksidan alami. Antioksidan sintetik misalnya butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluena (BHT) dan propil galat (PG) (Pratt 1992). Ada banyak bahan pangan yang dapat menjadi sumber antioksidan alami, misalnya rempah-rempah, teh, coklat, dan sayur-sayuran. Kebanyakan sumber antioksidan alami adalah tumbuhan dan umumnya merupakan senyawa fenolik yang tersebar di seluruh bagian tumbuhan

baik di kayu, biji, daun, buah, akar, bunga maupun serbuk sari (Sarastani *et al.* 2002).

Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, bunga, dan buah. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, anti-inflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Waji & Sugrani 2009). Dalam tubuh manusia flavonoid berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon dan flavanon (Trilaksani 2003).

Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid telah diteliti oleh peneliti terdahulu. Julia (2008) telah mengkaji 26 senyawa turunan flavonoid dengan menggunakan deskriptor molekular yang dihitung dengan menggunakan metode semiempirik AM1 dengan pengolahan statistik menggunakan PCA dan PCR. Aktivitas antioksidan yang diperoleh khrisin yaitu 0,28 %. Liu *et al.* (2010) telah melakukan isolasi 7 senyawa flavonoid dari *Halostachys caspica* C.A.Mey (Chenopodiaceae) melalui analisis fisikokimia dan spektrofotometri. Aktivitas antioksidan khrisin yang dihasilkan yaitu 36,67 µg/mL. Hasil tersebut masih relatif rendah pada senyawa flavonoid lainnya.

Ray (2012) telah melakukan penelitian aktivitas antioksidan senyawa turunan flavonoid menggunakan DPPH. Aktivitas antioksidan senyawa khrisin yang diperoleh yaitu -2,692. Berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu didapatkan bahwa senyawa khrisin memiliki aktivitas antioksidan lebih rendah dari pada senyawa turunan flavon/flavonol yang lain.

Khrisin merupakan salah satu senyawa turunan flavanon yang mudah disintesis dengan floroglusinol (Utami 2012). Senyawa khrisin banyak terdapat pada madu dan *parsley*, serta banyak dimanfaatkan untuk produk-produk kosmetik. Oleh karena itu perlu adanya modifikasi senyawa khrisin agar diperoleh senyawa baru yang memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dari senyawa khrisin awal. Penentuan senyawa flavonoid dengan aktivitas

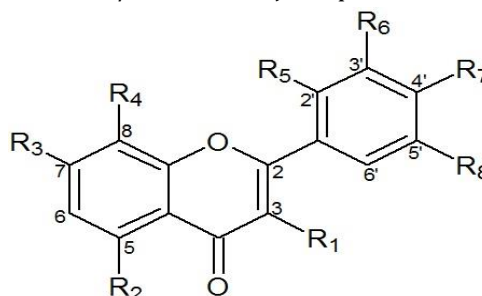
antioksidan terbaik merupakan suatu penelitian yang cukup memakan waktu dan biaya. Salah satu pemanfaatan metode Analisis Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) adalah pengembangan senyawa antioksidan. HKSA merupakan hubungan antara struktur kimia dengan aktivitas biologis, yang diterjemahkan ke dalam bentuk persamaan matematika antara struktur kimia yang dideskripsikan oleh deskriptor dengan aktivitas tersebut. Hubungan ini diperoleh dengan menggunakan perangkat lunak statistik untuk mendapatkan kombinasi yang linier dari aktivitas dengan deskriptor, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi aktivitasnya (Rozaq 2008).

Dalam penelitian ini dilakukan modifikasi senyawa khresin dengan mengganti salah satu gugus H dengan gugus alkoksi. Gugus alkoksi yang digunakan yaitu: etoksi, metoksi, propoksi, isopropoksi, t-butoksi. Berbagai gugus alkoksi dipilih untuk mengetahui pengaruh banyaknya karbon yang ditambahkan dan keruahan struktur terhadap aktivitas antioksidan. Gugus alkoksi dan hidroksi merupakan gugus pendonor elektron dan pengaktivasi cincin. Substituen pendonor elektron mampu meningkatkan aktivitas antioksidan sedangkan gugus penarik elektron akan menurunkan aktivitasnya sebagai antioksidan (Aini *et al.* 2006).

Berdasarkan penggantian gugus tersebut, senyawa yang baru hasil modifikasi diharapkan dapat memiliki aktivitas antioksidan lebih tinggi dari senyawa hesperitin. Senyawa baru yang terbentuk akan dianalisis aktivitas antioksidannya dengan analisis HKSA menggunakan deskriptor molekuler yang dihitung menggunakan metode semiempirik *Recife Model 1* (RM1).

METODE PENELITIAN

Modal dasar yang digunakan dalam penelitian ini adalah data aktivitas antioksidan senyawa turunan flavon dan flavonol yang diperoleh dari literatur, berupa jurnal penelitian (Ray 2012). Adapun data aktivitas antioksidan IC₅₀ senyawa disajikan pada Tabel 1. Prediksi senyawa modifikasi khresin ditunjukkan pada Tabel 2. Struktur senyawa turunan flavon/flavonol disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur flavon dan flavonol

Tabel 1. Aktivitas antioksidan dari senyawa flavon dan flavonol hasil penelitian

No	Senyawa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	IC ₅₀	log 1/IC ₅₀
1	Khresin	H	OH	OH	H	H	H	H	H	492,57	-2,692
2	Galagin	OH	OH	OH	H	H	H	H	H	71,64	-1,855
3	Apigenin	H	OH	OH	H	H	H	OH	H	463,4	-2,665
4	Kaemferol	OH	OH	OH	H	H	H	OH	H	28,05	-1,447
5	Luteolin	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H	11,04	-1,043
6	Quercetin	OH	OH	OH	H	H	OH	OH	H	10,89	-1,037
7	Morin	OH	OH	OH	H	OH	OH	OH	H	17,27	-1,237
8	Acacetin	H	OH	OH	H	H	H	OCH ₃	H	529,8	-2,919
9	Diosmetin	H	OH	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	465,13	-2,667
10	5,7-dihidroksi- 3',4'-dimetoksi flavon	H	OH	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	313,18	-2,496

(Sumber: Ray 2012)

Dalam penelitian ini, pengolahan data dilakukan dengan menggunakan sistem operasi *Hyperchem* versi 8.0.7 untuk pemodelan molekul dan mengoptimasi geometri senyawa, *SPSS® for Windows* versi 16.0 sebagai software untuk menganalisis korelasi dan menghitung regresi linear, dan *Multiple Regression Calculator* untuk menentukan persamaan HKSA dan aktivitas antioksidan prediksi.

Pada penelitian ini senyawa khrisin dimodifikasi dengan berbagai gugus alkoksi, seperti: metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, dan t-butoksi. Penggantian gugus H senyawa khrisin dengan gugus metoksi dilakukan pada posisi 3, 8, 2', 3', 4', dan 5', yaitu pada R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, dan R₈ untuk melihat pada posisi mana yang dapat meningkatkan aktivitas

antioksidan. Setelah mengetahui posisi yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan, kemudian dilakukan penggantian gugus pada posisi terpilih dengan gugus etoksi, propoksi, isopropoksi, dan t-butoksi. Semua atom karbon tersebut diharapkan memainkan peran penting dalam menentukan aktivitas antioksidan.

Pemodelan molekul bertujuan untuk mendapatkan struktur dengan energi minimum sehingga diperoleh keadaan paling stabil. Pemodelan molekul dapat dilakukan dengan cara struktur kimia senyawa khrisin digambar secara 2D dengan *Hyperchem* 8.0.7 dan disimpan dalam file. Selanjutnya substituen R₁, R₄, R₅, R₆, R₇, dan R₈ pada struktur dasar khrisin digantikan dengan gugus sebagaimana yang tersaji pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 2. Prediksi struktur modifikasi senyawa khrisin

No	Senyawa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
1	5,7-dihidroksi-3-metoksi flavon	OCH ₃	OH	OH	H	H	H	H	H
2	5,7-dihidroksi-8-metoksi flavon	H	OH	OH	OCH ₃	H	H	H	H
3	5,7-dihidroksi-2'-metoksi flavon	H	OH	OH	H	OCH ₃	H	H	H
4	5,7-dihidroksi-3'-metoksi flavon	H	OH	OH	H	H	OCH ₃	H	H
5	5,7-dihidroksi-5'-metoksi flavon	H	OH	OH	H	H	H	H	OCH ₃
6	5,7-dihidroksi-3-etoksi flavon	OC ₂ H ₅	OH	OH	H	H	H	H	H
7	5,7-dihidroksi-8-etoksi flavon	H	OH	OH	OC ₂ H ₅	H	H	H	H
8	5,7-dihidroksi-3-propoksi flavon	OC ₃ H ₇	OH	OH	H	H	H	H	H
9	5,7-dihidroksi-8-propoksi flavon	H	OH	OH	OC ₃ H ₇	H	H	H	H
10	5,7-dihidroksi-3-isopropoksi flavon	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCH}-\text{CH}_3 \end{array}$	OH	OH	H	H	H	H	H
11	5,7-dihidroksi-8-isopropoksi flavon	H	OH	OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OCH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H
12	5,7-dihidroksi-3-t-butoksi flavon	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OC}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	OH	OH	H	H	H	H	H
13	5,7-dihidroksi-8-t-butoksi flavon	H	OH	OH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{OC}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	H

Senyawa modifikasi khrisin setelah melalui pemodelan molekul kemudian dioptimasi menggunakan metode semiempirik *Recife Model 1* (RM1) algoritma *Polak-Ribiere* dengan batas konvergensi 0,1 kkal/(Åmol) untuk mendapatkan struktur yang paling stabil dengan tingkat energi terendah. Setelah itu dicari nilai deskriptor molekuler, diantaranya energi total; E_t (kcal/mol), energi ikat; E_b (kcal/mol), energi elektronik; E_e (kcal/mol), panas pembentukan; ΔH_f (kcal/mol), momen dipol; $\mu(D)$, energi HOMO(eV), energi LUMO(eV), lipofilitas ($\log P$), refraktivitas; R (Å³), dan polarisabilitas; α (Å³).

Setelah mendapatkan deskriptor molekuler kemudian dilakukan analisis korelasi dengan program SPSS® for Windows versi 16.0. Analisis ini digunakan untuk mengetahui keeratan hubungan antara variabel bebas dengan aktivitas antioksidan.

Analisis regresi multilinier dilakukan dengan program SPSS® for Windows versi 16.0 untuk menentukan parameter statistik seperti R , R^2 , SE, dan F dengan menggunakan metode enter. Dilakukan variasi jumlah variabel (1, 2, dan 3 variabel) untuk memperoleh persamaan HKSA yang terbaik. Hasil yang diperoleh dari masing-masing jumlah variabel, kemudian diambil model yang memiliki nilai R^2 tertinggi sebagai variabel yang digunakan untuk menentukan aktivitas antioksidan prediksi dan persamaan HKSA terbaik.

Perhitungan nilai prediksi aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan *Multiple Regression Calculator* yang terdapat pada <http://www.shodor.org/chemviz/tools/multireg/>.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Korelasi antar variabel dilakukan untuk mengetahui keeratan hubungan antar variabel. Hubungan antara variabel bebas (deskriptor molekuler) dan variabel terikat (aktivitas antioksidan) ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai korelasi antara variabel bebas dengan aktivitas antioksidan

Variabel bebas	Nilai korelasi
Energi total	0,303
Energi ikat	0,426
Energi elektronik	0,315
Panas pembentukan	-0,303
Momen dipol	-0,758
Energi HOMO	0,329
Energi LUMO	-0,385
$\log P$	0,216
Refraktivitas	-0,426
Polarisabilitas	-0,430

Berdasarkan Tabel 3, dapat dilihat bagaimana urutan nilai korelasi dari terendah ke yang tinggi, yaitu: $\log P$, panas pembentukan, energi total, energi elektronik, energi HOMO, energi LUMO, refraktivitas, energi ikat, polarisabilitas, momen dipol. Hasil analisis menunjukkan bahwa parameter momen dipol merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan. Hal ini dapat dilihat dari nilai absolut dari nilai korelasi mendekati 1. Karena nilai korelasi variabel ini berarah negatif, maka pengaruhnya terhadap aktivitas antioksidan cenderung berlawanan.

Variabel bebas yang lain relatif tidak terlalu berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan sebab nilai korelasinya terlampau kecil. Meskipun demikian analisis masih harus dilakukan untuk melihat apakah masih ada pengaruh lain yang signifikan atau tidak. Untuk pengkajian variabel berpengaruh lebih lanjut, dilakukan analisis menggunakan metode regresi multilinier untuk mendapatkan sebuah persamaan linier dengan melibatkan deskriptor molekuler sebagai variabel bebas yang dikaitkan dengan aktivitas antioksidan sebagai variabel terikat.

Berdasarkan hasil analisis korelasi, terlihat bahwa parameter yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan adalah parameter momen dipol. Deskriptor di sejumlah kombinasi telah digunakan untuk analisis regresi multilinier dalam rangka memperoleh model persamaan HKSA. Dengan selalu menyertakan momen dipol, diperoleh 55 model persamaan HKSA terdiri dari 1-3

deskriptor. Hasil analisis regresi multilinear diperoleh 5 model senyawa alternatif yang terbaik pada tingkat kepercayaan 95% pada masing-masing jumlah deskriptor. Kelima model tersebut dipilih berdasarkan hasil analisis regresi multilinear dengan

menggunakan 1 deskriptor, 2 deskriptor, dan 3 deskriptor, yang memiliki nilai R dan R² tertinggi. Ketiga parameter statistik model persamaan terpilih disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Model persamaan HKSA hasil analisis regresi multilinear

Model	Variabel	R	R ²	SE	F _{hitung}	F _{tabel}
1	μ, E _b , E _e	0,924	0,854	2,097	10,150	4,757
2	μ, E _t , α	0,902	0,814	2,975	8,759	4,757
3	μ, E _b , log P	0,902	0,814	2,0127	8,740	4,757
4	μ, E _t , R	0,902	0,813	3,460	8,708	4,757
5	μ, E _t , E _b	0,901	0,812	2,374	8,652	4,757

Kriteria untuk pemilihan persamaan terbaik untuk metode HKSA adalah dengan memperhatikan harga R (koefisien korelasi) dan R² yang memiliki harga lebih besar dari 0,8 (80%) untuk persamaan regresi yang diterima. Hasil analisis regresi multilinear dapat dilihat bahwa model terbaik merupakan model dengan menggunakan 3 variabel, karena memiliki nilai R dan R² lebih besar dari 0,8. Pada model 1 memiliki nilai R dan R² tertinggi, yaitu nilai R sebesar 0,924 dan R² sebesar 0,854. Pengambilan keputusan model persamaan HKSA terbaik dilanjutkan dengan mengambil parameter statistik lainnya, yaitu SE dan nilai F. Nilai F hitung harus lebih besar dari pada nilai F kritis pada tingkat kepercayaan 95%. Pada model 1-5 memiliki nilai F hitung lebih besar dari pada F tabel pada tingkat kepercayaan 95% sebesar 4,757, sehingga semua model bisa digunakan.

Pada model 1 memiliki nilai SE sebesar 2,097; pada model 2 memiliki nilai SE sebesar 2,975; dan pada model 3 memiliki nilai SE sebesar 2,0127; pada model 4 memiliki nilai SE sebesar 3,460; dan pada model 5 memiliki nilai SE sebesar 2,374. Berdasarkan nilai SE dari kelima model, model 1 memiliki nilai SE terkecil dan model 4 memiliki nilai SE terbesar. Berdasarkan analisis tersebut, maka dipilih model 1 dengan 3 variabel sebagai persamaan HKSA terbaik. Pemilihan model 1 sebagai

persamaan terbaik didasarkan pada : (1) nilai R dan R² yang relatif tinggi yaitu 0,924 dan 0,854. Nilai R dan R² yang mendekati 1 ini menyatakan bahwa korelasi antara sifat geometri dengan aktivitas biologis sangat erat, (2) nilai SE (*standard error*) yang paling kecil yaitu 2,097. Harga SE yang kecil menyatakan bahwa penyimpangan data yang terjadi sangat kecil, atau memiliki signifikansi yang tinggi, (3) harga F_{hitung} lebih besar dari pada F_{tabel} yaitu 10,150. Nilai F_{hitung} lebih besar dari F_{tabel} menyatakan bahwa H₁ diterima, yang berarti memiliki signifikansi pada tingkat kepercayaan 95% antara sifat geometri senyawa uji dengan aktivitasnya sebagai antioksidan. Sehingga parameter yang digunakan pada penelitian ini adalah : momen dipol, energi ikat, dan energi elektronik.

Aktivitas antioksidan prediksi yang ditentukan dengan menggunakan *Multiple Regression Calculator*, dimana variabel bebas yang digunakan yaitu: energi ikat, energi elektronik, dan momen dipol. Sedangkan variabel terikat menggunakan data aktivitas antioksidan senyawa turunan flavon dan flavonol hasil eksperimen Ray (2012) yang disajikan pada Tabel 1, menghasilkan persamaan HKSA 10 senyawa turunan flavon dan flavonol sebagai berikut :

$$\log(1/IC_{50}) = 2,4686 + (-0,24217)\mu + (0,0046479)E_b + (-0,000013884)E_e \dots\dots(1)$$

Tabel 5. Nilai prediksi antioksidan senyawa turunan flavon dan flavonol dengan menggunakan metode RM1

No	Senyawa	log (1/IC ₅₀) pred.	log (1/IC ₅₀) eksp.
1	Khrisin	-2,7182	-2,692
2	Galagin	-1,6887	-1,855
3	Apigenin	-2,3671	-2,665
4	Kaemferol	-1,3948	-1,447
5	Luteolin	-1,6873	-1,043
6	Quercetin	-1,3771	-1,037
7	Morin	-0,9674	-1,237
8	Acacetin	-2,988	-2,919
9	Diosmetin	-2,1571	-2,667
10	5,7-dihidroksi-3',4'-dimetoksi flavon	-2,7122	-2,496

Hasil analisis antioksidan prediksi dengan menggunakan deskriptor molekuler momen dipol, energi ikat, dan energi elektronik yang ditunjukkan pada Tabel 5. Tabel 5 tersebut menunjukkan bahwa selisih antara aktivitas antioksidan prediksi dengan aktivitas antioksidan eksperimen tidak terpaut jauh atau selisihnya kecil, sehingga parameter yang dipilih dapat digunakan untuk menentukan aktivitas prediksi senyawa hasil modifikasi dari khrisin. Aktivitas antioksidan prediksi modifikasi senyawa khrisin dengan gugus metoksi yang diperoleh dengan menggunakan variabel bebas (momen dipol, energi ikat, dan energi elektronik) dan aktivitas antioksidan eksperimen dari acacetin sebagai variabel terikat, disajikan dalam Tabel 6.

Tabel 6. Nilai aktivitas antioksidan prediksi modifikasi khrisin dengan gugus metoksi dengan metode RM1

Senyawa	log (1/IC ₅₀) prediksi
5,7-dihidroksi-3-metoksi flavon	-2,4955
5,7-dihidroksi-8-metoksi flavon	-2,5109
5,7-dihidroksi-2'-metoksi flavon	-2,8623
5,7-dihidroksi-3'-metoksi flavon	-2,8623
5,7-dihidroksi-4'-metoksi flavon (acacetin)	-2,988
5,7-dihidroksi-5'-metoksi flavon	-2,9274

Aktivitas antioksidan prediksi yang ditunjukkan pada Tabel 6, sehingga dapat dilihat bahwa aktivitas antioksidan prediksi senyawa

khrisin meningkat pada penggantian dengan gugus metoksi pada posisi 3 dan 8. Penggantian gugus alkoksi yang lain pada posisi 3 dan 8 juga dilakukan untuk mengetahui pengaruh atom karbon terhadap aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan prediksi penggantian dengan gugus alkoksi yang lain disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Nilai aktivitas antioksidan prediksi modifikasi khrisin dengan berbagai gugus alkoksi hasil optimasi metode RM1

Senyawa	log (1/IC ₅₀) prediksi
5,7-dihidroksi-3-etoksi flavon	-2,6735
5,7-dihidroksi-8-etoksi flavon	-2,6121
5,7-dihidroksi-3-propoksi flavon	-2,7777
5,7-dihidroksi-8-propoksi flavon	-2,6924
5,7-dihidroksi-3-isopropoksi flavon	-2,7002
5,7-dihidroksi-8-isopropoksi flavon	-2,7847
5,7-dihidroksi-3-t-butoksi flavon	-2,7823
5,7-dihidroksi-3-t-butoksi flavon	-2,848

Analisis data menunjukkan bahwa molekul yang memiliki lebih banyak karbon memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kecil. Pengaruh keruahan struktur molekul dapat dilihat pada hasil aktivitas antioksidan prediksi pada penggantian dengan gugus isopropoksi dan t-butoksi pada senyawa khrisin. Aktivitas antioksidan prediksi yang diperoleh dengan penggantian gugus propoksi posisi

3 sebesar -2,7002 dan posisi 8 -2,7847, sedangkan t-butoksi pada posisi 3 sebesar -2,7823 dan posisi 8 sebesar -2,848. Data tersebut menunjukkan bahwa penambahan gugus t-butoksi menghasilkan aktivitas antioksidan prediksi lebih kecil dari pada gugus isopropoksi, sehingga menunjukkan bahwa semakin meruahnya struktur molekul yang ditambahkan, aktivitas antioksidan juga semakin menurun.

Bila aktivitas antioksidan dianggap sama dengan senyawa obat, maka dalam sistem biologis senyawa antioksidan akan terserap dan mampu melintas selaput sel. Pada kebanyakan molekul obat, penembusan selaput sel dihubungkan dengan kelarutan obat dalam lemak. Oleh sebab itu, kelarutan dalam lemak merupakan suatu sifat penting yang menentukan kecepatan senyawa antioksidan dalam melewati berbagai penghalang selaput (Tarigan 2009). Dengan demikian, dapat diperkirakan bahwa senyawa antioksidan yang memiliki aktivitas relatif tinggi dalam tubuh adalah yang memiliki koefisien partisi ($\log P$) tinggi. Nilai $\log P$ yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa antioksidan lebih tersubstitusi ke dalam oktanol yang non polar, seperti sifat lemak, dari pada tersubstitusi ke air yang bersifat non polar. Nilai $\log P$ senyawa modifikasi khrisin disajikan dalam Tabel 8.

Analisis data menunjukkan bahwa penambahan gugus t-butoksi memiliki nilai $\log P$ lebih tinggi dari pada gugus alkoksi lainnya, tetapi memiliki nilai $\log P$ lebih rendah dari pada senyawa khrisin, sehingga banyaknya karbon yang di tambahkan dapat menurunkan nilai $\log P$, dan senyawa antioksidan kurang tersubstitusi ke dalam oktanol non polar.

Tabel 8. Nilai $\log P$ senyawa modifikasi khrisin

Senyawa	$\log P$
Khrisin	-1,06
5,7-dihidroksi-3-metoksi flavon	-1,93
5,7-dihidroksi-8-metoksi flavon	-2,06
5,7-dihidroksi-3-etoksi flavon	-1,59
5,7-dihidroksi-8-etoksi flavon	-1,71
5,7-dihidroksi-3-propoksi flavon	-1,12
5,7-dihidroksi-8-propoksi flavon	-1,24

5,7-dihidroksi-3-isopropoksi flavon	-1,18
5,7-dihidroksi-8-isopropoksi flavon	-1,30
5,7-dihidroksi-3-t-butoksi flavon	-1,10
5,7-dihidroksi-8-t-butoksi flavon	-1,22

PENUTUP

Nilai aktivitas antioksidan senyawa flavon/flavonol memiliki keterkaitan secara kuantitatif terhadap momen dipol, energi ikat, dan energi elektronik dan dinyatakan dalam persamaan HKSA berikut :

$$\begin{aligned} \log(1/IC_{50}) &= 2,4686 + (-0,24217)\mu \\ &+ (0,0046479)E_b(-0,000013884)E_e \end{aligned}$$

Aktivitas antioksidan akan menurun dengan penambahan gugus yang memiliki lebih banyak karbon dan keruahan molekul tinggi. Modifikasi senyawa khrisin dengan aktivitas antioksidan yang diprediksi lebih tinggi dari senyawa khrisin yaitu: senyawa 5,7-dihidroksi-3-metoksi flavon dan 5,7-dihidroksi-8-metoksi flavon, dengan nilai aktivitas antioksidan prediksi sebesar -2,6735 dan -2,6121.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini NB, Purwono, & Tahir I. 2006. Analisis hubungan struktur-aktivitas antioksidan dari isoeugenol, eugenol, vanilin dan turunannya. *Indo J Chem* 7(1): 61-66.
- Julia D. 2008. Analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas antioksidan senyawa turunan flavonoid dengan deskriptor molekular hasil kalkulasi metode austin model 1 (AM1). *Jurnal Kimia Mulawarman* 5(2).
- Kochhar SP & Rossel JB. 1990. *Detection, Estimation and Evaluation of Antioxidants in Food Sistem*. Food Antioxidant: Elsevier Sci. Publ. LTD. London New York.
- Pratt DE. 1992. *Natural Antioksidants From Plant Material*. editor: M.T. Huang, C.T. Ho, dan C.Y. Lee, *Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health*. Washington DC : American Society.
- Ray S. 2012. A theoretical study of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activities of flavonoids using electropological state atom (E-State) parameters. *Int J Pharm Bio Sci* 3(3): 543-550.

- Rozaq A. 2008. Penggunaan Deskriptor Sterik Untuk Analisis HKSA Antimalaria Senyawa Analog 1,10-Fenantrolin Berdasarkan Analisis MLR dan PCR. *Skripsi*. Yogyakarta: UGM.
- Sarastani D, Suwarna TS, Muchtadi TR, Fardiaz D, & Apriyanto A. 2002. Aktivitas antioksidan ekstrak dan fraksi ekstrak biji atung. *Jurnal Teknologi dan industri Pangan*. 8(2): 149-156.
- Steinberg D. 2009. The LDL modification hypothesis of atherogenesis. *J Lipid Res* 50:376-381.
- Tarigan S. 2009. Analisis QSAR senyawa turunan flavon/flavonol dengan menggunakan pendekatan analisis hansh. *Jurnal Kultura* 10(1).
- Trilaksani W. 2003. *Antioksidan: Jenis, Sumber, Mekanisme Kerja dan Peran Terhadap Kesehatan*. Disertasi S3 : Institut Pertanian Bogor.
- Utami D. 2012. Sintesis Krisin dari Floroglusinol. *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Waji RA & Sugrani A. 2009. *Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (Quercetin)*. Makasar: Universitas Hasanuddin.