



## KAJIAN HKSA SENYAWA TURUNAN DEOKSIBENZOIN TERHADAP AKTIVITAS ANTIOKSIDAN MENGGUNAKAN ANALISIS REGRESI MULTILINEAR

**Abdul Aziz Rifai\*), Kasmui dan Subianto Hadisaputro**

Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang

Gedung D6 Kampus Sekaran Gunungpati Telp. (024)8508112 Semarang 50229

### Info Artikel

Sejarah Artikel:  
Diterima September 2014  
Disetujui Oktober 2014  
Dipublikasikan November 2014

Kata kunci:  
deoksibenzoin  
antioksidan  
HKSA  
DFT  
deskriptor

### Abstrak

Telah dilakukan kajian HKSA senyawa turunan deoksibenzoin menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik dan teoritik. Nilai deskriptor diperoleh berdasarkan perhitungan kimia komputasi menggunakan program *Gaussian-03* dan *MarvinBeans-6.0.0*. Data deskriptor sterik, hidrofobik dan teoritik dibandingkan dengan data  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  yang diperoleh dari literatur. Data hasil perhitungan dioleh menggunakan program *IBM SPSS 21* dengan metode analisis regresi multilinear. Diperoleh persamaan HKSA:

$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = -74,67743 + (-277,32814) \text{ Energi HOMO} + (174,53663) \text{ Celah HOMO-LUMO} + (11,08427) \text{ IPs} + (-0,00963) \text{ PSA} + (-2,59472) \text{ Log P} + (0,45320) \text{ indeks Platt} + (2,54236) \text{ indeks Balaban} + (0,47215) \text{ indeks Harary} + (-0,01080) \text{ indeks Hyper-Wiener}$   
 $n = 12; R = 0,969604; R^2 = 0,940133; SE = 0,300659; \text{PRESS} = 0,18079.$

Dari persamaan HKSA, didapatkan prediksi senyawa yang sangat berpotensi sebagai antioksidan, yaitu senyawa 2-(3,4-dimetoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil) etanon dengan nilai  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  prediksi sebesar 0,57995. Dengan membandingkan nilai  $\text{Log } 1/\text{IC}_{50}$  prediksi, didapatkan hasil bahwa gugus metoksi ( $\text{OCH}_3$ ) lebih meningkatkan aktivitas antioksidan dibandingkan dengan gugus etoksi ( $\text{OC}_2\text{H}_5$ ).

### Abstract

QSAR studies derived deoksibenzoin compounds have been conducted using steric, hydrophobic and theoretical descriptors. Descriptor values obtained by computational chemistry calculations using *Gaussian-03* program and *MarvinBeans-6.0.0*. Descriptors steric, hydrophobic and theoretical comparison with the  $\text{log } 1/\text{IC}_{50}$  literature. Calculation results processed using *IBM SPSS 21* program with multilinear regression analysis method. QSAR equation was obtained :

$\text{Log } 1/\text{IC}_{50} = -74.67743 + (-277.32814) \text{ energy HOMO} + (174.53663) \text{ HOMO-LUMO Gap} + (11.08427) + \text{IPs} (-0.00963) \text{ PSA} + (-2.59472) \text{ log P} + (0.45320) + \text{Platt index} (2.54236) + \text{Balaban index} (0.47215) \text{ Harary index} + (-0.01080) \text{ Hyper-Wiener index}$   
 $n = 12; R = 0.969604; R^2 = 0.940133; SE = 0.300659; \text{PRESS} = 0.18079.$

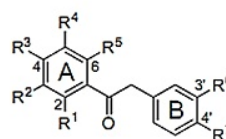
Of the QSAR equation, the prediction obtained compound is potentially as an antioxidant, namely compound 2-(3,4-dimetoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil) etanon with  $\text{log } 1/\text{IC}_{50}$  predictive value of 0.57995. By comparing the predictive value of  $\text{log } 1/\text{IC}_{50}$ , showed that the methoxy group ( $\text{OCH}_3$ ) further enhance the antioxidant activity compared to the ethoxy group ( $\text{OC}_2\text{H}_5$ ).

## Pendahuluan

Oksidan atau radikal bebas dapat menimbulkan kerusakan sel dan dicurigai ikut berperan dalam proses penuaan (*aging*). Pada dasarnya, tubuh dapat menghasilkan antioksidan atau yang biasa disebut dengan antioksidan endogen. Akan tetapi apabila terdapat jumlah oksidan yang berlebih, maka kemampuan untuk menetralsirnya akan semakin berkurang sehingga diperlukan antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen). Senyawa-senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai antioksidan adalah senyawa golongan fenol seperti flavonoid, oligoresveratrol, maupun asam fenolat. Peran antioksidan dalam tubuh adalah mengurangi radikal bebas, seperti spesies oksigen reaktif yang dapat terbentuk dalam proses metabolisme didalam organisme (Atun; 2005). Oksidan dalam pengertian ilmu kimia adalah senyawa penerima elektron (*electron acceptor*), yaitu senyawa-senyawa yang dapat menarik elektron. Sebaliknya, dalam pengertian ilmu kimia, radikal bebas adalah atom atau molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron yang tak berpasangan (Suryohudoyo; 1993). Secara teori kimia, radikal bebas dapat terbentuk bila terjadi pemisahan ikatan kovalen. Menurut Suryohudoyo (1993), apabila terdapat sumber energi yang cukup besar, molekul dapat mengalami pembelahan homolitik (*homolytical cleavage*) dan dapat dihasilkan suatu radikal bebas.

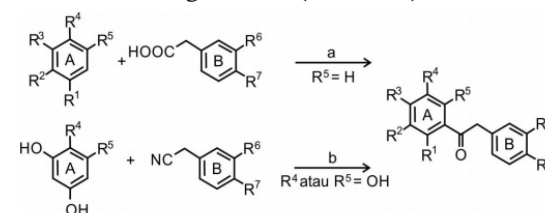
Desain obat (*drugs design*) adalah proses iterasi yang dimulai dengan penentuan senyawa yang menunjukkan sifat biologi yang penting dan diakhiri dengan langkah optimasi, baik dari profil aktivitas maupun sintesis senyawa kimia. Kombinasi antara strategi untuk mensintesis dan uji aktivitasnya dapat menjadi sangat rumit dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai pada pemanfaatan obat. Untuk itu dikembangkan pendekatan teoritis yang dapat menghitung secara kuantitatif tentang hubungan antara aktivitas biologis terhadap perubahan struktur senyawa. Apabila diketahui efek toksik suatu senyawa pada sistem biologis, senyawa analog yang tidak diketahui dengan struktur kimia terkait dapat diperkirakan (Hansen; 2004). Menurut Tahir (2003), untuk dapat menemukan senyawa antioksidan baru perlu dikembangkan desain molekul baik dengan cara sintesis langsung maupun percobaan dengan pendekatan pemodelan menggunakan konsep-konsep kimia komputasi. Dalam penelitian ini, dikaji senyawa turunan deoksibenzoin beserta

data  $IC_{50}$  hasil eksperimen yang telah dilakukan oleh Ng, *et al.* pada tahun 2009. Deoksibenzoin merupakan senyawa organik turunan polifenol yang biasa digunakan sebagai bahan pembuatan *sunscreen* untuk menahan efek sinar UVA dan UVB. Deoksibenzoin memiliki rumus molekul  $C_{14}H_{12}O$ . Sebagai senyawa yang memiliki dua cincin aromatis, deoksibenzoin dapat dikembangkan menjadi senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan. Potensi aktivitas antioksidan tersebut muncul dengan memasukkan gugus  $-OH$  pada cincin aromatis pada posisi tertentu.



**Gambar 1.** Struktur dasar polifenolik DOB Sumber: Ng, *et al.*; 2009

Senyawa turunan deoksibenzoin disintesis dari resorsinol (1-3), 2-metoksihidroquinon (4), pirogalol (7-9) dan 3-metoksikatekol (10) sebagai cincin A direaksikan dengan cincin B sesuai gambar 2 (metode a). Selain itu, senyawa 1,2,4-trihidroksibenzen (5-6) dan ploroglusinol (11-14) sebagai cincin A direaksikan dengan cincin B sesuai gambar 2 (metode b).



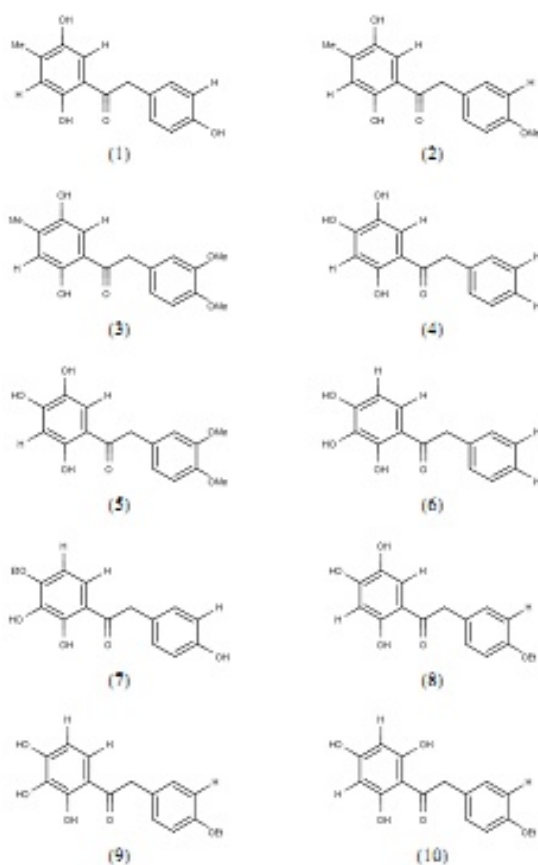
**Gambar 2.** Alur sintesis deoksibenzoin: (a) metode a, (b) metode b. Sumber: Ng *et al.*; 2009

Sintesis senyawa baru turunan deoksibenzoin didasarkan pada senyawa yang dapat disintesis berdasarkan metode pada gambar 2 (metode a dan b). Senyawa baru yang disintesis juga mempertimbangkan banyaknya gugus  $-OH$  yang menempel pada cincin aromatis.

Senyawa turunan deoksibenzoin dikaji menggunakan deskriptor sterik, deskriptor hidro fobik dan deskriptor teoritik untuk menentukan persamaan HKSA yang baik, sehingga dapat digunakan untuk meramalkan aktivitas penghambatan 50% ( $IC_{50}$ ) dari senyawa baru hasil modifikasi. Perhitungan dilakukan menggunakan metode DFT dengan *basis sets* 6-311G. Untuk mendapatkan persamaan HKSA, digunakan analisis regresi multilinear menggunakan metode *backward*.

**Tabel 1.** Seri senyawa turunan deoksibenzoin dan harga  $IC_{50}$  yang diuji menggunakan metode DPPH

No	Formula	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Log 1/ $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
1	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	OH	Me	Me	OH	H	H	OMe	-1,34084
2	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	OH	H	OMe	OH	H	H	H	-1,30685
3	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	OH	H	OH	OH	H	H	OMe	-1,33526
4	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	OH	H	OH	OH	H	H	OH	0,16115
5	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	OH	OH	OH	H	H	H	OMe	-1,33526
6	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	OH	OH	OH	H	H	H	OH	-0,75511
7	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	OH	OH	OH	H	H	OMe	OMe	-0,63749
8	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	OH	OH	OMe	H	H	H	OH	-1,40926
9	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	OH	H	OH	H	OH	H	H	-1,08814
10	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	OH	H	OH	H	OH	H	OMe	-1,03503
11	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	OH	H	OH	H	OH	H	OH	-1,35736
12	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	OH	H	OH	H	OH	OMe	OMe	-0,13033

**Gambar 3.** Senyawa baru turunan deoksibenzoin (1-10)**Metode Penelitian**

Penelitian ini mengkaji senyawa turunan deoksibenzoin yang telah disintesis secara eksperimen oleh Ng, *et al.* pada tahun 2009. Persamaan HKSA diperoleh berdasarkan variabel bebas berupa deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik dengan variabel terikat berupa nilai Log 1/ $IC_{50}$  senyawa turunan deoksibenzoin berdasarkan literatur. Perhitungan kimia komputasi dilakukan menggunakan seperangkat komputer meliputi perangkat keras

dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan memiliki spesifikasi berupa prosesor *Intel Quart Core*, *harddisk* 250 GB, dan *Random Access Memory (RAM)* 4 GB. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan yaitu Sistem operasi *Windows Vista® Business OA (EM)-(SEA)*, *MarvinBeans-6.0.0* yang dikeluarkan oleh *ChemAxon*, *software GaussView-3.07*, *Gaussian-03* dan *IBM SPSS 21*.

Penelitian diawali dengan modeling struktur senyawa turunan deoksibenzoin menggunakan *HyperChem 8.0.8*. Struktur sampel dioptimasi menggunakan *Gaussian-03* dengan metode DFT (B3LYP) dan *basis set* 6-311G mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Markovic, *et al.* (2013). *Gaussian input file* dibuat menggunakan *GaussView-3.07*. Nilai deskriptor sterik dan hidrofobik dihitung menggunakan *MarvinBeans-6.0.0*, sedangkan deskriptor elektronik dihitung menggunakan *Gaussian-03*. Analisis statistika diolah menggunakan *IBM SPSS 21* sehingga diperoleh persamaan terpilih yang kemudian digunakan untuk prediksi aktivitas antioksidan senyawa baru.

**Hasil dan Pembahasan**

Penelitian ini mengkaji hubungan kuantitatif struktur senyawa turunan deoksibenzoin terhadap aktivitas antioksidan berdasarkan deskriptor sterik, deskriptor hidrofobik dan deskriptor elektronik. Analisis korelasi dilakukan untuk mengukur hubungan antara satu set variabel. Semakin tinggi nilai korelasi, maka semakin erat hubungan antara dua variabel (Fatimah; 2008). Berdasarkan analisis korelasi, diperoleh 10 deskriptor yang memiliki korelasi baik, yaitu energi HOMO, celah HOMO-LUMO, IPs, PSA, Log P, indeks Platt, indeks Harary, indeks *Hyper-Wiener* dan indeks *Balaban*. Analisis statistika dilakukan menggunakan metode *backward* sehingga diperoleh beberapa model persamaan.

Pemilihan persamaan terbaik didasarkan pada kriteria nilai R, R<sup>2</sup>, dan SE. Persamaan terbaik dipilih berdasarkan nilai R dan R<sup>2</sup> mendekati 1 dengan harga SE paling kecil. R dan R<sup>2</sup> harus memiliki nilai diatas 0,8 (80%) sebagai batas minimal persamaan yang diterima. Berdasarkan uji persamaan menggunakan parameter R dan R<sup>2</sup>, model persamaan 1, 2 dan 3 dapat diterima dengan nilai diatas 0,8 (80%). Sedangkan untuk parameter SE, nilai terbaik dimiliki oleh model persamaan 1. Setelah dilakukan uji persamaan berdasarkan parameter R, R<sup>2</sup> dan SE, selanjutnya dilakukan uji menggunakan parameter PRESS. Uji PRESS

dilakukan pada model persamaan 1, 2 dan 3 yang telah memenuhi kriteria uji persamaan menggunakan parameter R, R<sup>2</sup> dan SE.

**Tabel 2.** Model persamaan HKSA hasil analisis

Model	Deskriptor	n	R	R <sup>2</sup>	SE
1	Konstanta, energi HOMO, celah HOMO-LUMO, IPs, PSA, Log P, indeks Platt, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Balaban	12	0,969604	0,940133	0,300659
2	Konstanta, energi HOMO, IPs, PSA, Log P, indeks Platt, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Balaban	12	0,946409	0,895691	0,324037
3	Konstanta, energi HOMO, IPs, Log P, indeks Platt, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Balaban	12	0,934803	0,873857	0,308600
4	Konstanta, energi HOMO, IPs, indeks Platt, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Balaban	12	0,864902	0,748055	0,390088
5	Konstanta, energi HOMO, IPs, indeks Harary, indeks Hyper-Wiener, indeks Balaban	12	0,859957	0,739526	0,362077
6	Konstanta, energi HOMO, IPs, indeks Harary, indeks Balaban	12	0,809677	0,655576	0,385471

**Tabel 3.** Data Log 1/IC<sub>50</sub> prediksi dan uji PRESS

Senyawa	Log 1/IC <sub>50</sub> eksperimen	Log 1/IC <sub>50</sub> prediksi		
		Model 1	Model 2	Model 3
1	-1,34084	-1,30466	-1,28523	-1,38895
2	-1,30685	-1,36695	-1,40257	-1,28204
3	-1,33526	-1,24984	-1,09528	-1,04695
4	0,16115	0,07513	-0,12051	-0,19294
5	-1,33526	-1,51842	-1,54112	-1,52082
6	-0,75511	-0,75913	-0,56141	-0,66463
7	-0,63749	-0,41368	-0,50304	-0,46208
8	-1,40926	-1,47461	-1,56227	-1,63968
9	-1,08814	-0,98974	-0,93553	-0,96357
10	-1,03503	-0,92923	-0,99290	-0,99858
11	-1,35736	-1,28969	-1,30903	-1,21076
12	-0,13033	-0,34895	-0,26088	-0,19878
PRESS		0,18079	0,31500	0,38093

Hasil uji model persamaan HKSA menunjukkan satu model persamaan HKSA terbaik dengan nilai R dan R<sup>2</sup> yang tinggi serta harga SE dan PRESS yang rendah. Dipilih model persamaan 1 dengan bentuk persamaan sebagai berikut:

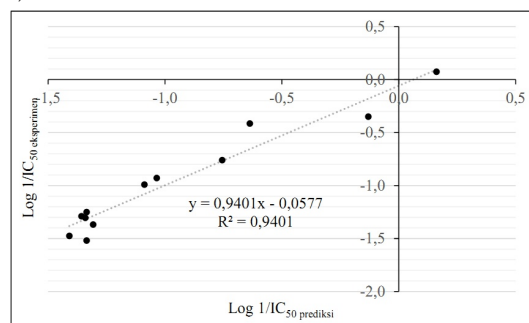
Log 1/IC<sub>50</sub> = -74,67743 + (-277,32814) Energi HOMO + (174,53663) Celah HOMO-LUMO + (11,08427) IPs + (-0,00963) PSA + (-2,59472) Log P + (0,45320) indeks Platt + (2,54236) indeks Balaban + (0,47215) indeks Harary + (-0,01080) indeks Hyper-Wiener

n = 12; R = 0,969604; R<sup>2</sup> = 0,940133; SE = 0,300659; PRESS = 0,18079.

Aktivitas antioksidan seri senyawa baru diprediksi menggunakan persamaan HKSA terpilih. Prediksi aktivitas antioksidan seri senyawa baru dilakukan dengan memasukkan hasil perhitungan deskriptor terpilih kedalam persamaan HKSA terpilih.

Hasil prediksi aktivitas antioksidan seri senyawa baru menunjukkan senyawa 2-(3,4-dimetoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil) etanon memiliki aktivitas yang baik. Didapatkan hasil

Log 1/IC<sub>50</sub> prediksi senyawa 2-(3,4-dimetoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil) etanon sebesar 0,57995.



**Gambar 4.** Hubungan antara aktivitas antioksidan hasil eksperimen (Log 1/IC<sub>50</sub> eksperimen) dengan aktivitas antioksidan prediksi (Log 1/IC<sub>50</sub> prediksi) menggunakan model persamaan 1

**Tabel 4.** Hasil prediksi aktivitas antioksidan seri senyawa baru

No	Nama Senyawa	Log 1/IC <sub>50</sub> prediksi
1	1-(2,5-dihidroksi-4-metilfenil)-2-(4-hidroksifenil)etanon	-0,66485
2	1-(2,5-dihidroksi-4-metilfenil)-2-(4-metoksifenil)etanon	-1,37492
3	1-(2,5-dihidroksi-4-metilfenil)-2-(3,4-dimetoksifenil)etanon	-0,14290
4	2-fenil-1-(2,4,5-trihidroksifenil)etanon	-0,58714
5	2-(3,4-dimetoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil)etanon	0,57995
6	2-fenil-1-(2,3,4-trihidroksifenil)etanon	-1,37725
7	1-(4-etoksi-2,3-dihidroksifenil)-2-(4-hidroksifenil)etanon	-1,90784
8	2-(4-etoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil)etanon	-3,08796
9	2-(4-etoksifenil)-1-(2,3,4-trihidroksifenil)etanon	-3,81151
10	2-(4-etoksifenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)etanon	-2,92408

### Simpulan

Berdasarkan kajian HKSA senyawa turunan deoksibenzoin menggunakan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik, didapatkan persamaan HKSA terpilih yang dibangun berdasarkan deskriptor sterik, hidrofobik dan elektronik dengan rumus:

Log 1/IC<sub>50</sub> = -74,67743 + (-277,32814) Energi HOMO + (174,53663) Celah HOMO-LUMO + (11,08427) IPs + (-0,00963) PSA + (-2,59472) Log P + (0,45320) indeks Platt + (2,54236) indeks Balaban + (0,47215) indeks Harary + (-0,01080) indeks Hyper-Wiener

n = 12; R = 0,969604; R<sup>2</sup> = 0,940133; SE = 0,300659; PRESS = 0,18079.

Diperoleh senyawa baru yang diprediksi lebih berpotensi sebagai antioksidan dibandingkan dengan senyawa kajian. Senyawa baru yang sangat potensial sebagai antioksidan adalah senyawa 2-(3,4-dimetoksifenil)-1-(2,4,5-trihidroksifenil)etanon dengan nilai Log 1/IC<sub>50</sub> prediksi sebesar 0,57995.

### Daftar Pustaka

Atun, S. 2010. *Hubungan Struktur dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Senyawa Resveratrol dan Turunannya*. Yogyakarta: Universitas Negeri Yogyakarta

- Hansen, C. 2004. *Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) and Pesticides*. Denmark: Denmark Teknologisk Institut
- Markovic, Z., J. Dorovic, M. Dekic, M. Radulovic, S. Markovic, & M. Ilic. 2013. DFT study of free radical scavenging activity of erodiol. *Chemical Papers*. 67 (11): 1453–1461
- Ng, L.T., H.H. Ko, & T.M. Lu. 2009. Potential antioxidants and tyrosinase inhibitors from synthetic polyphenolic deoxybenzoins. *Journal Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 17: 4360–4366
- Suryohudoyo, P. 1993. *Oksidan, Antioksidan dan Radikal Bebas*. Surabaya: Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Unair
- Tahir, I., K. Wijaya, & D. Widianingsih. 2003. *Terapan Analisis Hansch untuk Aktivitas Antioksidan Senyawa Turunan Flavon/ Flavonol*. Jogjakarta: Universitas Gadjah Mada