

Karakteristik Struktur Elektronik Pada Senyawa Goniotalamin, Infektokaryon Dan Kurzicalkolakton Menggunakan Metode *Density Functional Theory* (DFT)

Frans Asmuruf, Alowisya Futwembun, Agnes Julia Kopeuw

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Cenderawasih

ABSTRAK

Empat senyawa yang diisolasi dari *Cryptocarya* yaitu Goniotalamin, Infektokaryon, (S)-Kurzicalkolakton, dan (R)-Kurzicalkolakton, secara eksperimental memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel leukemia murine P-388. Karakterisasi struktur elektronik keempat senyawa dengan metode komputasi pada tingkat DFT B3LYP/6-31G(d) berdasarkan fungsi kerapatan. Karakteristik struktur elektronik dengan menghitung energi molekul, energi HOMO-LUMO, reaktivitas kimia, dan spektroskopi kimia.

Hasil perhitungan energi optimasi geometri terendah diperoleh dengan menggunakan fungsi basis 6-31G*. Perhitungan reaktivitas kimia dilakukan melalui deskriptor kekerasan kimia, potensial kimia elektronik dan elektrofilitas. Perhitungan HOMO-LUMO menghasilkan energi gap terbesar dimiliki oleh senyawa Goniotalamin. Berdasarkan nilai kekerasan kimia senyawa goniotalamin merupakan senyawa paling stabil (paling kurang reaktif), sedangkan jika dilihat dari descriptor potensial kimia elektronik dan elektrofilitas, goniotalamin dan infektokaryon adalah senyawa yang paling reaktif dibandingkan kurzicalkolakton kurang reaktif. Data yang dihasilkan sesuai dengan data eksperimental keempat senyawa tersebut.

Kata Kunci: *Komputasi, Goniotalamin, Infektokaryon, Kurzicalkolakton, Struktur elektronik.*

PENDAHULUAN

Akhir-akhir ini telah banyak senyawa yang berhasil diisolasi dari tumbuhan yang memiliki keunikan dan ciri khas tertentu. Senyawa jenis 2-piron dari tumbuhan *Cryptocarya* telah berhasil diisolasi oleh Siallagan (2010). *Cryptocarya* adalah tumbuhan yang tumbuh dan berkembang di daerah hutan hujan tropis, seperti Papua.

Kajian fitokimia serta sifat sitotoksik senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari empat spesies tumbuhan *Cryptocarya* yaitu, *C. everettii* Merr, *C. lucida* Blume, *C. massoy* (Oken) Kosterm, dan *C. mentek* Blume ex Nees, telah dilakukan terhadap sel murine leukemia P-388. Juga telah dilakukan kajian hubungan antara struktur dan sitotoksitas dari metabolit sekunder yang diisolasi didasarkan pada keanekaragaman struktur dan data IC_{50} (*Half maximal inhibitory concentration*)

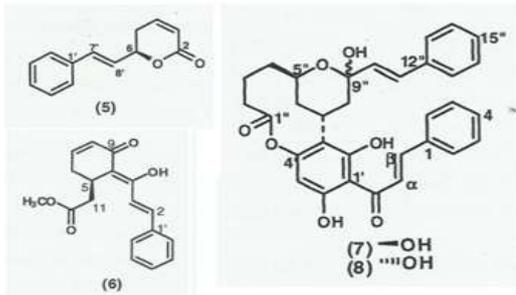
IC_{50} adalah ukuran efektifitas dari sebuah senyawa dalam menghambat fungsi biologis khusus atau yang berhubungan dengan biokimia. Dalam hal ini, fungsi biologis yang dihambat adalah sel murine leukemia P-388.

Kelompok senyawa 2-Piron terdiri atas menteklakton A (1), menteklakton B (2), menteklakton C (3), masiolakton (4), goniotalamin (5), dan kelompok senyawa calkon terdiri atas infektokaryon (6), (S)-kurzicalkolakton (7), dan (R)-kurzicalkolak-ton(8).

Senyawa-senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan *Cryptocarya* seperti 2-piron, flavanoid, dan alkaloid telah diketahui memiliki aktivitas biologi yang beragam antara lain antitumor, antivirus, penenang dan menghambat perkecambahan (Spencer dkk, 1984; Collins dkk, 1990). Kajian aktivitas biologi yang dilakukan dengan menggunakan sel murine leukemia P-388 memberikan data kimiawi yang sangat penting terhadap fitokimia tumbuhan *Cryptocarya* khususnya Lauracea pada umumnya. Sebagaimana telah dilaporkan oleh Siallagan, (2010) senyawa menteklakton A (1), menteklakton B(2), menteklakton C (3), dan masiolakton (4) memperlihatkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat menghambat pertumbuhan sel murine leukemia P-388 dengan sitotoksitas yang sangat aktif ($IC_{50} < 10 \mu M$).

Kerangka struktur 2-piron berperan penting dalam memberikan sifat sitotoksitas dari

senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan *Cryptocarya*. Oksigenasi pada gugus hidroksi turut berperan dalam meningkatkan sifat sitotoksitas. Kelompok senyawa 2-piron yang hanya mengandung rantai samping gugus alkil menunjukkan sifat sitotoksitas yang rendah. Hal ini menunjukkan substituen aromatik pada rantai samping berperan menurunkan sifat sitotoksitas



Gambar 1 Struktur senyawa 5 -8

Kimia komputasi umumnya ditujukan untuk mengkaji geometri molekul, energi molekul dan keadaan transisi, reaktifitas kimia, spektroskopi, interaksi substrat dan enzim, sampai dengan sifat fisik material padatan. Untuk pengkajian itu, di dalam kimia komputasi terdapat beragam *tools* perhitungan, diantaranya adalah mekanika molekul (MM), *ab initio*, perhitungan semi-empirical (SE), perhitungan fungsi kerapatan (DFT), dan dinamika molekular. Perhitungan struktur dapat dilakukan melalui perhitungan DFT.

Kajian senyawa organik dengan menggunakan perhitungan struktur elektronik telah banyak dilakukan. Struktur elektronik dapat memberikan gambaran keadaan dasar dan tereksitasi dari molekular. Tingkat keadaan memberikan gambaran umum struktur elektronik suatu sistem. Pengkajian dari suatu senyawa akan menjadi lebih mudah apabila bentuk dari struktur elektroniknya sudah diketahui.

Telah banyak senyawa yang berhasil diisolasi dari tumbuhan yang memiliki keunikan dan ciri khas masing-masing. Pemodelan struktur elektronik kimia terhadap senyawa hasil isolasi dari tumbuhan sangat penting untuk mempermudah dalam proses pengidentifikasian senyawa tersebut. Kajian komputasi hubungan struktur kimia terhadap aktivitas anti kanker dari senyawa goniotalamin (5), infektokaryon (6), (*S*)-kurzicalkolakton (7), dan (*R*)-kurzicalkolakton (8) sangat menarik

untuk dilakukan. Senyawa memiliki struktur yang sama tetapi memiliki aktivitas sitotoksik yang berbeda terhadap sel murine leukemia P-388. Senyawa (*S*)-kurzicalkolakton (7) dan (*R*)-kurzicalkolakton (8) memiliki struktur yang sama namun posisi hidroksi yang berbeda pada atom karbon 9" (C-9"), menunjukkan (*S*)-kurzicalkolakton(7) aktif terhadap sel murine leukemia P-388 tetapi (*R*)-kurzicalkolakton (8) tidak aktif terhadap uji aktivitas sitotoksik pada sel murine leukemia P-388.

Karakteristik struktur elektronik atau pergerakan elektron dari keempat struktur senyawa di atas akan dikaji dengan metode komputasi DFT yang merupakan metode mekanika kuantum yang digunakan untuk menyelidiki struktur elektronik sistem kompleks, terutama molekul dan fasa terkondensasi, pada tingkat B3LYP/6-31G(d).

METODE PENELITIAN

Aplikasi yang digunakan adalah *Spartan* edisi 10 pada komputer iMac quadcore intel core. Geometri 5 hingga 8 dioptimasi dengan menggunakan DFT B3LYP dengan level teori basis-set 6-31G*. Validasi metode komputasi didapatkan dengan membandingkan hasilnya dengan hasil experimental.

Beberapa tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah (1) Membuat struktur awal dari senyawa goniotalamin, infektokaryon, (*S*)-kurzicalkolakton, (*R*)-kurzicalkolakton. (2) Menentukan metode dan basis-set yang akan digunakan untuk menghitung energi senyawa tersebut. (3) Melakukan optimasi geometri untuk menghasilkan struktur teroptimasi dari keempat senyawa. (4) Melakukan perhitungan energi, perhitungan aktifitas kimia, dan perhitungan spektroskopi UV-Vis, IR, dan NMR C-13 pada struktur teroptimasi kedua senyawa yang dihasilkan. (5) Menentukan struktur elektronik teroptimasi yang paling stabil dari keempat senyawa. (6) Menentukan energi yang dimiliki oleh struktur elektronik dari keempat senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perhitungan Energi Molekular

Optimisasi geometri senyawa 5 hingga senyawa 8 dilakukan dengan menggunakan

level teori B3LYP. Energi minimasi dan waktu dihitung dan diplihatkan pada tabel 1. Waktu perhitungan terlama terjadi pada senyawa 8 karena memiliki atom terbanyak dan waktu tercepat adalah senyawa 5 yang memiliki atom tersedikit.

Tabel 1 Harga energi minimasi dan waktu perhitungan

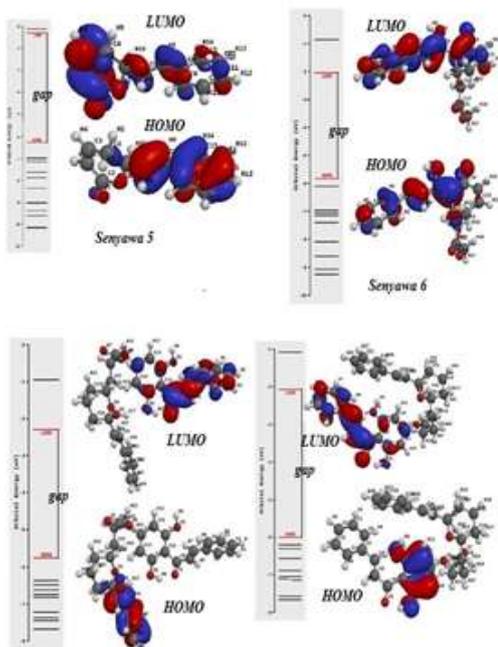
| Senyawa | Energi (a.u.) | Solvasi KJ/mol | Waktu (J:M:D) |
|--------------------------|---------------|----------------|---------------|
| Goniotalamin (5) | -653,031,576 | -26,13 | 1:08:35 |
| Infektokaryon (6) | -997,598,702 | -47,27 | 3:08:31 |
| (S)-Kurzicalkolaktan (7) | -176,522,446 | -72,05 | 16:59:45 |
| (R)-Kurzicalkolaktan (8) | -176,522,118 | -54,91 | 19:56:32 |

Perhitungan HOMO – LUMO

Hasil perhitungan HOMO – LUMO disajikan dengan menampilkan diagram energi beserta orbital – orbital yang berhubungan dengan keadaan-keadaan energi tersebut.

Tabel 2 Harga Energi HOMO – LUMO

| Senyawa | ϵ_{HOMO} (eV) | ϵ_{LUMO} (eV) | $\Delta \epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}$ (eV) |
|--------------------------|------------------------|------------------------|---|
| Goniotalamin (5) | -6,3 | -1,3 | 5 |
| Infektokaryon (6) | -5,8 | -2,0 | 3,8 |
| (S)-Kurzicalkolaktan (7) | -5,8 | -2,3 | 3,5 |
| (R)-Kurzicalkolaktan (8) | -6 | -2,1 | 3,9 |



Gambar 2 Diagram Energi dan Orbital senyawa 5 - 8

Pada tabel 2 menyatakan bahwa senyawa 5 memiliki gap terbesar seperti yang terlihat pada gambar 2 dengan harga 5 eV, hal ini menandakan bahwa senyawa 5 adalah senyawa yang paling stabil karena perpindahan elektron dari HOMO ke LUMO menjadi berkurang karena energi yang dibutuhkan untuk berpindah lebih besar. Sedangkan senyawa 7 adalah senyawa yang paling reaktif karena gap HOMO-LUMO yang kecil menyebabkan perpindahan elektron menjadi mudah dan menjadi lebih reaktif.

Perhitungan Reaktivitas Kimia

Perhitungan reaktivitas kimia dilakukan dengan menggunakan deskriptor reaktivitas kimia yaitu energi total (ϵ), kekerasan kimia (η), potensial kimia elektronik (μ), elektrofilitas (ω) dan elektrostatik Mulliken dan harga –harga untuk setiap senyawa seperti yang tertera pada tabel 3.

Tabel 3 Harga Reaktivitas Kimia senyawa 5 – 8

| No | Senyawa | Harga Reaktivitas | | | |
|----|---------------------------|-------------------|----------|-----------|-----------------------------|
| | | η | μ | ω | Rata-rata Mulliken terendah |
| 1 | Goniotalamin | 2,5eV | -3,8 eV | 2,888 eV | -0,509 (O1) |
| 2 | Infektokaryon | 1,9Ev | -3,9 eV | 4,0026 eV | -0,579 (O1) |
| 3 | (S)-Kurzicalko-lakton (7) | 1,75 eV | -4,05 eV | 4,6864 eV | -0,702 (O5) |
| 4 | (R)-Kurzicalko-lakton (8) | 1,95 eV | -4,05 eV | 4,2058 eV | -0,722 (O5) |

Data kekerasan kimia (η), didapatkan bahwa senyawa 5 adalah senyawa yang paling stabil dengan nilai η terbesar dan senyawa 7 merupakan senyawa paling reaktif dengan nilai η terendah. Sedangkan pada data potensial kimia elektronik (μ) yang secara fisik menjelaskan kecenderungan melepaskan elektron dari keadaan setim-bangnya dalam suatu sistem.

Kecenderungan potensial kimia elektronik dari keempat senyawa itu adalah goniotalamin > infektokaryon > kurzicalkolaktan. Semakin besar potensial kimia elektronik, semakin reaktif senyawa sampel. Artinya, senyawa 5 adalah senyawa yang paling reaktif sedangkan senyawa 7 dan 8 adalah senyawa yang paling stabil.

Elektrofilitas (ω) mengukur kerentan-an atau kapasitas suatu spesies untuk menerima elektron. Indeks ω merupakan suatu pengukuran stabilitas energi setelah suatu sistem menerima tambahan sejumlah muatan elektronik dari sekitar. Berdasarkan harga-harga itu, senyawa 5 dan senyawa 6 merupakan nukleofilik terkuat dan paling reaktif. Sedangkan senyawa 7 dan senyawa 8 merupakan elektrofilik terkuat dan paling kurang reaktif.

Muatan Mulliken dihitung melalui penen-tuan populasi elektron dari setiap atom seperti yang didefinisikan oleh fungsi basis (basis set). Nilai elektrostatik Mulliken didapatkan dari perhitungan komputasi dengan melihat struktur senyawa dalam bidang tiga dimensinya yaitu dalam koordinat x, y dan z. Oleh sebab itu, dapat dilihat dari nilai elektrostatik Mulliken keempat senyawa bahwa nilai paling negatif berasal dari atom oksigennya. Selanjutnya, dari nilai elektro-negatifitas atom–atom oksigen tersebut, jika disbanding-kan, nilai elektrostatik terbesar berada pada senyawa 5 dan senyawa 6 dan terkecil berasal dari senyawa 8 artinya senyawa yang paling reaktif adalah senyawa kurzicalkolakton dan senyawa kurang reaktif adalah senyawa goniotalamin dan infektokaryon.

Perhitungan Spektroskopi

Hasil perhitungan spektroskopi yang akan ditampilkan adalah UV - Vis, IR, dan NMR C-13. Proses perhitungan inilah yang memerlukan wak-tu yang lama. Spektroskopi biasanya digunakan untuk mengidentifikasi atau mengkarak-terisasi atom-atom atau gugus-gugus penyusun suatu senyawa dengan membandingkannya terhadap suatu acuan.

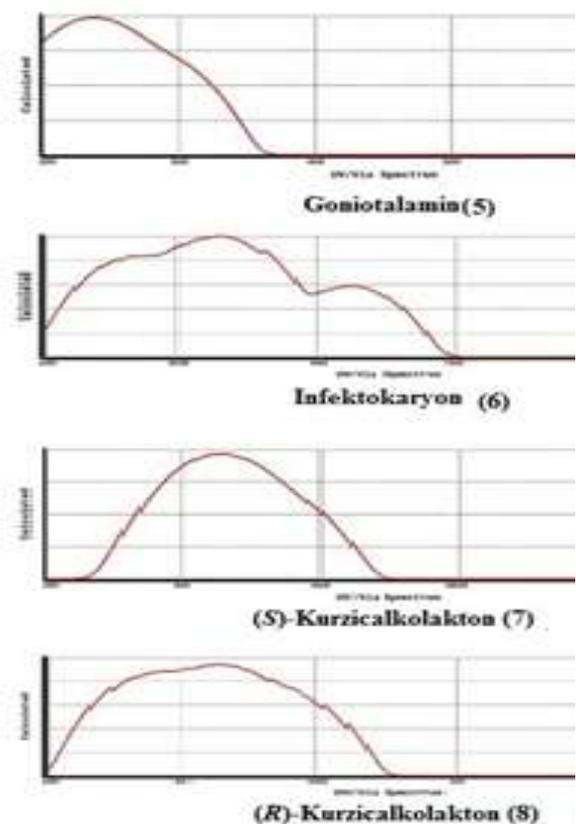
Tabel 4 Data Spektra UV-Vis

| Senyawa | Spektroskopi UV-Vis λ dgn Intensitas tertinggi |
|----------------------|--|
| Goniotalamin | 237.48 nm dan 227.49 nm |
| Infektokaryon | 328.08 nm |
| (S)-Kurzicalkolakton | 327.71 nm |
| (R)-Kurzicalkolakton | 307.99 nm |

Hasil perhitungan ini ditampilkan dalam bentuk grafik. Keterangan Spektra UV–Vis dan IR seperti yang tertera pada table 4 dan tabel 5.

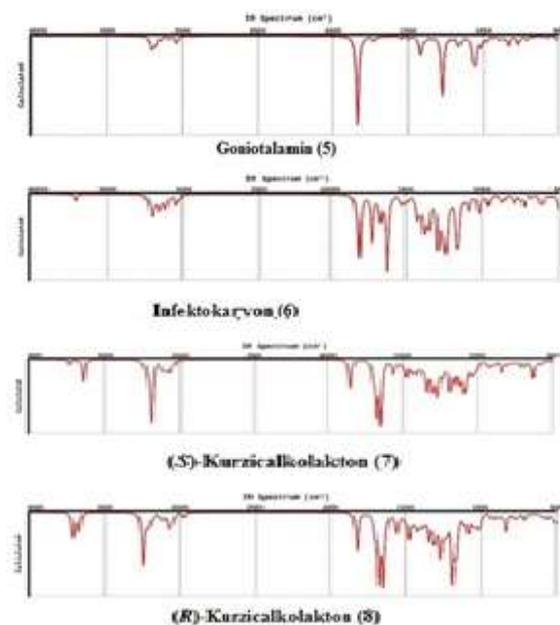
Tabel 5 Data Spektra IR

| Senyawa | Spektroskopi IR | |
|---------|-----------------------|--|
| | Bil. gel (v) | Keterangan |
| 5 | 1830 cm^{-1} | uluran C2 = O1 |
| | 1422 cm^{-1} | regangan C10 - C11 dalam Benzena |
| 6 | 1639 cm^{-1} | tekuk H9 - O1 - C9 uluran C10-C9 dan O2-C1 |
| | 1830 cm^{-1} | tekuk O4 - C17 - C16 regangan O3 - C17 |
| 7 | 1647 cm^{-1} | regangan O1 - C9, C15 - C11, C10-C13 uluran O2-H9, C9-C10, O6-C11 |
| | 1676 cm^{-1} | regangan C12-C15, C14-C13 uluran O2-H9, H29, O3-H5 |
| | 1188 cm^{-1} | regangan C11-O6 uluran H29 dan H11 |
| 8 | 1646 cm^{-1} | regangan O1 - C9, C13-C10, C15-C11 uluran C12-C14, H4, H11, H7 |



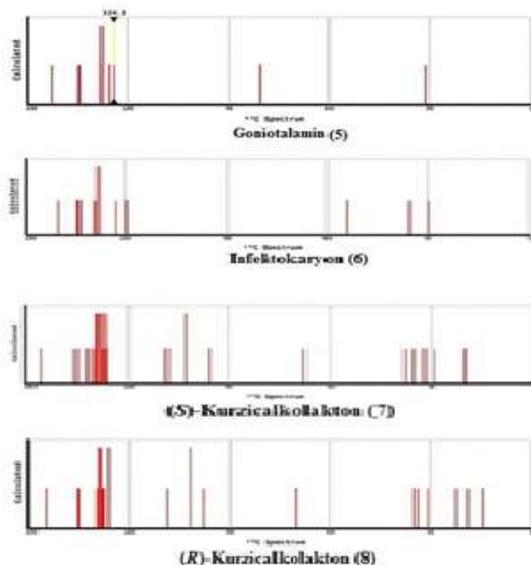
Gambar 3 Spektra UV-Vis

Data Spektra IR keempat senyawa gambar 4 berikut ini.



Gambar 4 Spektra IR

Data Spektra NMR C13 keempat senyawa seperti ditunjukkan pada gambar 5.



Gambar 5 Spektra NMR dari senyawa 5 – 8.

SIMPULAN

Karakteristik struktur elektronik berdasarkan perhitungan komputasi didapatkan gap HOMO–LUMO dan kekerasan kimia (η) menyatakan senyawa S-Kurzicalcolakton adalah yang paling reaktif. Berdasarkan data potensial kimia (μ) dan elektrofilitas (ω)

menyatakan goniotalamin dan infektokaryon adalah senyawa yang paling reaktif di-banding kurzicalcolakton. Harga elektrostatik Mulliken menyatakan bahwa kereaktifan setiap senyawa dikarenakan atom oksigen yang dimiliki masing –masing senyawa.

Kereaktifan senyawa-senyawa yang dikaji berdasarkan data komputasi berbeda dengan data eksperimen, hal ini dapat disimpulkan fungsi basis-set yang digunakan (6-31G*) bukan basis yang tepat untuk mewakili fungsi radial dan polarisasi dari orbital atom..

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, S.A., Efendi., Ghisalberty,E.L., Hakim, E.H., Juliawaty, L.D., Makmur, L., dan Whiste, A.H., (1991), *Ilmu Kimia Tanaman Lauraceae Indonesia: VI.Kriptokaryon dari Cryptocarya laevigata BL. (Lauraceae)*, ITB proceedings.
- Cramer, C.J., (2002), *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons.
- Dumontet, V., Hung, N.V., Adeline, M.T., Richie, C., Chiaroni, A., Sevenet, T., dan Gueritte, F., (2004), *Cytotoxic Flavanoids and alpha-Pyrones from Cryptocarya obovata*, J. Nat. Prod.
- Fleming, I., (1976), *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley & Sons.
- Fletcher, R., (1980), *Practical Methods of Optimization*, Wiley & Sons.
- Helgaker, T., Olsen, J., dan Jorgensen, P., (2000), *Molecular Electronic Structure Theory*, Handbook, page 2, Wiley & Sons.
- Ito, T., Akao, Y., Yi, H., Ohguchi, K., Matsumoto, K., Tanaka, T., Inuma, M., dan Nozawa, Y., (2003) : *Antitumor Effect of Resveratrol Ologomers Against Human Cancer Cell Lines and The Molecular Mechanism of Apoptosis Induced by Vaticanol C*, *Carcinogenesis*, 24 (9), 1489-97.
- Lewars, E., (2003), *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Handbook, page 1, Kluwer Academic Publishers.
- Schlegel, H.B., (1995), *Modern Electronic Structure Theory*, Part I, D. Yarkony, Ed., World Scientific, 1995, pp. 459–500.
- Siallagan, J., (2010), *Metabolit Sekunder dari Beberapa Spesies Tumbuhan Cryptocarya (Lauraceae) Indonesia serta Bioaktivitasnya*, ITB Bandung, Disertasi