

## QSAR STUDY OF FLAVONE / FLAVONOL ANALOGUES AS THE ANTIRADICAL COMPOUNDS BASED ON HANSCH ANALYSIS

Analisis QSAR Turunan Flavon / Flavonol Sebagai Senyawa Antiradikal  
Berdasarkan Analisis Hansch

Iqmal Tahir, Karna Wijaya, Bambang Purwono, Dinni Widianingsih  
Austrian-Indonesian Centre for Computational Chemistry,  
Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences  
Gadjah Mada University, Yogyakarta

### ABSTRACT

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) analysis of substituted flavone / flavonol compounds has been carried out by applying Hansch Analysis using their physicochemical properties as the predictors. The properties i.e.  $\log P$ ,  $(\log P)^2$ , core-core interaction energy ( $E_{int}$ ), volume ( $V$ ), molecular mass ( $M$ ), dipole moment ( $\mu$ ), heat of formation ( $\Delta H_f^\circ$ ), binding energy ( $E_b$ ), total energy ( $E_T$ ), surface area ( $L$ ), polarizability ( $\alpha$ ), molar refractivity ( $RM$ ), hidration energy ( $E_H$ ), electronic energy ( $E_e$ ) and isolated atomic energy ( $E_{at, is}$ ), were obtained on the basis of geometry optimization using PM3 semiempirical method. The QSAR analysis used antiradical activities (% A) as the dependent variable and has been done by applying multilinear regression technique. The result showed that QSAR equations i.e.

$$\% A = 77.426 - 67.343 [\log P] + 3.160 [(\log P)^2] + 67.884 [\alpha] + 6.63 \times 10^{-4} [E_{int}] - 5.280 [L] + 1.179 [V] + 0.447 [M] - 11.000 [\mu] + 0.093 [E_b] + 3.433 [E_H] - 3.44 \times 10^{-3} [E_T]$$

( $n = 16$ ;  $r^2 = 0.987$ ;  $SD = 9.205$ ;  $F_{cal}/F_{table} = 4.797$ )

**Keywords:** QSAR, antiradical, flavone, flavonol.

### PENDAHULUAN

Kebutuhan akan penemuan senyawa-senyawa yang berkhasiat antiradikal semakin meningkat, yakni seiring dengan kebutuhan untuk mengatasi reaksi-reaksi di alam yang terinisiasi oleh radikal dalam mekanisme reaksi tersebut. Riset tentang pengembangan senyawa berkhasiat antiradikal telah banyak dikembangkan baik terhadap bahan dari senyawa alam maupun senyawa sintesis. Seringkali senyawa antiradikal juga bersifat sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan ditambahkan ke dalam suatu bahan untuk menghambat reaksi oksidasi dengan udara [1]. Antioksidan hanya berfungsi sebagai penghambat reaksi oksidasi dan tidak dapat menghentikan sama sekali proses autooksidasi pada lemak sehingga pada akhir proses ketengikan akan selalu terjadi.

Beberapa senyawa antiradikal dan antioksidan yang sering digunakan saat ini adalah senyawa turunan fenol dan amina. Antiradikal golongan fenol sebagian besar terdiri dari antiradikal alam dan

sejumlah antiradikal sintesis. Contoh antioksidan dan antiradikal fenol sintetik yang biasa digunakan adalah BHA dan BHT. Kedua bahan tersebut merupakan senyawa fenol tersubstitusi pada posisi *para* dan kedua posisi *ortho*-nya. Dari penelitian-penelitian sebelumnya dapat diambil kesimpulan bahwa perbedaan struktur antioksidan berpengaruh terhadap daya antioksidan senyawa. BHT dengan substituen *t*-butil pada dua posisi *ortho* dan *para*-nya menyumbang aktivitas antioksidan lebih kuat dibanding dengan BHA [2].

Senyawa fenol tersubstitusi telah banyak digunakan sebagai antiradikal dan antioksidan [3]. Kerja antiradikal dalam reaksi oksidasi adalah menghambat terbentuknya radikal bebas pada tahap inisiasi atau menghambat kelanjutan reaksi berantai pada tahap propagasi dari reaksi autooksidasi. Antiradikal yang baik adalah senyawa yang mampu membuat radikal fenol dari antiradikal menjadi lebih stabil. Senyawa turunan fenol tersubstitusi ini banyak terdapat pada berbagai tumbuhan tropis berupa senyawa turunan polifenol. Salah satu turunan senyawa polifenol yang lain dan

banyak dijumpai pada tanaman adalah catechin dan epicatechin serta beberapa senyawa turunannya antara lain epicatechin, galocatechin dan epigallo catechin. Selain itu senyawa turunan flavon/flavonol juga berkhasiat sebagai antiradikal. Melihat begitu besarnya peranan antiradikal, maka perlu dilakukan penelitian tentang aktivitas antiradikal pada senyawa flavon/flavonol. Kedua jenis senyawa merupakan jenis senyawa flavonoid, suatu senyawa turunan benzo- $\gamma$ -pyron yang banyak terkandung di dalam tumbuh-tumbuhan [4].

Untuk dapat menemukan senyawa antiradikal baru perlu dikembangkan desain molekul baik dengan cara sintesis langsung maupun dicoba dengan pendekatan pemodelan menggunakan konsep-konsep kimia komputasi. Salah satu aplikasi kimia komputasi yang dapat diterapkan adalah kajian *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) atau hubungan kuantitatif struktur aktivitas. Kajian ini mempelajari korelasi secara kuantitatif antara struktur molekul dan nilai aktivitas biologis yang terukur secara eksperimen.

Kajian QSAR menjabarkan suatu model persamaan yang menghubungkan ketergantungan harga aktivitas suatu senyawa secara eksperimen dengan struktur molekul. Secara umum aktivitas senyawa adalah aktivitas biologis yang telah diuji secara klinis. Perkembangan terakhir analisis QSAR ini juga dilakukan terhadap keterkaitan antara struktur senyawa dengan sifat fisik suatu bahan. Menurut Kubinyi [5] struktur suatu senyawa tersebut dapat direpresentasikan sebagai parameter fisik dan kimiawi (analisis Hansch), variabel indikator (analisis Free-Wilson) atau dengan peninjauan profil sifat molekular secara tiga dimensi (analisis HKSA-3D). Perkembangan kimia komputasi memungkinkan untuk perhitungan kuantum suatu senyawa sehingga dapat diperoleh struktur elektronik senyawa tersebut, yang dapat dinyatakan dengan parameter muatan atom, momen dwikutub, kerapatan elektron dan lain-lain

[6]. Kokpol et al. [7] dan Rode et al. [8] telah menggunakan muatan bersih atom sebagai prediktor pada kajian QSAR. Alim et al [9] juga menggunakan pendekatan QSAR untuk mempelajari toksitas suatu seri senyawa fenol. Metoda yang sama telah berhasil digunakan oleh Tahir et al.[10] untuk kajian QSAR senyawa fenil etil amina. Metoda-metoda tersebut dapat berhasil baik untuk memilih variabel bebas yang berpengaruh dan hasilnya dapat digunakan untuk mendesain senyawa turunan baru. Desain senyawa baru pada kasus senyawa tabir surya dengan menggunakan pendekatan QSAR juga telah dilakukan oleh Tahir et al. [11].

Analisis QSAR senyawa turunan flavon/flavonon dengan aktivitas antioksidan telah dilakukan oleh Widianingsih et al. [12] yakni dengan pendekatan Free-Wilson dan oleh Tahir et al.[13] dengan pendekatan Hansch. Aktivitas antiradikal senyawa tersebut juga telah diteliti dengan pendekatan Free-Wilson yang menunjukkan korelasi antara aktivitas antiradikal dan kontribusi gugus kimia yang ada [14].

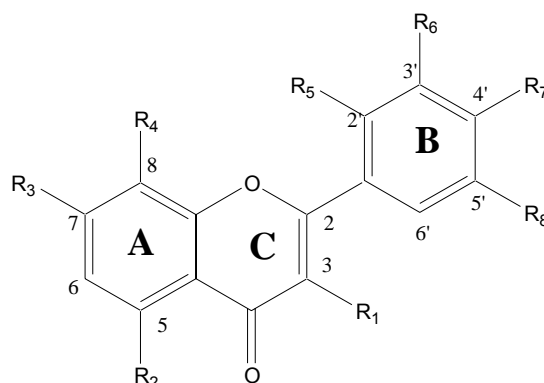
Pada penelitian ini dilakukan analisis QSAR senyawa turunan flavon/flavonol dengan menggunakan pendekatan analisis Hansch yang menerapkan kajian aktivitas antiradikal sebagai fungsi dari variabel-variabel sterik, hidrofobik dan elektronik.

## METODOLOGI

### Materi Penelitian

#### *Materi Penelitian*

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antiradikal (dinyatakan dalam % A) senyawa turunan flavon dan flavonol yang diperoleh dari literatur [4]. Adapun data aktivitas antiradikal senyawa disajikan pada tabel 1. Struktur senyawa turunan flavon dan flavonol disajikan pada gambar 1 berikut.



**Gambar 1** Struktur dasar senyawa turunan flavon dan flavonol

Tabel 1. Aktivitas antiradikal senyawa turunan flavon dan flavonol [4]

No	Senyawa flavon/flavonol	Aktivitas antiradikal (% A)
1	Kaempferol	93.5
2	Galangin	91.8
3	Quercetin	89.8
4	Morin	96.5
5	Robinetin	82.3
6	Fisetin	79.0
7	3-hidroksiflavon	66.0
8	Larisitrin	84.6
9	Mirisetrin	72.8
10	3,5,7,3',4',5'pentametoksiflavon	12.6
11	7-hidroksiflavon	2.8
12	Flavon	1.5
13	5-hidroksiflavon	0.6
14	Krisin	1.1
15	8-metoksiflavon	0.7
16	Apigenin	0.7

### Peralatan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antiradikal (dalam %) senyawa turunan flavon dan flavonol. Adapun data aktivitas antiradikal senyawa disajikan pada Tabel 1. Aktivitas tersebut dinyatakan dari persen laju pengurangan DPPH.

### Prosedur Kerja

#### 1) Pengambilan data prediktor untuk analisis Hansch

Dalam penelitian dengan analisis Hansch, setiap senyawa dibuat model struktur dua dimensinya menggunakan paket program Hyperchem. Kemudian model tersebut dilengkapi dengan atom hidrogen pada setiap atom untuk melengkapi struktur sebenarnya dan dibentuk menjadi struktur tiga dimensi. Proses selanjutnya adalah melakukan optimasi geometri struktur berupa minimasi energi molekul guna memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan metode semiempirik PM3 dengan batas konvergensi 0,001 kkal/Å.mol. Metode optimasi dilakukan berdasarkan algoritma Polak-Ribiero. Setelah diperoleh struktur terstabil, data mulai disimpan dengan melakukan *Start log*, kemudian dilakukan perhitungan *single point*, dan dilakukan *Stop log* untuk mengakhiri proses perekaman hasil perhitungan. *Output* data selanjutnya dapat dilihat pada file rekaman (*file.log*).

Untuk penelitian HKSA ini, parameter-parameter yang digunakan sebagai deskriptor adalah sebagai berikut :

- Parameter hidrofobitas :  $\log P$ ,  $(\log P)^2$

- Parameter elektronik : polarisabilitas, energi interaksi inti-inti, momen dwikutub, energi ikat, energi atom terisolasi, energi hidrasi, energi elektronik dan energi total.
- Parameter sterik : luas permukaan, refraktivitas, volume, massa molekul dan panas pembentukan.

#### 2) Evaluasi persamaan QSAR

Evaluasi persamaan QSAR dilakukan berdasarkan analisis regresi multilinear dan dilakukan menggunakan program *SPSS for Windows* dengan metode *Backward*. Untuk satu seri senyawa dilakukan analisis statistik dengan langkah-langkah sebagai berikut :

- Data disajikan dalam tabel yang meliputi masing-masing aktivitas antiradikal (dalam %A) sebagai variabel terikat (tak bebas), dan nilai semua deskriptor sebagai variabel bebas.
- Semua deskriptor dihitung korelasi dengan aktivitas senyawa yang bersangkutan. Dari hasil perhitungan dapat diketahui urutan variabel bebas mana yang berpengaruh terhadap aktivitas antiradikal senyawa.
- Variasi dari beberapa variabel bebas membentuk beberapa alternatif model persamaan. Untuk setiap model persamaan alternatif dapat dilakukan perhitungan terhadap beberapa parameter statistik seperti  $r$ ,  $r^2$ , SD dan F.
- Selain parameter statistik tersebut, dari hasil perhitungan juga diperoleh nilai koefisien setiap variabel bebas yang terlibat dalam model persamaan.
- Nilai koefisien yang diperoleh digunakan untuk menghitung aktivitas antiradikal teoritis.

- f. Data aktivitas antiradikal teoritis dibandingkan dengan aktivitas antiradikal eksperimen senyawa. Untuk mengetahui kualitas dan kemampuan memprediksi dari setiap model persamaan, maka dihitung harga PRESS (*prediction sum of square*).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hubungan yang dipelajari pada analisis QSAR/QSPR biasa dilakukan berupa hubungan multivariat, tetapi sering juga dilakukan secara hubungan antar variabel. Pada penelitian ini telah dikajikedua analisis tersebut meliputi hubungan antar variabel melalui kajian korelasi aktivitas antiradikal dan sifat fisik, serta hubungan multivariat melalui kajian evaluasi dan perumusan persamaan QSAR berupa aktivitas antiradikal sebagai fungsi dari sifat fisik.

### Kajian korelasi aktivitas dan sifat fisik

Pada analisis korelasi antar variabel yang terjadi, data parameter fisika kimia digunakan sebagai variabel bebas dikaitkan dengan aktivitas antiradikal biologis sebagai variabel tidak bebas. Pembahasan korelasi antar variabel digunakan untuk melihat bagaimana hubungan antar variabel sesungguhnya dari awal. Hal ini dilakukan terutama dengan melihat tingkat pengaruh tiap-tiap sifat fisika kimia terhadap aktivitas antiradikal. Data yang menunjukkan nilai korelasi antar variabel bebas (sifat fisika kimia) dengan aktivitas antiradikal disajikan pada Tabel 3. Arah korelasi positif

menunjukkan bahwa variabel tersebut sebanding dengan aktivitas, sedangkan arah korelasi negatif menunjukkan pengaruh yang berlawanan. Kuatnya hubungan sifat fisika kimia dengan aktivitas antiradikalnya ditunjukkan dengan nilai korelasi yang lebih dari 0,5 [15].

Dari Tabel 2 diketahui urutan korelasi tertinggi terhadap variabel tak bebas % aktivitas antiradikal sebagai berikut :

$$\Delta H_f^0 > E_{at.is} > E_T > E_H > \log P > M > E_{el} > E_{int} > (\log P)^2 > \mu > RM > \alpha > V > L > E_i$$

Hasil analisis menunjukkan bahwa parameter panas pembentukan merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antiradikal, dilihat dari nilai korelasi yang paling mendekati 0,5. mengingat nilai korelasi variabel ini berarah negatif, maka pengaruh terhadap aktivitas antiradikal cenderung berlawanan. Perubahan aktivitas ini tidak terlalu drastis, karena nilai korelasi panas pembentukan pun tergolong kecil, tidak lebih dari 0,8.

Variabel bebas yang lain relatif tidak terlalu berpengaruh terhadap aktivitas antiradikal sebab nilai korelasi terlampau kecil. Meskipun demikian, analisis masih harus dilakukan untuk melihat apakah masih ada pengaruh lain yang signifikan atau tidak. Data korelasi ini tidak dapat dijadikan satu-satunya acuan dalam menentukan parameter yang mempengaruhi aktivitas antiradikal karena korelasi tersebut dihitung dengan asumsi bahwa tidak ada sifat fisika kimia lain yang turut mempengaruhi.

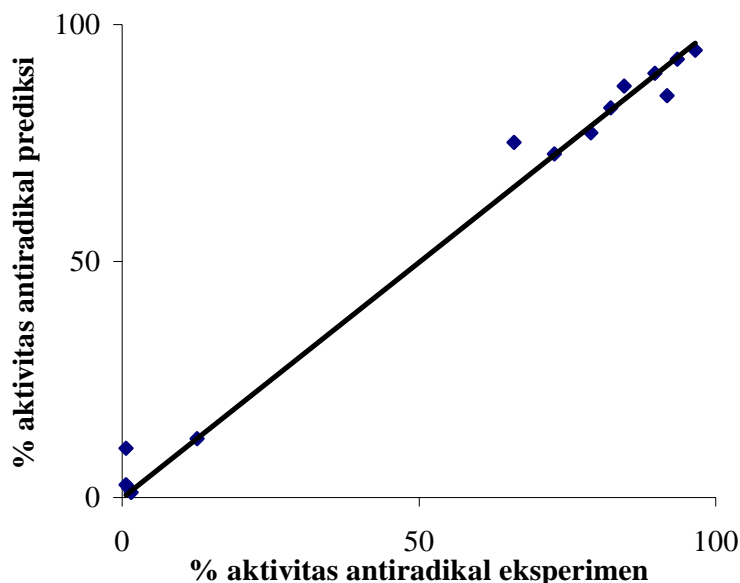
**Tabel 3** Nilai korelasi sifat fisika kimia senyawa terhadap variabel % aktivitas antiradikal

Variabel	Nilai parameter
log P	-0,670
(log P) <sup>2</sup>	-0,482
Polarisabilitas	0,163
Refraktivitas	0,181
Interaksi inti-inti	0,563
Luas permukaan	0,158
Volume molekul	0,161
Massa molekul	0,595
Momen dwikutub	-0,362
Panas pembentukan	-0,778
Energi ikat	-0,126
Energi atom terisolasi	-0,745
Energi hidrasi	-0,719
Energi elektronik	-0,590
Energi total	-0,736

Tabel 2. Rekapitulasi data prediktor untuk analisis Hansch

**Tabel 4.** Model persamaan HKSA senyawa antiradikal hasil analisis regresi multilinear

Model	r <sup>2</sup>	SD	F	F <sub>hit</sub> /F <sub>tbl</sub>	PRESS
1	0,987	9,205	28,477	4,797	340,799
2	0,987	8,275	38,755	8,185	344,399
3	0,987	7,690	49,836	12,158	358,112
4	0,985	7,473	59,286	15,913	394,386
5	0,984	7,264	71,623	20,461	424,260
6	0,979	7,948	69,418	20,576	569,442



Gambar 2. Hubungan % aktivitas antiradikal prediksi dengan % aktivitas antiradikal eksperimen berdasarkan persamaan HKSA model 1

**Hasil analisis regresi multilinear HKSA**

Dari hasil analisis regresi multilinear diperoleh 6 model senyawa alternatif yang memenuhi syarat signifikansi pada tingkat kepercayaan 95%, terlihat dari nilai rasio F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> yang lebih dari 1. Kelima parameter statistik model persamaan terpilih disajikan pada Tabel 4.

Dengan mempertimbangkan besarnya nilai koefisien korelasi dan jumlah variabel bebas yang terlibat, maka dipilih persamaan 1 sebagai persamaan HKSA “terbaik”. Harga SD dari tiap model persamaan relatif tidak jauh berbeda sehingga penggunaan parameter statistik ini dalam penentuan model persamaan terbaik kurang memberikan keterangan yang bermanfaat.

Pemilihan persamaan 1 sebagai model persamaan HKSA terbaik didukung oleh parameter PRESS yang relatif paling minimum dibandingkan dengan keempat model persamaan lain. Data PRESS kelima model persamaan disajikan pada Tabel 4.

Secara lengkap persamaan HKSA model 1 dapat dituliskan sebagai berikut :

$$\% A = 77,426 - 67,343 [\log P] + 3,160 [(\log P)^2] + 67,884 [\alpha] + 6,63 \cdot 10^{-4} [E_{int}] - 5,280 [L] + 1,179 [V] + 0,447 [M] - 11,000 [\mu] + 0,093 [E_i] + 3,433 [E_{-}] - 3,44 \cdot 10^{-3} [E_{-}]$$

(n = 16 ; r<sup>2</sup> = 0,987 ; SD = 9,205; F<sub>hitung</sub>/F<sub>tabel</sub> = 4,797)

Gambar 2 menggambarkan hubungan linear yang terjadi antara % aktivitas antiradikal prediksi dengan % aktivitas eksperimen.

**Analisis Sifat Fisik Berpengaruh**

Dari hasil analisis korelasi variabel terlihat bahwa parameter yang paling berpengaruh terhadap aktivitas antiradikal adalah parameter panas pembentukan. Namun berdasarkan analisis regresi multilinear, pengaruh parameter panas pembentukan sangat kecil, bahkan dapat dikatakan tidak berpengaruh sama sekali. Hal ini diperlihatkan dalam persamaan di atas di mana nilai koefisien parameter panas pembentukan sangat kecil. Menurut hasil analisis ini, justru parameter log P dan momen dwikutub yang berpengaruh terhadap aktivitas antiradikal. Pada persamaan HKSA model

1 terlihat bahwa kedua parameter tersebut memiliki nilai koefisien yang cukup besar.

Bila senyawa antiradikal dianggap sama dengan senyawa obat, maka dalam sistem biologis senyawa antiradikal diabsorpsi melintasi selaput sel. Pada kebanyakan molekul obat, penembusan selaput sel dihubungkan dengan kelarutan obat dalam lemak. Oleh sebab itu, kelarutan dalam lemak merupakan suatu sifat fisika penting yang menentukan kecepatan senyawa antiradikal dalam melewati berbagai penghalang selaput. Dengan demikian, dapat diperkirakan bahwa senyawa antiradikal yang memiliki aktivitas relatif tinggi dalam tubuh adalah yang memiliki nilai koefisien partisi ( $\log P$ ) tinggi. Nilai  $P$  yang tinggi menunjukkan bahwa senyawa antiradikal lebih terdistribusi ke dalam oktanol yang non polar, seperti sifat lemak, daripada terdistribusi ke air yang bersifat non polar.

Pengaruh momen dwikutub terhadap aktivitas antiradikal dapat diabaikan sebab berdasarkan analisis statistik yang dilakukan, parameter ini kurang memiliki pengaruh yang signifikan pada tingkat kepercayaan 95 %. Parameter ini memiliki angka signifikansi 0,668. Dengan demikian, dapat diprediksi senyawa antiradikal yang mungkin untuk disintesis adalah senyawa-senyawa yang memiliki nilai  $\log P$  cukup tinggi.

## KESIMPULAN

Nilai aktivitas antiradikal senyawa flavon/flavonol memiliki keterkaitan secara kuantitatif terhadap berbagai sifat fisik senyawa dan dinyatakan dalam bentuk persamaan QSAR berikut :

$$\% A = 77,426 - 67,343 [\log P] + 3,160 [(\log P)^2] + 67,884 [\alpha] + 6,63 \cdot 10^{-4} [E_{\text{ind}}] - 5,280 [L] + 1,179 [V] + 0,447 [M] - 11,000 [\mu] + 0,093 [E_i] + 3,433 [E_H] - 3,44 \cdot 10^{-3} [E_T]$$

$$(n = 16 ; r^2 = 0,987 ; SD = 9,205; F_{\text{hitung}}/F_{\text{tabel}} = 4,797)$$

## DAFTAR PUSTAKA

1. Scott, G., 1963, *Atmospheric Oxidation and Antioxidants*, Elsevier Publisher Co., Amsterdam.
2. Prokarny, J., 1987, *In Autooxidation of Unsaturated Lipids*, Academia Press, New York.
3. Stuckey, B.N., 1972, in *Handbook of Food Additives*, T.E. Furia Ed., CRC Press Inc, Cleveland.
4. Burda, S., and Oleszek, W., 2001, *J. Agric. Food Chem.*, 49, 2774-2779.
5. Kubinyi, H., 1993, *QSAR : Hansch Analysis and Related Approach*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.
6. Leach, A.R., 1996, *Molecular Modelling : Principles and Applications*, Addison Wisley, Longman, London, 90.
7. Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, *Anal. Sci.*, 4, 565-568.
8. Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongboa S.V., and Polman S., 1989, *Monatshefte fur Chemie*, 120, 913-921.
9. Alim, A.H., Pradipta, M.F., dan Tahir, I., 2000, *Jurnal Nasional Kimia Fisik*, III, 2, 23-26.
10. Tahir, I., Setiaji, B., dan Yahya, M.U., 2001, *Berkala Ilmiah MIPA*, 1, XI, 1-29.
11. Tahir, I., 2000, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Karakter Aroma Senyawa Nitrobenzena*, Makalah Seminar Jurnal Nusantara Kimia, Semarang 17 Oktober 2000.
12. Widianingsih, D., Tahir, I., dan Wijaya, K., 2003, *Terapan Analisis Free-Wilson Untuk Aktivitas Antiradikal Senyawa Turunan Flavon / Flavonol*, Makalah Seminar Khemometri, FMIPA UGM, Yogyakarta
13. Tahir, I., Wijaya, K., Widianingsih, D., dan Purwono, B. 2003, *Terapan Analisis Hansch Untuk Aktivitas Antiradikal Senyawa Turunan Flavon / Flavonol*, Makalah Seminar Khemometri, FMIPA UGM, Yogyakarta.
14. Tahir, I., Wijaya, K., Widianingsih, D., dan Purwono, B. 2003, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Free-Wilson Senyawa Antiradikal Turunan Flavon / Flavonol*, Makalah Seminar Masyarakat Kimia Fisik Indonesia ke-III, FMIPA UNDIP, Semarang.
15. Santoso, S., 2000, *Buku Latihan SPSS Statistik Parametrik*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.