

## DAYA REDUKSI KURKUMIN DAN TURUNANNYA TERHADAP ION FERRI : SUATU KAJIAN DINAMIKA MOLEKULER

### REDUCTION ABILITY OF CURCUMIN AND DERIVATIVES ON FERRI : A MOLECULAR DYNAMIC STUDY

**Bambang Sulisty Ari Sudarmanto dan Supardjan Amir Margono**  
Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

#### ABSTRAK

Simulasi dinamika molekuler (DM) telah dilakukan terhadap kurkumin, 4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin. Ketiga senyawa tersebut mempunyai aktivitas mereduksi ion Ferri menjadi Ferro. Metode komputasi yang digunakan adalah metode semiempirik AM1 (*Austin Model 1*). Kajian komputasi diorientasikan pada kajian teoritis hubungan struktur dan reaktivitas ketiga molekul tersebut tanpa adanya interaksi pelarut (*in vacuo*). Waktu simulasi diambil dari 0 ps (piko sekon) sampai 10 ps dengan interval waktu 0,0005 ps pada temperatur 300°K.

Hasil penelitian yang ditawarkan dari simulasi DM adalah *trajectory* konformasi struktur tiap molekul. Dengan tinjauan perubahan energi total dan energi potensial terhadap waktu simulasi, serta perubahan panjang ikatan, sudut ikatan, dan muatan atom sisi aktif  $\beta$ -diketon terhadap waktu simulasi. Reaktivitas ketiga molekul ditinjau dari bentuk geometri sisi aktif menunjukkan bahwa 4-isopropil kurkumin paling reaktif membentuk kompleks dengan ion besi, sedangkan 4-metil kurkumin yang telah membentuk kompleks yang paling mudah mereduksi Ferri menjadi Ferro.

**Kata kunci** : dinamika molekuler, kurkumin, reduksi

#### ABSTRACT

Molecular dynamics (MD) simulation has been applied to curcumin, 4-methyl curcumin and 4-isopropyl curcumin. They have reducing activities on Ferri to Ferro. A computation method used is AM1 (Austin Model 1) semiempiric method. Studying of computation is arranged to theoretical studying of structure and reactivity relationship on these molecules without solvent interaction (*in vacuo*). The time of simulation is taken from 0 – 10 ps (pico secon) with interval 0,0005 ps on 300°K.

The result of experiment that has been proposed from the MD simulation is the structure of conformation trajectory of each molecules. By considering total energy and potential energy changes to time of simulation, along with the change of bonding length, bonding angle, and the atomic charges of  $\beta$ -diketon active site to time of simulation. Reactivity of these molecules are analyzed from the geometric shape of the active site indicated that 4-isopropyl curcumin was the most reactive than the other to produce complex with Ferri, while 4-methyl curcumin within the complex was easiest in the reduction of Ferri to Ferro.

**Key words** : molecular dynamic, curcumin, reduction

#### PENDAHULUAN

Kimia komputasi merupakan jembatan yang amat penting dalam menghubungkan antara landasan-landasan teoritis dan hasil-hasil eksperimen. Permasalahan kimia yang ada diselesaikan melalui metode komputasi. Suatu model dibentuk menyerupai keadaan nyata secara molekuler, kemudian hasilnya dibandingkan dengan hasil eksperimen. Dari hasil perbandingan itu dapat dilihat validitas dari model yang digunakan (van Gunsteren, 1989).

Menurut van Gunsteren dan Beredsen (1990), terdapat tiga tantangan yang dapat dilakukan oleh kimia komputasi, yang salah satunya adalah kimia komputasi mampu menggambarkan proses dinamik suatu

perubahan keadaan. Dengan pertimbangan di atas, maka pada penelitian ini diterapkan suatu simulasi komputer yang mampu menggambarkan kedinamisan suatu model struktur molekul yang tergantung dengan waktu.

Obyek kajian teoritis yang diambil adalah kurkumin dan turunannya berupa alkil kurkumin (4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin) yang mempunyai aktivitas daya reduksi terhadap ion Ferri. Reaktivitas suatu obat antara lain dipengaruhi oleh struktur elektroniknya dan bentuk geometri molekul obat. Struktur molekul obat ditentukan oleh perubahan konformasi struktur dalam ruang tiga dimensi. Konformasi struktur yang tergantung waktu dapat ditinjau secara teoritis dengan menerapkan simulasi komputer dinamika molekuler, sehingga tinjauan akhir penelitian ini hanyalah perbandingan reaktivitas molekul kurkumin, 4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin berdasarkan perubahan geometri molekul tersebut.

## METODOLOGI

### Bahan

Database struktural molekul dan aktivitas daya reduksi relatif dari senyawa kurkumin, 4-metil-kurkumin, dan 4-isopropil-kurkumin dari literatur (Wuryantoko dan Supardjan, 1997).

### Alat

Alat yang digunakan berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah Workstation *Personal Computer* Pentium III – 600 MHz dengan RAM 64 MB. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan adalah *Software chemical HyperChem 6.01 for Windows* dan *Software* pengolah data *Microsoft Excel Professional 97 for Windows*.

### Prosedur Penelitian.

Penelitian meliputi beberapa tahap sebagai berikut :

#### 1. Menggambar struktur molekul

Penggambaran molekul diawali dengan pembentukan struktur molekul 2 dimensi. Selanjutnya molekul tersebut dibangun dan ditambahkan dengan atom H, kemudian dibentuk struktur 3 dimensi dengan pendekatan MM (Mekanika Molekuler). Untuk mempersiapkan langkah berikutnya, maka gambar yang terbentuk dilabel dengan angka atau dilakukan penomoran. Hal ini untuk mempermudah peninjauan struktur saat analisis.

#### 2. Optimasi geometri

Struktur senyawa kemudian dioptimasi geometri menggunakan metode AM1 dengan ketentuan sebagai berikut : algoritma yang dipilih adalah Polak-Ribiere, gradien RMS = 0,01 kkal/(Å.mol), RHF (*Restricted Hartree-Fock*) dan tanpa interaksi Konfigurasi (*CI-none*)(Anonim, 1996).

#### 3. Simulasi dinamika molekuler

Struktur yang telah teroptimasi menjadi struktur masukan untuk simulasi dinamika molekuler. Pada prosedur dinamika molekuler menggunakan metode AM1 sebagai *setup* perhitungan dan perhitungan dilakukan berdasarkan waktu *run*. Waktu *run* yang diambil adalah 10 ps (*Piko Sekon*). Sedangkan langkah waktu yang diambil adalah 0,0005 ps dan temperatur simulasi 300°K.

Hasil *run* berupa fik struktur 3 dimensional. Dari fik tersebut dilakukan pengukuran yaitu panjang ikatan, sudut ikatan, muatan atom momen dipol, energi potensial, dan energi total. Pengukuran yang dianalisis ditentukan berdasarkan sisi aktif senyawa yaitu gugus  $\beta$ -diketon.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa yang mempunyai  $H_{\alpha}$  terhadap gugus karbonil seperti kurkumin dan turunan alkil kurkumin mengalami kesetimbangan keto-enol (tautomerisasi). Kestabilan struktur bentuk keto atau enol dapat diinvestigasi dari selisih energi ikat totalnya ( $\Delta E_{\text{binding}}$ ), (gambar 1). Bentuk enol mempunyai  $\Delta E_{\text{binding}}$  yang lebih rendah daripada bentuk keto, sehingga bentuk enol lebih stabil. Kesetimbangan keto – enol akan cenderung bergeser ke arah enol. Oleh karena itu, pengamatan selanjutnya dilakukan terhadap struktur dalam bentuk enol.

Gambar 1 Grafik perbandingan selisih energi ikat total bentuk enol dan keto dari kurkumin, 4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin

a

b

c

Gambar 2 Struktur kurkumin (a) 4-metil kurkumin (b) dan 4-isopropil kurkumin (c) hasil optimasi geometri menggunakan metode AM1

Gambar 3. Simulasi dinamika molekuler menghasilkan *trajectory* (a)= kurkumin (b)=4-metilkurkumin (c)=4-isopropilkurkumin

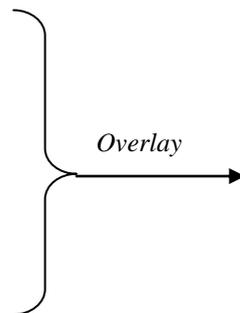
Kemampuan reduksi sangat dipengaruhi oleh kemampuan pembentukan kompleks antara ion Ferri dan kurkumin (atau turunannya) dan kemampuan kompleks untuk menghasilkan ion Ferro serta radikal kurkumin (atau turunannya). Oleh karena itu, tinjauan pembahasan akan dikaitkan dengan kecenderungan molekul pada sisi aktif terhadap hal-hal tersebut.

kurkumin

t = 10 ps

*overlay*

4-isopropil kurkumin



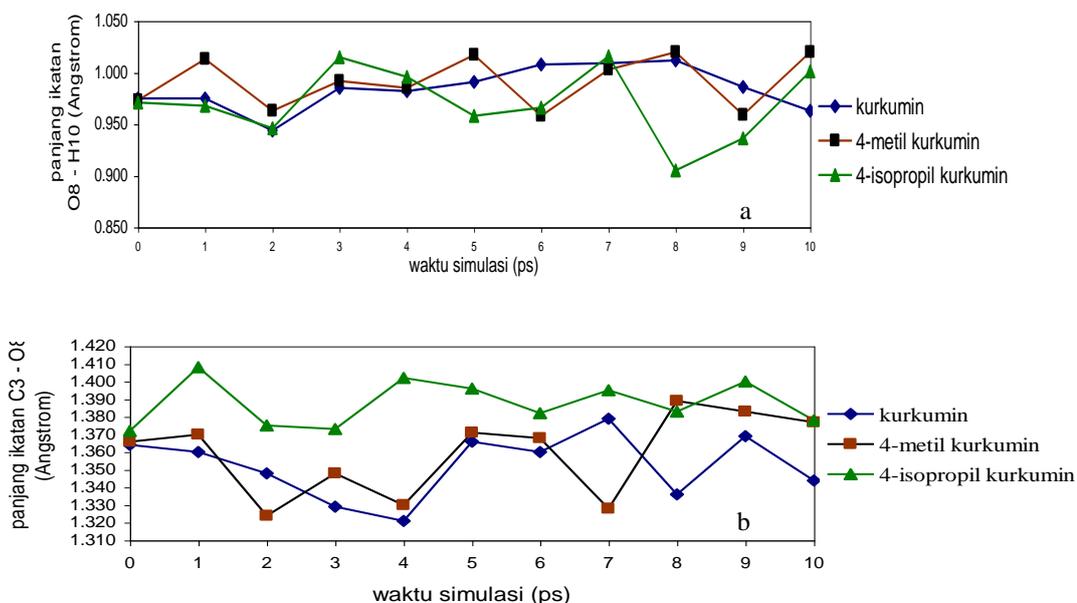
t = 0 ps

Gambar 4. Perubahan struktur ruang molekul kurkumin, 4-metil kurkumin, dan 4-isopropil kurkumin pada awal simulasi (t = 0 ps) dan akhir simulasi (t= 10 ps)

Energi total dan energi potensial pada penelitian ini merupakan energi yang dihasilkan oleh interaksi antara atom-atom dalam molekul, baik kurkumin, 4-metil kurkumin maupun 4-isopropil kurkumin tanpa pengaruh pelarutnya (*in vacuo*). Perubahan struktur ruang dari senyawa hasil simulasi pada t = 0 dan t = 10

ps dapat dilihat pada gambar 4. Dari gambar tersebut terlihat adanya perubahan energi yang tergantung dari waktu simulasi. Perubahan energi baik energi total maupun energi potensial berhubungan dengan kedudukan atom-atom dalam molekul (geometri struktur).

Proses pembentukan kompleks diawali dengan pembentukan anion kurkumin (atau turunannya) dengan cara pelepasan H<sub>10</sub> dari O<sub>8</sub> untuk menghasilkan anion. Selanjutnya anion ini akan menjadi ligan dalam pembentukan kompleks. Panjang ikatan O<sub>8</sub> – H<sub>10</sub> sangat mempengaruhi mudah tidaknya proses ini.

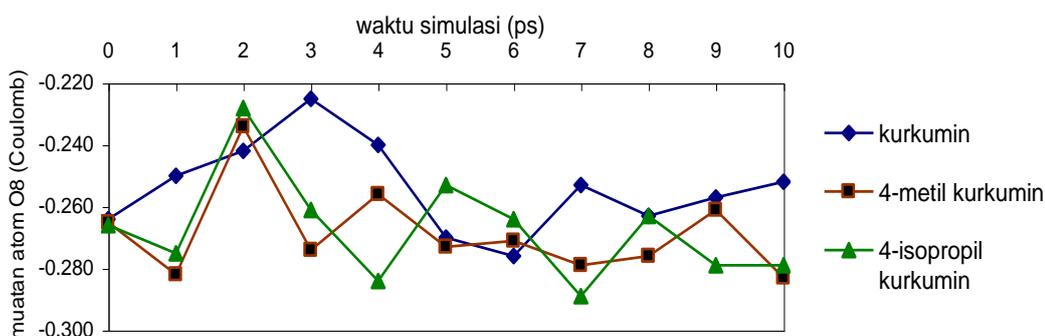


Gambar 5. Grafik perubahan panjang ikatan O<sub>8</sub> – H<sub>10</sub> (a), dan C<sub>3</sub> – O<sub>8</sub> (b) selama waktu simulasi

Dalam gambar 5 a terlihat bahwa 4-metil kurkumin mempunyai ikatan O<sub>8</sub> – H<sub>10</sub> yang terpanjang. Hal ini menunjukkan bahwa 4-metil kurkumin paling mudah melepaskan H<sub>10</sub>. Namun demikian bila dibandingkan dengan panjang ikatan O<sub>8</sub> – H<sub>10</sub> dari ketiga senyawa tersebut tidak mempunyai perbedaan yang cukup signifikan sehingga kecenderungan melepaskan H<sup>+</sup> dari ketiga senyawa tersebut bisa dikatakan hampir sama.

Dilihat dari panjang ikatan antara atom C<sub>3</sub> – O<sub>8</sub> (gambar 6.b) terlihat bahwa 4-isopropil kurkumin mempunyai ikatan C<sub>3</sub> – O<sub>8</sub> yang cenderung lebih panjang dibandingkan dengan 4-metil kurkumin dan kurkumin. Hal ini berarti bahwa 4-isopropil kurkumin mengalami regangan ikatan C<sub>3</sub> – O<sub>8</sub> yang lebih besar daripada yang lain. Ikatan yang lebih besar regangannya akan menghasilkan awan elektron pada O<sub>8</sub> lebih terlokalisasi sehingga kemampuan menyumbangkan elektron untuk orbital kosong pada ion ferri lebih besar.

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat dari perubahan muatan atom O<sub>8</sub> yang terikat langsung dengan H<sub>10</sub> (gambar 6) Atom O<sub>8</sub> yang memiliki muatan lebih negatif akan mempunyai kecenderungan menarik awan elektron pada ikatan lebih besar sehingga lebih mudah untuk melepaskan H<sup>+</sup>.

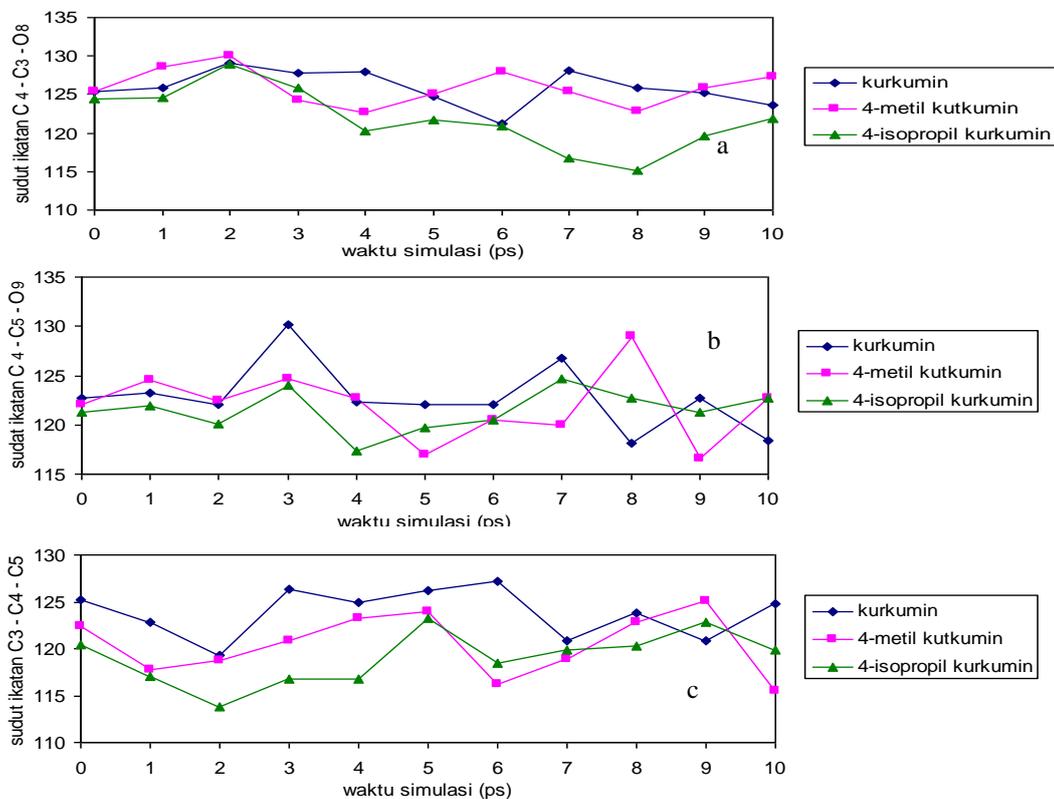


Gambar 6 Grafik perubahan muatan atom O<sub>8</sub> selama waktu simulasi

Muatan O<sub>8</sub> dari 4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin tidak berbeda secara signifikan, tetapi masih lebih negatif daripada muatan O<sub>8</sub> dari kurkumin. Hal ini menunjukkan bahwa 4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin lebih mudah melepaskan H<sup>+</sup> daripada kurkumin.

Faktor sterik juga berpengaruh dalam kemampuan kurkumin (atau turunannya) untuk membentuk kompleks dengan Ferri, khususnya pada daerah sisi aktif dimana kedua atom oksigen dari gugus β-diketon berfungsi sebagai penyumbang pasangan elektron, maka sudut ikatan sangat berpengaruh terhadap mudahnya tidaknya penyumbangan elektron.

Dalam gugus β-diketon semua atom kecuali O<sub>9</sub> mempunyai bentuk orbital molekul hibridisasi sp<sup>2</sup>, sehingga akan lebih stabil apabila mempunyai sudut ikatan di sekitar 120°. pada nilai tersebut regangan antar atom menjadi minimal, sehingga kestabilannya terjaga. Perubahan sudut ikatan C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub>-O<sub>8</sub> (gambar 7 a), sudut ikatan C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-O<sub>9</sub> (gambar 7 b) dan C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> (gambar 7 c) selama simulasi berlangsung memberikan bukti akan hal tersebut.

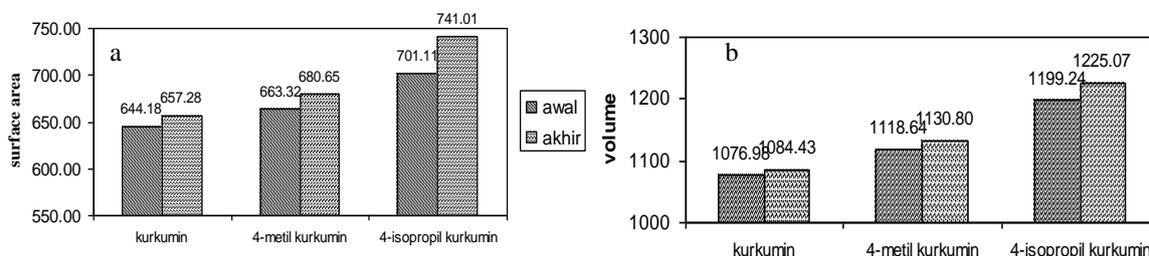


Gambar 7 Grafik perubahan sudut ikatan C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub>-O<sub>8</sub> (a), C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-O<sub>9</sub> (b), dan C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> (c) selama waktu simulasi

Dari ketiga gambar tersebut terlihat bahwa sudut-sudut ikatan tersebut yang paling mendekati 120° adalah 4-isopropil kurkumin, disusul 4-metil kurkumin dan kurkumin.

Ditinjau dari perubahan *surface area* (gambar 8 a) dan perubahan volume (gambar 8 b) molekul dari keadaan awal (sebelum dilakukan simulasi) hingga keadaan akhir (setelah selesai simulasi) yang

merupakan representasi dari keadaan sterik juga dapat membuktikan bahwa 4-isopropil kurkumin paling reaktif.



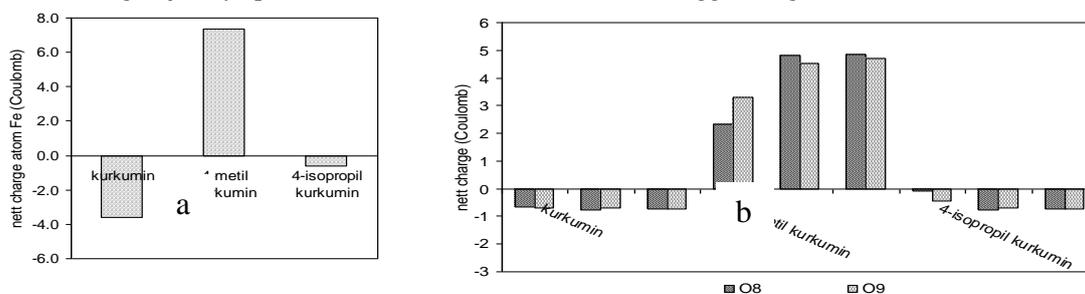
Gambar 8 Perubahan *surface area* molekul (dalam cm<sup>2</sup>/mol) dan volume molekul dalam cm<sup>3</sup>/mol dari keadaan awal ke keadaan akhir

Molekul 4-isopropil kurkumin mengalami perubahan *surface area* sebesar 39,90 cm<sup>2</sup>/mol, 4-metil kurkumin 17,33 cm<sup>2</sup>/mol dan kurkumin 13,10 cm<sup>2</sup>/mol. Semakin besar perubahan *surface area* yang terjadi semakin besar kemungkinan tumbukan antara ligan dan ion pusat, hal ini berarti reaktivitas meningkat.

Sedangkan perubahan volume molekul, terbesar juga terjadi pada 4-isopropil kurkumin yaitu 25,83 cm<sup>3</sup>/mol, kemudian 4-metil kurkumin 12,16 cm<sup>3</sup>/mol dan kurkumin 7,45 cm<sup>3</sup>/mol.

Muatan atom Fe dalam kompleks sangat mempengaruhi proses pelepasan Ferro. Perbandingan muatan atom Fe dalam kompleks Fe-alkil (Gambar 9 a). Muatan Fe pada 4-metil kurkumin mempunyai nilai yang positif, sedangkan pada yang lain mempunyai muatan negatif. Muatan atom akan memberi gambaran kemana arah kecenderungan perpindahan elektron. Semakin elektropositif atom Fe berarti semakin terjadi ketidakseimbangan muatan antara donor dan akseptor pasangan elektron, semakin tidak stabil kompleks tersebut, sehingga cenderung untuk melakukan pemutusan ikatan kovalen koordinasi.

Muatan pada atom O<sub>8</sub> dan O<sub>9</sub> dari kompleks Fe-alkil kurkumin tersaji dalam gambar 9 b. Terlihat bahwa pada kompleks Fe – 4-metil kurkumin mempunyai muatan O<sub>8</sub> dan O<sub>9</sub> yang sangat positif. Kondisi seperti ini sangat tidak menguntungkan karena di lain pihak muatan Fe juga sangat positif. Ketidakstabilan ini mendorong terjadinya pemecahan ikatan secara homolitik sehingga menghasilkan radikal.



Gambar 9. Perbandingan muatan atom Fe dalam kompleks (a) dan perbandingan muatan atom O<sub>8</sub> dan O<sub>9</sub> dari ketiga ligan dalam kompleks

Dari keterangan di atas dapat dijelaskan bahwa kemampuan daya reduksi Ferri menjadi Ferro oleh alkil kurkumin dengan urutan 4-metil kurkumin > 4-isopropil kurkumin > kurkumin.

## KESIMPULAN

Simulasi DM pada struktur molekul kurkumin, 4-metil kurkumin dan 4-isopropil kurkumin menghasilkan *trajectory* perubahan konformasi molekul yang ditinjau dari perubahan energi molekul.

Ketiga molekul yang diteliti cenderung berada dalam bentuk enol daripada bentuk ketonya. Perbandingan reaktivitas relatif dari struktur yang diteliti ditinjau dari perubahan geometri molekul sisi aktif

(gugus  $\beta$ -diketon) menunjukkan bahwa 4- isopropil kurkumin lebih reaktif untuk pembentukan kompleks oktahedron dengan ion Ferri daripada 4-metil kurkumin dan kurkumin. Pada proses pelepasan ion Ferro dari kompleks Fe-alkil kurkumin, kemampuan 4-metil kurkumin lebih besar daripada 4-isopropil kurkumin, dan kurkumin.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Anonim, 1996, *HyperChem Release 5.0 for Windows: Reference Manual*, Hypercube Inc., Kanada
- Van Gunsteren, W.F., 1989, Computer Simulation by Molecular Dynamic as a Tool For Modelling of Molecular System, *Molecular Simulation*, 3, 187
- Van Gunsteren, W.F., Berendsen, H.J.C.1990, Computer Simulation of Molecular Dynamics : Methodology, Application and Perspective in Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 92, 993
- Wuryantoko T. dan Supardjan AM., 1997, Daya Reduksi Kurkumin dan Turunannya (4-Alkil-Kurkumin) Terhadap Ion Ferri yang Diuji dengan Metode ortho-Fenantrolin Kompleks, *MFI*, hal. 171 – 178