

# Kurkumin dan Beberapa Turunan Kurkumin Tersubstitusi pada C-4 : Suatu Kajian Teoritis Berdasarkan Pendekatan Kimia Komputasi

## *The Keto-Enol Tautomerism of Curcumin and Some 4-substituted Curcumin Derivatives : A Theoretical Study Based on Computational Chemistry Approach*

**Enade Perdana Istyastono\***, **Supardjan A.M.\*\***, dan **Harno Dwi Pranowo\*\*\***

\* Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma

\*\* Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

\*\*\* Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada

---

### Abstrak

Entalpi pembentukan ( $\Delta H_f$ ) tautomer enol maupun diketo dari kurkumin dan beberapa turunan kurkumin tersubstitusi pada C-4 telah diteliti menggunakan perhitungan kimia kuantum semiempirik AM1. Perhitungan pada kurkumin, 4-metilkurkumin, 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-isopropilkurkumin, 4-*n*-butilkurkumin, dan 4-benzilkurkumin menunjukkan bahwa semakin besar halangan sterik yang ditimbulkan oleh substituen kurkumin pada C-4, semakin stabil senyawa-senyawa tersebut dalam bentuk tautomer diketo daripada tautomer enolnya. Perhitungan pada 4-fenilkurkumin, 4-(*o*-metoksifenil)kurkumin, dan 4-(*p*-metoksifenil)kurkumin ditemukan bahwa halangan sterik juga berpengaruh terhadap stabilitas pada seri senyawa tersebut namun ketiga senyawa ini cenderung ditemukan lebih stabil dalam bentuk tautomer enolnya. Stabilitas tautomer enol dari turunan 4-fenilkurkumin diduga terkait erat dengan efek konjugasi gugus aromatik dengan residu enol dari struktur inti.

**Kata kunci :** Kurkumin tersubstitusi pada C-4, tautomeri keto-enol, perhitungan semiempirik AM1.

### Abstract

*Heat formation ( $\Delta H_f$ ) for the enol and diketo tautomers of curcumin and some 4-substituted curcumin derivatives has been studied using semiempirical AM1 quantum-chemical calculations. The calculations on curcumin, 4-methylcurcumin, 4-ethylcurcumin, 4-n-propylcurcumin, 4-isopropyl-curcumin, 4-n-butylcurcumin, and 4-benzylcurcumin showed that the more steric hindrance resulted from the substituents, the more stable they were in the form of diketo tautomers than enol tautomers. Whereas, calculations on 4-phenyl-curcumin, 4-(*o*-methoxyphenyl)-curcumin, and 4-(*p*-methoxyphenyl)*

*curcumin showed that though steric hindrance influenced the keto-enol tautomerism, they were found more stable in the form of enol tautomers. This phenomenon was estimated to be related with conjugation effect of the aromatic groups with the enol moiety of the main bone structure.*

**Keywords :** 4-Substituted curcumin, the keto-enol tautomerism, AM1 semiempirical calculations.

## Pendahuluan

Studi mengenai fenomena tautomeri memiliki arti penting dalam perkembangan disiplin ilmu kimia (Civcir, 2000). Dalam bidang kimia medisinal, studi mengenai fenomena tautomeri menjadi sangat penting mengingat ikatan obat dengan enzim maupun dengan reseptor memiliki sifat spesifik yang unik (Gringauz, 1997)

yang sering digambarkan dengan teori “kunci dan gembok” (*lock and key theory*) (Sardjoko, 1993).

Kurkumin, senyawa yang terdapat pada rhizoma tanaman *Curcuma sp.*, (Tonnesen, 1989; Masuda dkk., 1992; Masuda dkk., 1993) memiliki residu  $\beta$ -diketo pada rantai karbonnya. Hal tersebut memungkinkan kurkumin memiliki fenomena tautomeri keto-enol (Supardjan, 1999). Pada beberapa penelitian terdahulu, dilaporkan bahwa kurkumin cenderung ditemukan pada bentuk tautomer enol (Roughley and Whiting, 1973). Namun pada kurkumin tersubstitusi alkil pada C-4 dilaporkan terjadi penurunan stabilitas tautomer enolnya. Dilaporkan pula bahwa rasio tautomer keto : tautomer enol 4-*n*-butilkurkumin dan 4-benzilkurkumin dalam etanol adalah 1:1, bahkan 90% 4-isopropilkurkumin ditemukan dalam bentuk tautomer keto (Pedersen dkk., 1985).

Kurkumin dan beberapa turunan kurkumin tersubstitusi pada C-4 telah disintesis, dan dilaporkan aktivitas anti-inflamasi serta beberapa mekanisme molekuler aksi anti-inflamasinya (antioksidan dan anti siklooksigenase). Dilaporkan juga bahwa senyawa-senyawa tersebut berdasarkan analisis <sup>1</sup>H-NMR (pelarut CDCl<sub>3</sub>), berada pada bentuk tautomer enolnya, kecuali 4-

isopropilkurkumin yang ditemukan pada bentuk tautomer keto. Fenomena ini yang diduga dapat menjelaskan pengaruh substitusi C-4 kurkumin dengan aktivitas antioksidan kurkumin dan turunannya tersebut (Supardjan, 1999).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji fenomena tautomeri keto-enol kurkumin dan beberapa turunan kurkumin tersubstitusi pada C-4 yaitu 4-metilkurkumin, 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-isopropilkurkumin, 4-*n*-butilkurkumin, 4-benzilkurkumin, 4-fenilkurkumin, 4-(*o*-metoksifenil)-kurkumin, dan 4-(*p*-metoksifenil) kurkumin.

Kajian tersebut diarahkan guna mengetahui tautomer yang lebih stabil di antara tautomer keto dan enol dari senyawa-senyawa tersebut. Kajian ini didasarkan pada entalpi pembentukan ( $\Delta H_f$ ) dari kurkumin, 4-metilkurkumin, 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-isopropilkurkumin, 4-*n*-butilkurkumin, 4-benzilkurkumin, 4-fenilkurkumin, 4-(*o*-metoksifenil) kurkumin, dan 4-(*p*-metoksifenil) kurkumin baik dalam bentuk tautomer keto maupun enolnya yang didapat dari perhitungan kimia kuantum semiempirik AM1 pada fase gas tanpa interaksi pelarut.

## Metodologi

### Bahan

Data struktural dari kurkumin, 4-metilkurkumin, 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-isopropilkurkumin, 4-*n*-butilkurkumin, 4-benzil kurkumin, 4-fenilkurkumin, dan 4-(*p*-metoksifenil) kurkumin didapat dari literatur (Supardjan, 1999), sedangkan untuk 4-(*o*-metoksifenil) kurkumin, di dapat dari analogi 4-(*p*-metoksifenil) kurkumin.

### Alat

Alat yang digunakan adalah perangkat keras berupa *Personal Computer* dengan spesifikasi Pentium IV-1.50 GHz dengan RAM 256 MB, sedangkan perangkat lunak yang digunakan adalah *Hyperchem 6.01 for Windows*.

### Prosedur Penelitian

Dibentuk struktur tiga dimensi dari kurkumin, 4-metilkurkumin, 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-isopropilkurkumin, 4-*n*-butilkurkumin, 4-benzilkurkumin, 4-fenilkurkumin, 4-(*o*-metoksifenil)kurkumin, dan 4-(*p*-metoksifenil)kurkumin baik dalam bentuk diketo maupun enolnya. Dilakukan *constrain* pada substituenya. Struktur tersebut dioptimasi dengan metode semiempirik AM1 menggunakan algoritma Polak-Ribiere, gradien RMS = 0,01 kkal/(Å.mol), pada level teori *Restricted Hartree-Fock* (RHF). Dicatat  $\Delta H_f$  masing-masing struktur teroptimasi dan kemudian dihitung selisih antara  $\Delta H_f$  bentuk enol dengan  $\Delta H_f$  bentuk diketo masing-masing senyawa ( $\delta\Delta H_f$ ).

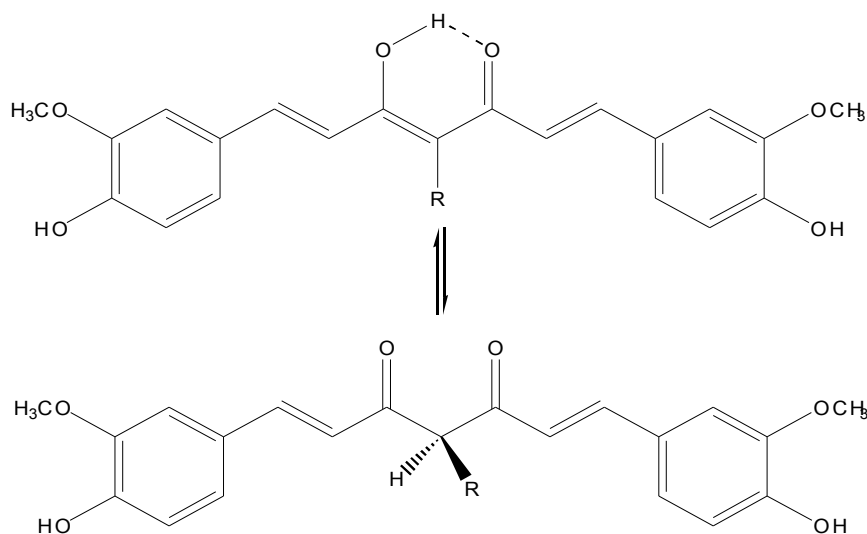
### Hasil Dan Pembahasan

Struktur dua dimensi kurkumin disajikan pada gambar 1, sedangkan jenis substituen, dan entalpi pembentukan ( $\Delta H_f$ ) serta selisih antara  $\Delta H_f$  bentuk enol dengan  $\Delta H_f$  bentuk diketo ( $\delta\Delta H_f$ ) dari kurkumin dan turunannya disajikan pada tabel I.

Selisih antara  $\Delta H_f$  bentuk enol dengan  $\Delta H_f$  bentuk diketo ( $\delta\Delta H_f$ ) hasil perhitungan pada penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin, 4-metilkurkumin dan turunan 4-fenilkurkumin (dalam hal ini 4-fenilkurkumin, 4-(*o*-metoksi-fenil)kurkumin, dan 4-(*p*-metoksifenil)kurkumin)) lebih stabil dalam bentuk tautomer enol, sedangkan 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-isopropil-kurkumin, 4-*n*-butilkurkumin, dan 4-benzilkurkumin lebih stabil berada dalam bentuk tautomer diketo.

Kurkumin cenderung berada dalam bentuk tautomer enol akibat kecenderungannya untuk mempertahankan ikatan hidrogen intramolekuler antara proton enolik dengan atom O pada gugus keton, telah banyak diungkap dalam

beberapa penelitian terdahulu (Roughley and Whiting, 1973; Chignell dkk., 1994 c.f. Sudiby, 2000; Supardjan, 1999). Hal ini semakin diperkuat oleh hasil penelitian yang dilaporkan dalam artikel ini yang menunjukkan bahwa  $\Delta H_f$  tautomer enol kurkumin lebih rendah dibandingkan  $\Delta H_f$  tautomer keto kurkumin. Stabilitas tautomer enol dari kurkumin semakin jelas dengan melihat  $\delta\Delta H_f$  kurkumin yang bernilai negatif, yang berarti kurkumin lebih stabil sebagai tautomer enol dibandingkan sebagai tautomer keto (tabel I). 4-Metilkurkumin juga cenderung berada dalam bentuk enol (Supardjan, 1999). Hal ini terlihat dari spektrum  $^1\text{H-NMR}$  hasil eksperimen Supardjan (1999) yang tidak menunjukkan adanya 1 atom H metilen aktif pada daerah yang diharapkan,  $\delta$  3-4 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ), tetapi sebagai gantinya ditemukan 1 atom H pada  $\delta$  13,75 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) yang menunjukkan proton pada -OH enolik. Hasil penelitian yang dilaporkan dalam artikel ini memperkuat laporan Supardjan (1999) tersebut. Dalam laporan ini ditunjukkan bahwa  $\Delta H_f$  tautomer enol 4-metilkurkumin lebih rendah dibandingkan  $\Delta H_f$  tautomer keto 4-metilkurkumin. Hal ini semakin jelas dengan melihat  $\delta\Delta H_f$  kurkumin yang bernilai negatif, yang menunjukkan bahwa 4-metilkurkumin, seperti halnya kurkumin, lebih stabil dalam bentuk tautomer enol dibandingkan dalam bentuk tautomer keto. 4-Isopropilkurkumin dilaporkan cenderung berada sebagai tautomer keto dibanding sebagai tautomer enolnya (Pedersen dkk., 1985; Supardjan, 1999). Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  4-isopropilkurkumin hasil eksperimen Supardjan (1999) menunjukkan adanya 1 atom H metilen aktif pada  $\delta$  3,85 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ), namun tidak pada  $\delta$  13-15 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) yang menunjukkan proton pada -OH enolik. Hasil ini sesuai dengan hasil perhitungan yang dilakukan pada penelitian ini yang menunjukkan bahwa  $\delta\Delta H_f$  4-isopropilkurkumin memiliki nilai positif, yaitu 2,123, yang relatif besar dibandingkan  $\delta\Delta H_f$  senyawa yang lain (tabel



1). Hasil tersebut menunjukkan bahwa 4-isopropilkurkumin lebih stabil sebagai tautomer keto dibanding tautomer enolnya.

Lain halnya dengan 4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-*n*-butil-kurkumin dan 4-benzilkurkumin. Senyawa - senyawa tersebut dilaporkan ditemukan sebagai tautomer enol dari analisis spektrum <sup>1</sup>H-NMR masing-masing senyawa dalam pelarut CDCl<sub>3</sub> (Supardjan, 1999), namun pada penelitian ini ditemukan cenderung lebih stabil sebagai tautomer keto. Pada perhitungan kimia kuantum semiempirik AM1 dalam penelitian ini didapati  $\delta\Delta H_f$  4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-*n*-butilkurkumin dan 4-benzilkurkumin bernilai positif, yang berarti cenderung lebih

stabil sebagai tautomer keto. Namun jika diperhatikan dari  $\delta\Delta H_f$  tersebut terlihat bahwa meskipun positif namun selisihnya sangat kecil (tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa 4-etilkurkumin, 4-*n*-propil-kurkumin, 4-*n*-butilkurkumin dan 4-benzilkurkumin memiliki stabilitas yang relatif tidak berbeda pada fase gas tanpa interaksi pelarut. Dengan perubahan lingkungan senyawa, seperti dalam pelarut CDCl<sub>3</sub>, sangat mungkin terjadi pergeseran stabilitas sehingga senyawa-senyawa tersebut ditemukan cenderung lebih stabil sebagai tautomer enol (Supardjan, 1999). Pedersen dkk. (1985) memberikan bukti bahwa 4-*n*-butilkurkumin dan 4-benzilkurkumin dalam etanol ditemukan dalam bentuk tautomer

Tabel I. Substituen,  $\Delta H_f$  Tautomer Enol,  $\Delta H_f$  Tautomer Keto dan  $\delta\Delta H_f$  Kurkumin dan Beberapa Turunan

No. Substituen (R) Senyawa  $\Delta H_f$  (kkal/mol)  $\delta\Delta H_f$

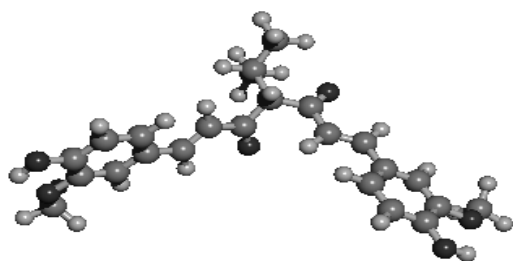
No.	Substituen (R)	Senyawa	$\Delta H_f$ (kkal/mol)	$\delta\Delta H_f$ (kkal/mol)
1.	H	Kurkumin	-154,442	-153,625
2.	Metil	4-metilkurkumin	-157,722	-157,267
3.	Etil	4-etilkurkumin	-162,957	-163,349
4.	<i>n</i> -Propil	4- <i>n</i> -propilkurkumin	-169,848	-170,167
5.	Isopropil	4-isopropilkurkumin	-163,966	-166,089
6.	<i>n</i> -Butil	4- <i>n</i> -butilkurkumin	-176,730	-177,016
7.	Benzil	4-benzilkurkumin	-129,737	-129,806
8.	Fenil	4-fenilkurkumin	-123,868	-121,745
9.	<i>o</i> -Metoksifenil	4-( <i>o</i> -metoksifenil)kurkumin	-159,764	-159,437
10.	<i>p</i> -Metoksifenil	4-( <i>p</i> -metoksifenil)kurkumin	-161,873	-159,963

keto dan juga dalam bentuk tautomer enol dengan perbandingan tautomer keto : tautomer enol = 1:1. Hal tersebut semakin memperkuat kesimpulan bahwa karena  $\delta\Delta H_f$

4-etilkurkumin, 4-*n*-propilkurkumin, 4-*n*-butil kurkumin dan 4-benzilkurkumin meskipun bernilai positif namun relatif kecil, maka relatif mudah pula terjadi pergeseran stabilitas sebagai akibat dari perubahan lingkungan.

Dari hasil-hasil yang diungkap di atas didapati suatu fenomena bahwa semakin meruah substituen pada C-4 dari kurkumin, semakin stabil tautomer keto senyawa tersebut dibandingkan dengan tautomer enolnya. Hal ini menunjukkan bahwa halangan sterik memegang peranan penting dalam tautomeri keto-enol turunan kurkumin tersubstitusi metilen aktif (gambar 2).

Sifat lain selain efek sterik yang turut memegang peranan penting dalam tautomeri keto-enol turunan kurkumin



lebih stabil sebagai tautomer enol. Hal ini terlihat dari  $\delta\Delta H_f$  yang bernilai negatif. Bahkan  $\delta\Delta H_f$  senyawa ini memiliki nilai yang paling negatif (tabel 1), sehingga timbul dugaan bahwa selain efek sterik, efek konjugasi merupakan efek lain yang memegang peranan penting dalam tautomeri keto-enol kurkumin dan turunan kurkumin yang diteliti dalam penelitian ini

Penambahan substituen metoksi pada posisi *para*, dalam hal ini senyawa 4-(*p*-metoksifenil)kurkumin, juga masih

ditemukan sebagai tautomer enol dalam spektrum  $^1\text{H-NMR}$  (pelarut  $\text{CDCl}_3$ ) hasil eksperimen Supardjan (1999). Penambahan substituen metoksi diharapkan dapat meningkatkan halangan sterik dari substituen, namun dengan penambahan substituen metoksi tersebut tidak ditemukan 4-(*p*-metoksifenil)kurkumin sebagai tautomer keto (Supardjan, 1999). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian menggunakan perhitungan kimia kuantum metode semiempirik AM1 pada tautomer keto maupun enol 4-(*p*-metoksi-fenil)kurkumin, dan juga analognya, 4-(*o*-metoksifenil)kurkumin. Terlihat bahwa  $\delta\Delta H_f$  senyawa-senyawa tersebut bernilai negatif, namun terlihat pula bahwa  $\delta\Delta H_f$  tersebut semakin positif dengan adanya penambahan substituen tersebut. Hal tersebut juga semakin memperkuat dugaan bahwa efek sterik memegang peran penting dalam tautomeri keto-enol turunan kurkumin tersubstitusi metilen aktif, namun dalam hal turunan 4-fenilkurkumin peran efek

konjugasi lebih dominan, sehingga senyawa turunan 4-fenilkurkumin yang diteliti dalam penelitian ini ditemukan lebih stabil dalam bentuk enol.

Penelitian mengenai tautomeri keto-enol kurkumin dan beberapa turunan kurkumin tersubstitusi C-4-nya dengan menggunakan parameter entalpi pembentukan ( $\Delta H_f$ ) yang dihitung menggunakan perhitungan kimia kuantum semiempirik AM1 menunjukkan bahwa substitusi pada C-4 dari kurkumin

mempengaruhi kesetimbangan tautomeri keto-enolnya. Kesetimbangan tersebut cenderung bergeser ke arah tautomer keto seiring dengan penambahan halangan sterik

berupa metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, dan benzil mempengaruhi kesetimbangan tautomeri keto-enol dengan menggeser kesetimbangan ke arah tautomer

ar tiga dimensi tautomer keto dari 4-isopropilkurkumin  
timasi.

oleh substituen pada C-4 dari kurkumin. Selain halangan sterik, pada perhitungan tersebut terlihat bahwa efek konjugasi dengan substituen, dalam hal ini fenil dan metoksifenil sebagai substituen, juga berpengaruh pada kesetimbangan keto-enol. Konjugasi tersebut mempengaruhi kesetimbangan keto-enol dengan mempertahankan kecenderungan tautomeri untuk tetap stabil sebagai tautomer enol, seperti halnya dengan kurkumin.

### Kesimpulan

Hasil penelitian mengenai tautomeri keto-enol kurkumin dan turunan kurkumin tersubstitusi C-4 menggunakan metode kimia komputasi untuk menghitung  $\Delta H_f$  dengan perhitungan kimia kuantum semiempirik AM1 pada fase gas dan tanpa interaksi pelarut didapati bahwa substituen

keto sebagai akibat dari halangan sterik yang ditimbulkan. Dari data  $\Delta H_f$  kurkumin dengan substituen pada C-4 berupa fenil, *o*-metoksifenil, dan *p*-metoksifenil didapati fenomena bahwa meskipun halangan sterik berperan penting menggeser kesetimbangan ke arah tautomer keto, senyawa-senyawa tersebut cenderung lebih stabil sebagai tautomer enolnya. Hal ini diduga terkait erat dari efek konjugasi enol dengan cincin aromatis pada 4-fenilkurkumin, 4-(*o*-metoksifenil) kurkumin dan 4-(*p*-metoksifenil) kurkumin.

### Ucapan Terima Kasih

Diucapkan terima kasih pada Lembaga Penelitian Universitas Sanata Dharma yang telah membiayai penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- Chignell, C.F., Bilski, P., Reszka, K.J., Motten, A.G., Sik, R.H. and Dahl, T.A., 1994, Spectral and Photochemical Properties of Curcumin, *Photochem. Photobiol.*, **59** (3), 295-302.
- Civcir, P.U., 2000, A Theoretical Study of Tautomerism of Cytosine, Thymine, Uracil, and Their 1-Methyl Analogues in the Gas and Aqueous Phases Using AM1 and PM3, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **532**, 157-169.
- Gringauz, A., 1997, *Introduction to Medicinal Chemistry. How Drugs Act and Why*, John Wiley and Sons Inc., New York.
- Masuda, T., Isobe, J., Jitoe, A., and Nakatani, N., 1992, Anti-oxidative Curcuminoid from Rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza*, *Phytochemistry*, **31** (10), 3645-3647.
- Masuda, T., Jitoe, A., Isobe, J., Nakatani, N., and Yonemori, S., 1993, Anti-oxidative and Anti-inflammatory Curcumin-related Phenolic from Rhizomes of *Curcuma domestica*, *Phytochemistry*, **32** (6), 1557-1560.
- Pedersen, U., Rasmusen, P.B., and Lawesson, S.D., 1985, Synthesis of Naturally Occuring Curcuminoids and Related Compounds, *Liebigs. Ann. Chem.*, **8**, 1557-1563.
- Roughley, P.J. and Whiting, D.A., 1973, Experiments in the Biosynthesis of Curcumin, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2379-2387.
- Sardjoko, 1993, *Rancangan Obat*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Sudiby, M., 2000, *Inhibition of Glutathione S-transferase by Curcumin and Its Derivatives, Molecular Mechanisms and Qualitative Structure-activity Relationships*, Dissertation, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia.
- Supardjan, A. M., 1999, *Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Some 4-substitued Curcumin Derivatives*, Dissertation, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- Tonnesen, H.H., 1989, Studies on Curcumin and Curcuminoids. XV. Catalytic Effect of Demethoxy and Bisdemethoxy Curcumin on the Peroxydation of Linoleic Acid by 15-Lipoxygenase, *Int. J. Pharm.*, **51**, 179-181.