

Studi komputasi terhadap struktur, sifat antioksidan, toksisitas dan skor obat dari scopoletin dan turunannya

Annisa Wulandari*, Afrizal, Emriadi, Imelda, Mai Efdi

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas

e-mail: *dwary@gmail.com

Diterima: 3 April 2020/ Disetujui: 28 Mei 2020/ Dipublikasi online: 31 Mei 2020

DOI: <https://doi.org/10.22437/chp.v5i1.9023>

ABSTRAK

Studi komputasi pada struktur, sifat antioksidan dari scopoletin dan turunannya telah dipelajari melalui analisis DFT/B3LYP/6-31G dalam fase gas. Analisis toksisitas dengan OSIRIS Property Explorer online telah menunjukkan bahwa scopoletin dan turunannya tidak bersifat mutagenik, tidak menyebabkan tumor dan iritasi, akan tetapi beberapa diantaranya memiliki resiko tinggi terhadap sistem reproduksi. Scopoletin dan turunannya memiliki skor obat berkisar antara 0,270 - 0,503 yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki kemiripan obat yang sebanding dengan obat yang ada. Sifat antioksidan scopoletin dan turunannya dapat dijelaskan dengan baik oleh mekanisme transfer atom hidrogen (TAH) dengan nilai BDE berkisar antara 69,986 - 90,510 Kkal/mol dalam fase gas. Nilai BDE sangat dipengaruhi oleh sifat substituen dan ditemukan bahwa substituen pendorong elektron menurunkan nilai BDE. Nilai BDE menurun dengan urutan dari senyawa 9>6>7>8> scopoletin >1>10>3>5>4>2 dalam fase gas, sehingga urutan kemampuan mendonasikan atom hidrogen adalah 2>4>5>3>10>1> scopoletin >8>7>6 >9. Nilai Δ BDE dari scopoletin dan turunannya pada fase gas berkisar dari -16,064 hingga 4,460 Kkal/mol. Nilai BDE fase gas yang dihitung secara signifikan lebih rendah daripada nilai SET-PT dan PA pada fase gas. Hasil ini lebih lanjut menunjukkan bahwa TAH secara termodinamika lebih disukai daripada SET-PT, PA dan ETE dalam fase gas.

Kata kunci: antioksidan, kimia komputasi, scopoletin, skor obat, toksisitas

ABSTRACT

Computational studies on the structure, antioxidant properties of scopoletin and its derivatives have been studied through DFT/B3LYP/6-31G analysis in the gas phase. Toxicity analysis with OSIRIS Property Explorer online has shown scopoletin and its derivatives are not mutagenic, does not cause tumors and irritation, but some have high risk to reproductive system. Scopoletin and its derivatives have drug scores ranging from 0.270 to 0.503 which indicate that these compounds have similar drug properties to those of existing drugs. The antioxidant properties of scopoletin and its derivatives can be well explained by the mechanism of hydrogen atom transfer (HAT) with BDE values ranging from 69.986 - 90.510 Kcal / mol in the gas phase. The value of BDE is strongly influenced by the nature of the substituents and it was found that the electron-driving substituents decrease the value of BDE. BDE values decrease with the order of compound 9>6>7>8> scopoletin >1>10>3>5>4>2 in the gas phase, so the sequence of the ability to donate hydrogen atoms is 2>4>5>3>10>1> scopoletin >8>7>6>9. The Δ BDE value of the scopoletin and its derivatives in the gas phase ranges from -16,064 to 4,460 Kcal / mol. The gas phase BDE values calculated were significantly lower than the SET-PT and PA values in the gas phase. These results

further indicate that HAT is thermodynamically preferred over SET-PT, PA and ETE in the gas phase.

Keywords: antioxidant, computational chemistry, drug score, scopoletin, toxicity

PENDAHULUAN

Stres oksidatif yang diinduksi oleh generasi reactive oxygen species (ROS) merupakan penyebab utama sejumlah gangguan kronis manusia, seperti kanker, diabetes, Alzheimer, neu-rodegenerative, kardiovaskular, paru-paru, hati, ginjal, radang usus (Aline *et al.*, 2014). Untuk menetralkan ROS ini, tubuh kita memiliki mekanisme pertahanan normal yang disediakan oleh metabolit sekunder yang disebut antioksidan. Senyawa antioksidan mampu melawan efek berbahaya yang disebabkan oleh ROS dan karenanya dapat mencegah penyakit kronis yang terkait dengan stres oksidatif. Aktivitas antioksidan termasuk menangkap dan menetralkan terhadap spesies radikal bebas, penghambatan produksi spesies reaktif, regulasi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase dan glutathione peroxidase, penangkal penipisan glutathione, dan pencegahan kerusakan lipid, protein, dan asam nukleat (Finley *et al.*, 2011).

Antioksidan tersebar luas di berbagai bagian tanaman seperti buah-buahan, daun, bunga, dan lainnya (Li *et al.* 2017 and Friedman *et al.* 2017). Penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa fenolik, baik alami maupun sintesis, adalah antioksidan yang menjanjikan (Alrawaiq *et al.* 2014). Senyawa fenolik mengandung gugus hidroksil yang membuatnya mampu menangkap radikal bebas dan mekanisme utama untuk reaksi penangkapan radikal telah ditemukan adalah transfer atom hidrogen (TAH) (Wang *et al.* 2018). Scopoletin adalah salah satu senyawa fenolik kumarin yang diisolasi dari banyak tanaman, yang dikenal sebagai senyawa penting dari kelompok phytoalexin. Aktivitas antioksidan dari scopoletin menggunakan uji antioksidan *in vitro* penangkapan radikal bebas menunjukkan penghambatan dengan $IC_{50} = 18,5 \mu M$ (Ponnam *et al.* 2014). Nilai ini menunjukkan bahwa scopoletin memiliki kecenderungan untuk menghilangkan stres oksidatif, namun belum terlalu kuat apabila dibandingkan dengan senyawa antioksidan yang sudah bersifat komersil, seperti asam askorbat yang terdapat dalam vitamin C. Pada penelitian ini perlu dipelajari pengaruh struktur dengan sifat antioksidan dari scopoletin dan sederet turunannya secara teoritis menggunakan metode perhitungan *Density Functional Theory* (DFT), dan sekaligus juga dipelajari sifat toksisitas dan skor obatnya menggunakan aplikasi OSIRIS *Property Explorer online*.

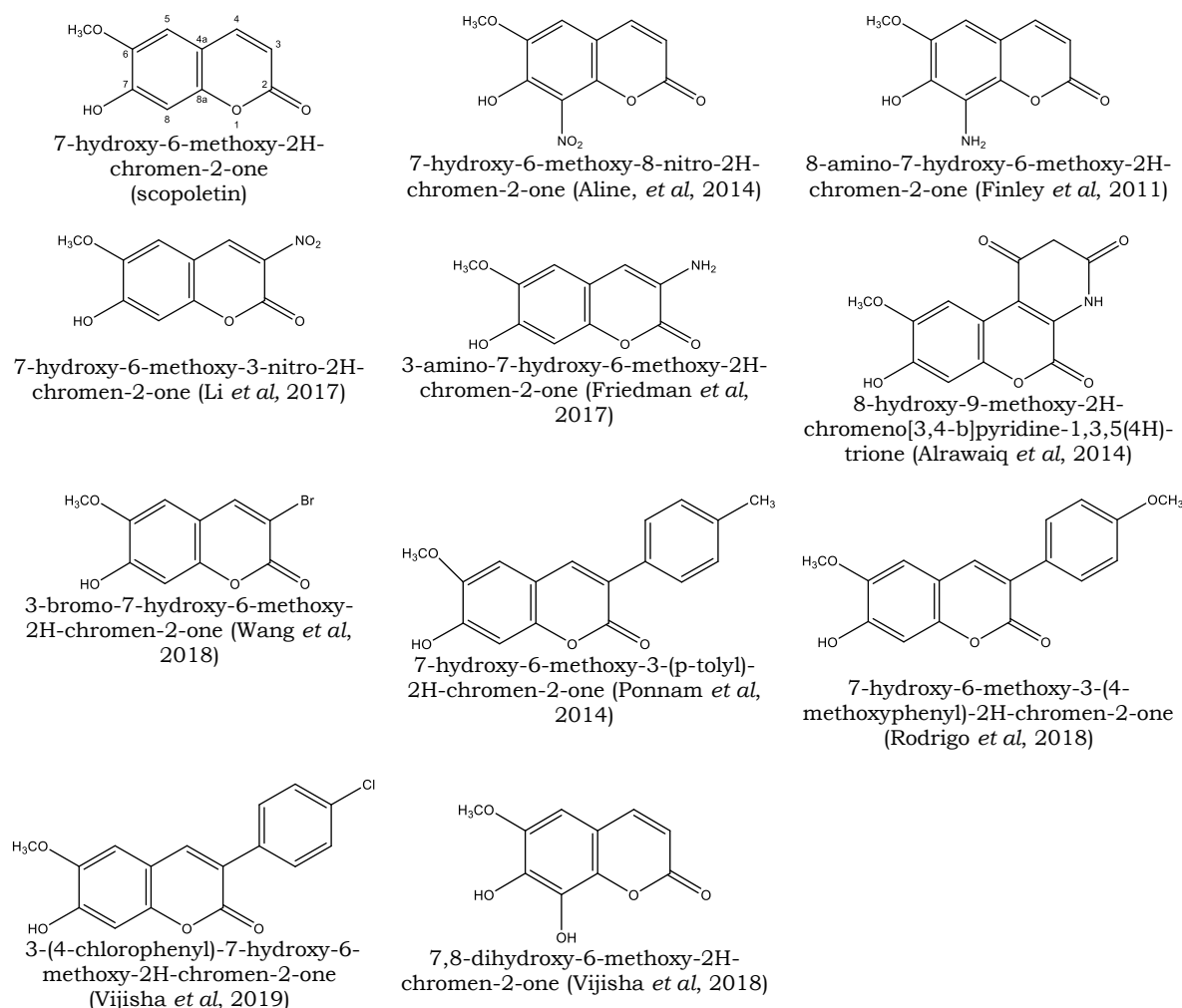
METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah molekul scopoletin dan turunannya. Peralatan yang digunakan adalah Perangkat keras berupa komputer dengan *processor Intel® Atom™ CPU N2800 1.86 GHz, internal memory 8.00 GB*, perangkat lunak kimia komputasi: program *Gaussian 16W*.

Optimasi molekul scopoletin dan turunannya

Optimasi molekul dilakukan menurut prosedur oleh Rodrigo *et al* (2018) dengan sedikit modifikasi (Rodrigo *et al.*, 2018). Model struktur tiga dimensi (3D) dari senyawa scopoletin dan turunannya dibuat menggunakan paket program *Gaussian 16W*. Selanjutnya terhadap struktur senyawa scopoletin dan turunannya (Gambar 1) dilakukan optimasi geometri molekul dengan meminimalisasi energi molekul untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan metode DFT dengan basis 6-31G.



Gambar 1. Struktur senyawa scopoletin dan turunannya

Analisis aktivitas antioksidan scopoletin dan turunannya

Aktivitas antioksidan scopoletin dan turunannya ditentukan menurut prosedur oleh Vijisha *et al.*, 2018 dan Vijisha *et al.*, 2019 dengan variabel bebas berupa nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE. Pemutusan rantai radikal dapat dihambat melalui 3 mekanisme utama: *Hydrogen Atom Transfer* (HAT), *Single Electron Transfer followed by Proton Transfer* (SET-PT), dan *Sequential proton loss electron transfer* (SPLET).

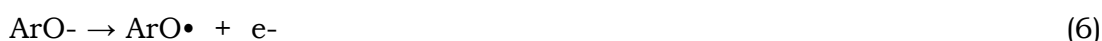
Mekanisme *Hydrogen Atom Transfer* (HAT). Parameter yang dipengaruhi oleh mekanisme ini yaitu BDE (Bond Dissociation Energy), dimana semakin rendah nilai BDE maka semakin mudah terputus rantai O-H fenolik. Lemahnya energi disosiasi ikatan O-H akan mempercepat reaksi dengan radikal bebas (Pers. 1).



Mekanisme *Single Electron Transfer followed by Proton Transfer* (SET-PT). Langkah pertama kation radikal terbentuk, langkah kedua deprotonasi dari $\text{ArOH}^{+\cdot}$ diikuti dengan protonasi $\text{ROO} \cdot$ (Pers. 2-4). Parameter yang berpengaruh yaitu *potential ionisation* (PI) dan *Proton Disosiation Enthalpy* (PDE).



***Sequential proton loss electron transfer* (SPLET).** Baru-baru ini mekanisme lain telah ditemukan, langkah ini berurutan proton menstansfer kehilangan elektron (SPLET) berlangsung dua langkah. Pertama sesuai dengan mekanisme afinitas proton (Pers. 5) dari fenoksida yang teranion. Pada langkah kedua terjadi transfer elektron dari anion fenoksida terhadap $\text{ROO} \cdot$ dan terbentuk radikal fenoksi (Pers. 6). Parameter terkait yaitu *proton affinity* (PA) dan *electron transfer enthalphy* (ETE).



Entalpi total dari variabel X, $H(X)$ pada temperatur T biasanya diperkirakan dengan menggunakan pers. 7. Dari perhitungan entalpi total maka dapat dihitung nilai BDE, SET-PT, PA, dan ETE menggunakan Pers. 8-11.

$$H(X) = E_0 + \text{ZPE} + \Delta H_{\text{trans}} + \Delta H_{\text{rot}} + \Delta H_{\text{vib}} + RT \quad (7)$$

$$\text{BDE} = H(\text{ArO} \cdot) + H(\text{H} \cdot) - H(\text{ArOH}) \quad (8)$$

$$\text{SET-PT} = \text{H}(\text{ArO}\bullet) + \text{H}(\text{e}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (9)$$

$$\text{PA} = \text{H}(\text{ArO}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (10)$$

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}\bullet) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArO}^-) \quad (11)$$

Sifat toksisitas dan skor obat dari scopoletin dan turunannya

Sifat toksisitas senyawa scopoletin dan turunannya ditentukan berdasarkan prosedur kerja menurut Vijisha *et al.*, 2019. Risiko toksisitas (mutagenisitas, tumorogenisitas, iritasi dan reproduksi) dan sifat fisiko-kimia seperti log P, kelarutan (log S), berat molekul, keserupaan dengan obat dan skor obat dihitung melalui perangkat lunak online OSIRIS *Property Explorer*. Berikut ini langkah-langkah untuk menggunakan OSIRIS *Property Explorer online*.

Pada OSIRIS *Property Explorer*, skor obat dihitung dengan merangkum skor masing-masing fragmen dalam molekul yang sedang diselidiki dari daftar 5300 fragmen molekuler. Frekuensi kemunculan masing-masing fragmen diputuskan berdasarkan koleksi 3300 obat-obatan dan 15.000 bahan kimia yang tersedia secara komersial yang bukan obat-obatan (Becke, 1993). Skor obat yang positif menunjukkan bahwa molekul sebagian besar memiliki fragmen yang mirip dengan obat yang digunakan. Keserupaan obat, miLog P, log S, berat molekul dan risiko toksisitas bergabung menjadi nilai global, yang disebut skor obat, untuk kandidat obat baru yang potensial. Perhitungan dilakukan menggunakan Pers. 12-13.

$$\text{SO} = \pi \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \text{Si} \right) \pi \text{Ti} \quad (12)$$

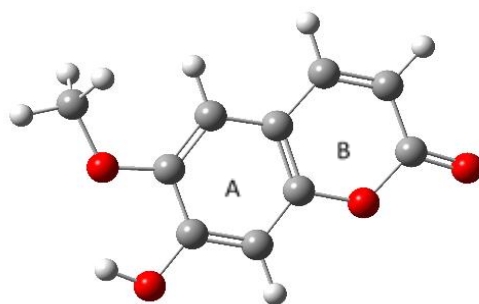
$$\text{Si} = (1 + \text{Sap} + \text{b})^{-1} \quad (13)$$

SO adalah skor obat dan Si adalah kontribusi dari milog P, log S, berat molekul dan keserupaan dengan obat (π) yang diperoleh dari Pers. (12) dan (13), yang merupakan kurva spline. 'a' dan 'b' adalah parameter untuk miLogP, logS, berat molekul dan kemiripan obat dan memiliki nilai (1, -5), (1, 5), (0,012, -6) dan (1, 0), masing-masing. 'Ti' adalah kontribusi dari tipe risiko toksisitas dan memiliki nilai 1.0, 0.8 dan 0.6 masing-masing tanpa risiko, risiko sedang, dan risiko tinggi. Skor obat yang positif menunjukkan bahwa molekul tersebut secara dominan memiliki kelompok farmakorik dan dapat digunakan sebagai obat potensial.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Optimasi Struktur

Struktur dasar dari scopoletin terdiri dari satu cincin aromatis (cincin A), terikat ke cincin heterosiklik yang mengandung satu atom oksigen dan gugus karbonil membentuk cincin lakton (cincin B). Senyawa ini termasuk kelompok fenolik yang mengandung satu gugus $-OH$ pada cincin benzen. Untuk mempelajari kestabilan struktur dari scopoletin dan turunannya, setiap struktur dipotimasi menggunakan *Gaussian 16W* dengan pilihan basis set 6-31G. Struktur scopoletin hasil optimasi dengan energi paling rendah dapat dilihat pada Gambar 2.



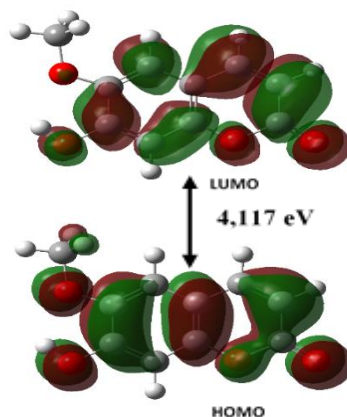
Gambar 2. Struktur scopoletin hasil optimasi dengan metoda DFT

Minimalisasi energi merupakan proses penemuan pengaturan atom-atom dalam ruang, dimana gaya antar atom mendekati nol dan posisi pada energi potensial permukaan merupakan titik diam. Panjang dan sudut ikatan memperkecil gaya di antara atom sehingga didapatkan struktur yang paling stabil (Katritzky *et al.*, 1996 dan Becke, 1993).

Analisis Frontier Molecular Orbital (FMO)

Orbital molekul HOMO dan LUMO dan sifatnya sebagai energi merupakan parameter penting dalam menentukan kestabilan molekul yang perbedaannya menyatakan energi gap dari suatu molekul. Berdasarkan kerapatan elektron, orbital ini juga digunakan untuk memprediksi posisi yang paling reaktif dari sistem konjugasi elektron phi dan juga menjelaskan beberapa jenis reaksi pada sistem konjugasi. Molekul yang berkonjugasi ditandai oleh energi band gap yang kecil. HOMO menunjukkan kemampuan untuk mendonorkan elektron (potensial ionisasi), LUMO sebagai akseptor elektron menunjukkan kemampuan untuk menerima elektron (afinitas elektron). Molekul dengan energi HOMO yang lebih tinggi memiliki kemampuan mendonorkan elektron yang lebih kuat (Vijisha *et al.*, 2018). Selain itu, letak reaksi redoks yang lebih aktif dari molekul

antioksidan dicirikan oleh kerapatan tinggi elektron pada HOMO (Yunsheng Xue *et al.*, 2013, Mendes *et al.*, 2018, dan Wright *et al.*, 2001). Gambar 3 menunjukkan distribusi elektron pada HOMO dan LUMO dari scopoletin yang dipelajari dalam fase gas. Cincin A dan B pada scopoletin memiliki kerapatan elektron yang hampir sama.



Gambar 3. HOMO, LUMO dan energi gap dari scopoletin

Menurut hasil yang disajikan pada Tabel 1, senyawa 4 memberikan energi HOMO tertinggi, diikuti oleh 8, 7, 2, scopoletin, 10, 5, 9, 6, 1 dan 3. Dari data ini dapat diprediksi bahwa senyawa 4 memiliki kemampuan menyumbang elektron yang lebih kuat dibandingkan scopoletin dan turunan scopoletin yang lain. Atom hidrogen dari gugus $-OH$ yang terdapat pada cincin aromatis senyawa 4 akan mudah diserang oleh radikal bebas dan agen reaktif lainnya dalam sistem biologis nyata. Senyawa 4 memiliki energi HOMO yang hampir mendekati asam askorbat.

Tabel 1. Parameter kestabilan molekuler scopoletin dan turunannya

Senyawa	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	Band Gap (eV)	Momen dipol (Debye)
Scopoletin (SP)	-6,007	-1,889	4,117	8,590
1	-6,561	-2,595	3,966	12,137
2	-5,979	-1,943	4,036	3,124
3	-6,779	-3,359	3,419	9,574
4	-5,349	-1,483	3,866	2,662
5	-6,046	-3,209	2,836	3,493
6	-6,127	-2,164	3,964	8,986
7	-5,781	-2,139	3,642	3,599
8	-5,567	-2,093	3,473	2,461
9	-6,083	-2,411	3,672	6,509
10	-6,012	-2,023	3,989	7,945
Asam askorbat ^a	-4,665	-1,593	3,072	4,133

^a kontrol positif

Energi gap menunjukkan kestabilan dari suatu molekul (Petko Alov, 2015). Molekul yang stabil memberikan energi gap yang rendah. Energi gap yang paling rendah ditunjukkan oleh senyawa 5 (2,836 eV), jauh lebih rendah dari scopoletin (4,117 eV). Dari data ini dapat diketahui bahwa senyawa 5 merupakan senyawa turunan yang paling stabil dibandingkan turunan scopoletin lainnya.

Momen dipol sangat penting dalam menggerakkan interaksi molekuler dan besarnya momen dipol dapat berkorelasi terbalik dengan aktivitas antioksidan (Chen *et al.*, 2015), dimana mekanisme transfer atom hidrogen (TAH) secara termodinamik lebih disukai dalam fasa gas atau dalam pelarut non polar. Nilai momen dipol berkorelasi dengan sifat kepolaran suatu senyawa, dimana semakin kecil nilai momen dipol, maka semakin rendah sifat kepolarannya. Senyawa yang memiliki nilai momen dipol yang lebih kecil membutuhkan energi yang lebih rendah untuk melepaskan atom hidrogen dalam fasa gas atau dalam pelarut non polar (Zhou *et al.*, 2019).

Momen dipol dari scopoletin dan turunannya yang diperoleh secara teoritis dari struktur yang dioptimasi dapat dilihat pada Tabel 1. Senyawa yang simetris memiliki momen dipol yang relatif lebih rendah, sehingga lebih efisien sebagai antioksidan. Senyawa 4 dan 8 memiliki momen dipol yang rendah dari scopoletin, yaitu 2,662 Debye dan 2,461 Debye secara berurutan, lebih rendah dari momen dipol asam askorbat (4,133 Debye) sehingga diperkirakan memiliki aktivitas penghambatan radikal bebas yang lebih tinggi dari asam askorbat dan turunan scopoletin lainnya.

Analisis Sifat Antioksidan

Untuk mendapatkan klasifikasi aktivitas penangkapan radikal dari scopoletin dan turunannya, nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE dihitung untuk setiap spesies radikal yang diperoleh setelah penghilangan atom hidrogen dari masing-masing kelompok hidroksil. Nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE dari senyawa scopoletin dan turunannya yang dihitung dalam fase gas dapat dilihat pada Tabel 2.

Nilai BDE dihitung untuk setiap radikal yang diperoleh setelah pemutusan secara homolitik atom hidrogen dari setiap gugus hidroksil. Nilai BDE yang semakin kecil menunjukkan semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk memutuskan ikatan antara atom H dan O pada gugus hidroksil. Aktivitas antioksidan suatu senyawa akan semakin tinggi seiring dengan nilai BDE yang semakin rendah (Vijisha, *et al.* 2019). Selain adanya pembentukan ikatan

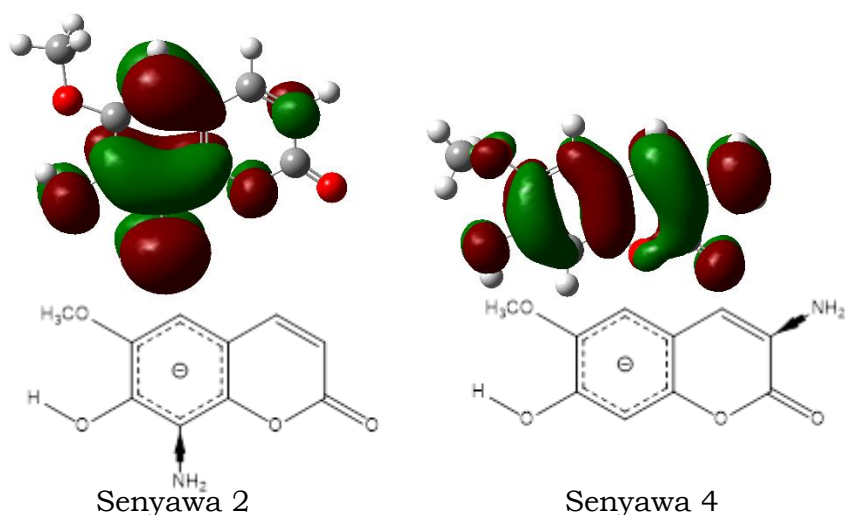
hidrogen intramolekul, nilai BDE sangat dipengaruhi oleh kerapatan elektron akibat adanya gugus penarik elektron dan gugus pendorong elektron yang terikat pada cincin aromatis. Sebagai deskriptor lokal dari reaktivitas, kerapatan elektron dianggap sebagai parameter realistik dari reaktivitas. Semakin tinggi kerapatan elektron dalam senyawa, maka semakin mudah terbentuknya radikal (Sarkar *et al.*, 2011).

Tabel 2. Nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE (Kkal/mol) dari scopoletin dan turunannya (Aline *et al.*, 2014; Finley *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2017; Friedman *et al.*, 2017; Alrawaiq dan Azman, 2014; Wang *et al.*, 2018; Ponnam *et al.*, 2014; Rodrigo *et al.*, 2018; Vijisha *et al.*, 2019)

Senyawa	Nilai Parameter Antioksidan (dalam Kkal/mol)			
	BDE	SET-PT	PA	ETE
Scopoletin (SP)	86,196	402,174	341,464	60,710
1	85,934	401,913	326,071	75,841
2	69,986	385,964	335,998	49,966
3	82,716	398,694	315,950	82,744
4	75,403	391,381	343,219	48,161
5	82,365	398,343	332,281	66,062
6	89,189	405,167	340,192	64,975
7	89,168	405,146	330,273	74,873
8	88,481	404,459	330,704	73,755
9	90,510	406,489	325,719	80,769
10	83,373	399,352	340,775	58,577
Asam askorbat ^a	88.155	404.133	<i>td</i>	<i>td</i>

r = rata-rata, *Kkal* = kilo kalori, *a* Kontrol positif
td = tidak ditentukan

Senyawa 2 dan 4 memberikan nilai BDE yang lebih rendah dibandingkan senyawa yang lain, yaitu 69,986 Kkal/mol dan 75,403 Kkal/mol secara berurutan, bahkan lebih rendah dari fenol yang umumnya dianggap sebagai senyawa nol (Tabel 2). Senyawa 2 dan 4 mengikat gugus pendorong elektron ($-NH_2$) yang terikat pada posisi atom C yang berbeda (Gambar 4). Senyawa 2 mengikat gugus $-NH_2$ pada cincin aromatis, yaitu pada posisi atom C₈, sedangkan senyawa 4 gugus yang sama pada cincin lakton, yaitu pada posisi atom C₃. Substituen pendorong elektron akan mendorong elektron ke dalam cincin melalui induksi. Posisi substituen juga sangat mempengaruhi kerapatan elektron pada cincin aromatis. Pada senyawa 2, kerapatan elektron lebih tinggi pada A sehingga pembentukan radikal akan lebih mudah dan stabil. Pada cincin B, radikal yang terbentuk kurang stabil karena kerapatan elektron lebih rendah karena substituen tidak terikat langsung dengan cincin aromatis.



Gambar 4. Pengaruh posisi gugus pendorong elektron ($-\text{NH}_2$) terhadap kerapatan elektron pada HOMO

Nilai BDE dari senyawa 6,7,8 dan 9 lebih tinggi daripada fenol (86,0 Kkal/mol), pemutusan atom H dari hidroksil pada posisi C-7 menyiratkan terjadinya penurunan kerapatan elektron pada cincin utama kumarin akibat adanya perpanjangan resonansi oleh gugus fenil yang terikat pada posisi C-3. Oleh karena itu, transfer atom hidrogen lebih sulit terjadi dibandingkan dengan fenol. Senyawa 1 memiliki nilai BDE yang sama dengan fenol. Sedangkan senyawa 2, 3, 4, 5 dan 10 memiliki nilai BDE yang lebih rendah. Oleh sebab itu, nilai BDE menurun dengan urutan $9 > 6 > 7 > 8 > \text{scopoletin} > 1 > 10 > 3 > 5 > 4 > 2$ dalam fase gas, sehingga urutan kemampuan mendonasikan atom hidrogen adalah $2 > 4 > 5 > 3 > 10 > 1 > \text{scopoletin} > 8 > 7 > 6 > 9$.

Mekanisme Antioksidan

Menurut Wright *et al.*, 2001, mekanisme yang mendominasi aktivitas antioksidan dari senyawa fenolik tertentu dapat dilihat dari nilai relatif bond dissociation enthalpy (BDE) dibandingkan dengan fenol (ΔBDE). Mereka percaya bahwa Mekanisme hydrogen atom transfer (HAT) mendominasi ketika nilai ΔBDE sekitar -10 Kkal/mol (Vijisha *et al.*, 2018). Menurut hasil pada Tabel 3, nilai ΔBDE dari scopoletin dan turunannya pada fase gas berkisar dari -16,064 hingga 4,460 Kkal/mol. Senyawa 4 memiliki nilai ΔBDE yang mendekati -10 Kkal/mol sehingga paling memungkinkan untuk mengalami mekanisme HAT dalam fase gas.

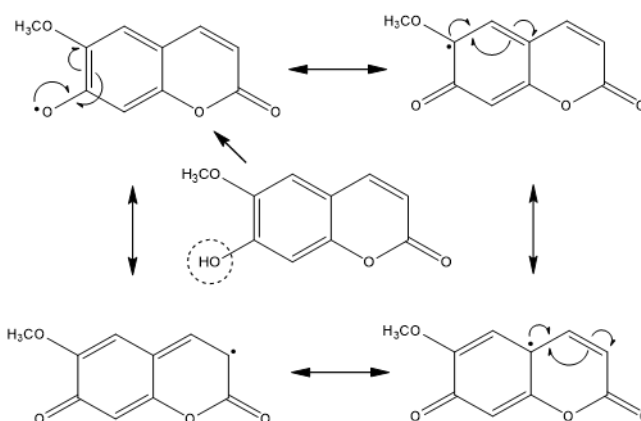
Dari Tabel 3 dapat dilihat bahwa BDE fase gas yang dihitung secara signifikan lebih rendah daripada nilai SET-PT dan PA pada fase gas. Hasil ini

lebih lanjut menunjukkan bahwa HAT secara termodinamika lebih disukai daripada SET-PT dan PA dalam fase gas.

Tabel 3. Nilai Δ BDE dari scopoletin dan turunannya (Aline *et al*, 2014; Finley *et al*, 2011; Li *et al*, 2017; Friedman *et al*, 2017; Alrawaiq dan Azman, 2014; Wang *et al*, 2018; Ponnam *et al*, 2014; Rodrigo *et al*, 2018; Vijisha *et al*, 2019)

Senyawa	BDE (Kkal/mol)	Δ BDE (Kkal/mol)
Fenol	86,050	0
Scopoletin (SP)	86,196	0,146
1	85,934	-0,116
2	69,986	-16,064
3	82,716	-3,334
4	75,403	-10,647
5	82,365	-3,685
6	89,189	3,139
7	89,168	3,118
8	88,481	2,431
9	90,510	4,460
10	83,373	-2,677

$$\Delta\text{BDE} = \text{BDE}_{\text{fenol}} - \text{BDE}_{\text{sampel}}$$



Gambar 5. Mekanisme antioksidan melalui transfer atom hidrogen (radikal) pada senyawa scopoletin

Aktivitas antioksidan dari suatu senyawa sangat dipengaruhi oleh kestabilan radikal bebas yang terbentuk. Radikal dapat distabilkan melalui proses konjugasi, dimana semakin panjang proses konjugasi maka radikal akan semakin stabil (Choe *et al.*, 2009). Mekanisme konjugasi dari scopoletin dapat dilihat pada Gambar 5. Scopoletin dengan gugus amina pada posisi C₈, radikal fenoksi yang dibentuk oleh abstraksi hidrogen distabilkan dengan baik oleh konjugasi aromatik (pada cincin A) dan proses konjugasi dilanjutkan ke cincin B sehingga proses konjugasi akan lebih panjang. Sedangkan scopoletin yang tersubstitusi amina pada posisi C₃, radikal fenoksi tidak distabilisasi oleh gugus amina karena tidak terikat langsung pada cincin aromatis dan dapat

mempersulit terjadinya perpanjangan resonansi melalui efek induksi dari arah yang berlawanan.

Analisis Sifat Farmakokinetika, Toksisitas dan Skor Obat

Sifat Farmakokinetika. Sifat farmakokinetik scopoletin dan turunannya telah dihitung dengan menggunakan perangkat lunak OSIRIS Property Explorer online dan divalidasi dengan aturan Lipinski 5 (RO5) (Veber, 2002 dan Ertl *et al.*, 2000). Menurut aturan, molekul seperti obat yang diterima secara oral harus memiliki: hydrogen bond donor (HBD) < 5, hydrogen bond acceptor (HBA) < 10, berat molekul (BM) < 500 Dalton, LogP < 5, rotatable bond (ROTB) < 10.

Meskipun aturan ini tidak memprediksi apakah suatu senyawa bersifat aktif secara farmakologis, analisis ini akan membantu untuk mendapatkan pengetahuan yang mendalam tentang farmakokinetik termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dari molekul yang diteliti. Dengan cara ini, peneliti atau ahli farmasi menyaring obat terbaik yang dapat diterima secara oral seperti kandidat dengan karakteristik ADME yang baik (Daina *et al.*, 2017). Sifat farmakokinetika dari scopoletin dan turunannya dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Sifat farmakokinetika senyawa scopoletin dan turunannya (Aline *et al.*, 2014; Finley *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2017; Friedman *et al.*, 2017; Alrawaiq dan Azman, 2014; Wang *et al.*, 2018; Ponnam *et al.*, 2014; Rodrigo *et al.*, 2018; Vijisha *et al.*, 2019)

Senyawa	Nilai				
	Kelarutan	TPSA	LogP	ROTB	Berat Molekul
Scopoletin (SP)	-2,09	55,76	1,08	2	192,0
1	-2,55	101,5	0,16	3	237,0
2	-2,17	81,78	0,40	3	207,0
3	-2,45	101,5	-0,023	3	237,0
4	-2,10	81,78	0,184	3	207,0
5	-2,34	101,9	0,19	2	301,0
6	-2,92	55,76	1,63	3	270,0
7	-3,39	55,76	2,68	4	282,0
8	-3,07	64,99	2,27	4	298,0
9	-3,78	55,76	2,94	4	302,0
10	-1,80	75,99	0,74	3	208,0
As. askorbat	-0,35	107,2	0,99	3	176,0

TPSA = total polar surface area (Å), LogP = lipofilisitas, LogS = solubilitas/kelarutan

Scopoletin dan turunannya memiliki berat molekul kurang dari 500 Dalton dan nilai LogP kurang dari 5. Nilai total polar surface area (TPSA) juga diberikan dalam Tabel 4. Nilai ini membantu untuk memahami tentang penyerapan obat, termasuk penyerapan pada usus, bioavailabilitas, dan penetrasi batas darah-

otak. Untuk obat seperti molekul, TPSA harus kurang dari 140 (Å) (Ertl *et al.*, 2000). Di sini nilai TPSA dari scopoletin dan turunannya kurang dari nilai yang diizinkan. Kelarutan penting dalam evaluasi karakteristik penyerapan dan distribusi obat. Kelarutan yang rendah menyiratkan penyerapan yang rendah. Sebagian besar obat yang tersedia secara komersial, kelarutannya ditemukan lebih besar dari -4,00. Scopoletin dan turunannya menunjukkan kelarutan yang baik (-2,09 sampai -3,78). Scopoletin dan turunannya memiliki HBD < 5, HBA < 10, BM < 500, LogP < 5 dan ROTB < 10. Nilai ini tidak menunjukkan pelanggaran terhadap aturan Lipinski 5 dan dapat bersifat obat.

Resiko Toksisitas dan Skor Obat. Studi mengenai toksisitas scopoletin masih terbatas dan didasarkan pada ekstrak yang diperoleh dari tanaman. Dalam penelitian ini, sifat toksisitas dari scopoletin dan turunannya dianalisis menggunakan perangkat lunak online gratis yang disebut *OSIRIS Property Explorer*.

Tabel 5. Parameter Resiko Toksisitas dan Skor Obat

Senyawa	Resiko Toksisitas ^a				Skor Obat
	Mutasi Gen	Tumor	Iritasi	Reproduksi	
Scopoletin (SP)	1,0	1,0	1,0	0,8	0,391
1	1,0	1,0	1,0	1,0	0,468
2	1,0	1,0	1,0	1,0	0,503
3	1,0	1,0	1,0	1,0	0,471
4	1,0	1,0	1,0	1,0	0,478
5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,479
6	1,0	1,0	1,0	0,6	0,270
7	1,0	1,0	1,0	0,6	0,338
8	1,0	1,0	1,0	0,6	0,405
9	1,0	1,0	1,0	0,6	0,434
10	1,0	1,0	1,0	1,0	0,501
As. askorbat ^b	1,0	1,0	1,0	1,0	0,741

^a 1.0 : tidak ada resiko, 0.8 : resiko menengah dan 0.6 : resiko tinggi (Hassan *et al.*, 2015)

^b kontrol positif

Tabel 5 menunjukkan bahwa scopoletin dan turunannya tidak bersifat mutagenik, tidak menyebabkan tumor dan tidak menyebabkan iritasi. Akan tetapi senyawa scopoletin memiliki resiko menengah terhadap sistem reproduksi dan senyawa 6, 7, 8 dan 9 memiliki resiko yang tinggi. Nilai positif untuk skor obat (0,338 – 0,503) menunjukkan bahwa scopoletin dan beberapa turunannya dapat bertindak sebagai obat potensial. Dengan demikian scopoletin, senyawa 1,

2, 3, 4, 5 dan 10 dapat digunakan sebagai antioksidan potensial tanpa efek samping pada sistem biologis.

KESIMPULAN

Studi komputasi pada struktur dan sifat antioksidan dari scopoletin dan turunannya telah dipelajari melalui analisis DFT/B3LYP/6-31G dalam fase gas. Analisis toksisitas dengan OSIRIS property explorer telah menunjukkan bahwa scopoletin tidak bersifat mutagenik, tidak menyebabkan tumor dan iritasi, akan tetapi beberapa diantaranya memiliki resiko tinggi terhadap sistem reproduksi. Scopoletin dan turunannya memiliki kemiripan obat yang sebanding dengan obat yang ada. Sifat antioksidan scopoletin dan turunannya dapat dijelaskan dengan baik oleh mekanisme transfer atom hidrogen (TAH). Nilai BDE sangat dipengaruhi oleh sifat substituen dan menemukan bahwa substituen pendorong elektron menurunkan nilai BDE. Nilai BDE fase gas yang dihitung secara signifikan lebih rendah daripada nilai SET-PT dan PA pada fase gas. Hasil ini lebih lanjut menunjukkan bahwa mekanisme TAH secara termodinamika lebih disukai daripada SET-PT, PA dan ETE dalam fase gas.

DAFTAR PUSTAKA

- Aline, W., Leonardo, N.S., Alexandre, S.C., Luiz, D.A. 2014. Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derived coumarin derivatives. *Phytomedicine* 21, 240-246.
- Alrawaiq, N.S., Azman, A. 2014. A review of flavonoid Quercetin: metabolism, bioactivity and antioxidant properties, *Int. J. PharmTech Res.* 6, 933-941.
- Becke, A.D. 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 5648-5652.
- Chen, Y., Xiao, H., Zheng, J., Liang, G. 2015. Structure-thermodynamics-antioxidant activity relationships of selected natural phenolic acids and Derivatives: an experimental and theoretical evaluation, *PLoS One* 10, 1-20.
- Choe, E., David, B.M. 2009. Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 8, 345-358.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., Swiss. 2017. ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci. Rep.* 7, 1-13.
- Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P. 2000. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties, *J. Med. Chem.* 43, 3714-3717.
- Finley, J.W., Ah-Ng K., Korry H., Elizabeth H.J. 2011. Antioxidants in foods: state of the science important to the food industry. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 59, 6837-6846.

- Friedman, M., Nobuyuki, K., Hyun, J.K., Suk, H.C. 2017. Glycoalkaloid, phenolic, and flavonoid content and antioxidative activities of conventional nonorganic and organic potato peel powders from commercial gold, red, and Russet potatoes, *J. Food Compos. Anal.* 62, 69–75.
- Hassan, B., Shireen, A., Muraleedharan, K., Mujeeb, V.M.A. 2015. Virtual screening of molecular properties of chitosan and derivatives in search for druggable molecules, *Int. J. Biol. Macromol.* 74, 392-396.
- Katritzky, A.R., Karelson, M., Lobanov, V. 1996. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *J. Am. Chem. Soc.* 96(3), 1027-1044.
- Li, D., Li, B., Ma, Y., Sun, X., Lin, Y., Meng, X. 2017. Polyphenols, anthocyanins, and flavonoids contents and the antioxidant capacity of various cultivars of highbush and half-high blueberries, *J. Food Compos. Anal.* 62, 84–93.
- Mendes, R.A., Shawan, K.C. 2018. A computational investigation on the antioxidant potential of myricetin 3,4'-di-O- α -L -rhamnopyranoside. *J Mol Model* 24(133), 1-8.
- Petko, A. 2015. Computational studies of free radical-scavenging properties of phenolic compounds. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 15, 85-104.
- Ponnam, D.K., Srinivas, K.V.N., Jonnala, K.K., Kumar, T., Savita, B., Kakaraparthi, P.S. 2014. Phytochemical investigation, antioxidant, and antifungal activities of Rhizomes of *Euphorbia fusiformis*, *Phcog J*, 6(4), 78-82.
- Rodrigo, A.M., Shawan, K.C.A., Luri, N.S., Cristina, A.B. 2018. A computational investigation on the antioxidant potential of myricetin 3,4'-di-O- α -L – rhamnopyranoside. *J Mol Model* 24(133), 1-8.
- Sarkar, A., Middya, T.R., Jana, A.D. 2011. A QSAR study of radical scavenging antioxidant activity of a series of flavonoids using DFT based quantum chemical descriptors - the importance of group frontier electron density, *Journal of Molecular Modeling* 18(6), 2621-2631.
- Veber, D.F. 2002. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates, *J. Med. Chem.* 45, 2615-2623.
- Vijisha, K.R., Ragi, C., Muraleedharan, K. 2019. A computational exploration into the structure, antioxidant capacity, toxicity and drug-like activity of the anthocyanidin “Petunidin”. *Heliyon* 5, 1-9
- Vijisha, K.R., Hasna, C.K., Muraleedharan, K. 2018. The natural food colorant Peonidin from cranberries as a potential radical scavenger – a DFT based mechanistic analysis. *Food Chem.* 262, 184-190.
- Vijisha, K.R., Shameera, A., Muraleedharan, K. 2018. Studies on the UV filtering and radical scavenging capacity of the bitter masking flavanone Eriodictyol, *J. Photochem* 185, 254-261.
- Wang A., Yang, L., Peng, H.S., Hui, Z. 2018. A theoretical study on the antioxidant activity of Uralenol and Neouralenol scavenging two radicals, *Struct. Chem.* 29, 1067-1075.
- Wright, J.S., Erin, R.J., Gino, A.D. 2001. Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *J Am Chem Soc.* 123, 1173-1183.

Yunsheng, Xue., Youguang, Z., Ling, Z., Wenya, W. 2013. Theoretical study on the antioxidant properties of 2'-hydroxychalcones: H-atom vs. Electron transfer mechanism, *J Mol Model* 19, 3851-3862

Zhou, H., Li, H., Shang, Y., Chen, K. 2019. Radical scavenging activity of puerarin: a theoretical study, *Antioxidants* 8(12), 2-9.