

Pengaruh Gugus terhadap Kestimbangan Keto Enol pada Senyawa Turunan Kurkumin

Rizki Rachmad Saputra^{1*}, Septaria Yolan Kalalinggi²

¹Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Palangka Raya, Kampus UPR Tanjung Nyaho, Palangkaraya 73111, Indonesia

Kata kunci

Kurkumin, metode semi empirik, analisa komputasi, keto enol, panjang ikatan karbon

Abstrak

Kurkumin merupakan senyawa aktif yang ditemukan pada kunir, berupa polifenol dengan rumus kimia $C_{21}H_{20}O_6$. Kurkumin memiliki dua bentuk tautomer yaitu keto dan enol. Senyawa-senyawa kurkuminoid terdapat dalam berbagai jenis turunannya. Maka dari itu digunakan sebanyak 25 jenis turunan dari kurkuminoid untuk dilakukan analisa secara komputasi. Analisa ini akan dilakukan dengan menggunakan tiga metode yaitu metode semi empirik AM1, PM3 dan RM1. Hasil yang didapat bentuk keto memiliki energi yang lebih rendah dari pada bentuk enol, hal ini dibuktikan dengan nilai tetapan kesetimbangan yang 21 dari 25 senyawa turunan kurkuminoid memiliki nilai kurang dari satu. Sehingga terlihat bahwa bentuk keto lah yang paling disukai dalam kesetimbangan. Pada saat bentuk keto panjang ikatan rantai karbon memiliki panjang rerata 1.419-1.53435 Å. Sedangkan dalam bentuk enol panjang ikatan karbonnya berkurang dengan rerata 1.3814-1.50251 Å.

Keywords

Curcumin, semi empirical method, computational analysis, keto enol, carbon bond length

Abstract

Curcumin is the active compound found in turmeric, in the form of polyphenols with the chemical formula $C_{21}H_{20}O_6$. Curcumin has two tautomeric forms namely keto and enol. Curcuminoid compounds exist in various types of derivatives. Therefore, 25 types of curcuminoid derivatives were used for computational analysis. This analysis will be carried out using three methods, namely the semi-empirical method, namely AM1, PM3 dan RM1. The results obtained that the keto form has a lower energy than the enol form, this is evidenced by the value of the equilibrium constant that 21 of the 25 curcuminoid derivative compounds have a value of less than one. So it can be seen that the keto form is the most preferred in equilibrium. In the keto form, the carbon chain bond length has an average length of 1.419-1.53435 Å. Meanwhile, in the enol form, the length of the carbon bond decreases by an average of 1.3814-1.50251 Å.

Sejarah Artikel

Diterima : 18/09/2022
Disetujui : 18/09/2022
Dipublikasi : 25/09/2022

Email korespondensi: rizkirachmads@mipa.upr.ac.id

© 2022 Bohr: Jurnal Cendekia Kimia. This work is licensed under a [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

PENDAHULUAN

Kurkumin adalah konstituen (hingga ~5%) dari obat tradisional yang dikenal sebagai kunyit [1]. Kurkumin merupakan senyawa aktif yang ditemukan pada kunir, berupa polifenol dengan rumus kimia $C_{21}H_{20}O_6$. Kurkumin memiliki dua bentuk tautomer yaitu keto dan enol. Struktur keto lebih dominan dalam bentuk padat, sedangkan struktur enol ditemukan dalam bentuk cairan. Kurkumin merupakan senyawa yang berinteraksi dengan asam borat menghasilkan senyawa berwarna merah yang disebut rososiana [2].

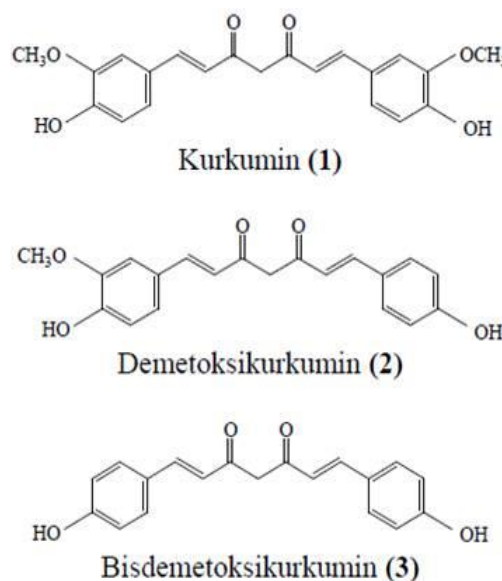
Kurkumin merupakan salah satu produk senyawa metabolit sekunder dari tanaman kunyit dan temulawak. Secara tradisional, kurkumin sudah dimanfaatkan dalam pengobatan di Asia, termasuk Indonesia, untuk mengobati luka, menghilangkan rasa nyeri dan artritis. Kini para ahli menemukan bahwa kurkumin juga bisa mengobati kanker [3]. Observasi lain menyebutkan kurkumin, konstituen kimia yang ada dalam kunyit rempah-rempah, dikenal untuk mencegah agregasi peptida amiloid yang terlibat dalam patofisiologi penyakit Alzheimer [4].

Senyawa turunan kurkumin disebut dengan kurkuminoid, yang memiliki gugus fenoik pada ketiga senyawa tersebut dilaporkan menyebabkan aktivitas antioksidan yang kuat pada sistem biologis [5]. Kurkuminoid hanya terdapat dua macam yaitu desmetoksikurkumin dan bis-desmetoksikurkumin, sedangkan *in vivo* kurkumin akan berubah menjadi senyawa metabolit berupa dihidrokurkumin atau tetrahidrokurkumin sebelum dikonversi menjadi senyawa konjugasi monoglusuronida [6].

Dalam sepuluh tahun terakhir atau lebih, perkembangan kimia komputasi telah dipercepat. Kimia medis, khususnya untuk studi Hubungan Struktur-Aktivitas Kuantitatif (HKSA), adalah salah satu disiplin ilmu yang telah mendapat banyak

manfaat dari terobosan ini (QSAR). Ini bekerja bersama dengan penemuan obat baru, yang diproyeksikan menjadi lebih efektif dan efisien [7].

Senyawa-senyawa kurkuminoid terdapat dalam berbagai jenis turunannya. Maka dari itu digunakan sebanyak 25 jenis turunan dari kurkuminoid untuk dilakukan analisa secara komputasi. Analisa ini akan dilakukan dengan menggunakan tiga metode yaitu metode semi empirik AM1, PM3 dan RM1. Dari penggunaan ketiga metode tersebut akan dibandingkan hasil yang terlihat pada panjang ikatan, sudut ikatan, energi pembentukan keto-enol serta energi kesetimbangan yang terbentuk pada senyawa-senyawa turunan kurkuminoid.



Gambar 1. Struktur senyawa kurkumin, demetoksikurkumin dan bisdemetoksi kurkumin

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini bersifat teoritis eksploratif. Semua bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa data struktural dan aktivitas biologis diambil dari literatur. Penelitian ini menggunakan metode kimia komputasi untuk mengeksplorasi semua data prediktor.

Peralatan

Perangkat keras berupa satu set komputer yang mampu melakukan perhitungan kimia komputasi. Perangkat lunak berupa paket program *HyperChem ver. 8.0* untuk melakukan perhitungan kimia kuantum serta mendapatkan data berupa panjang ikatan, sudut ikatan, dan energi pembentukan.

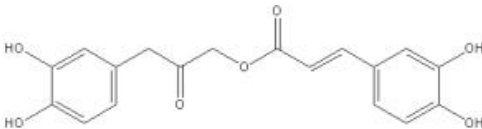
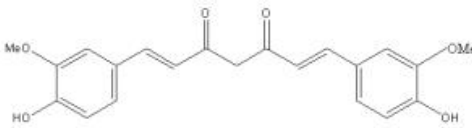
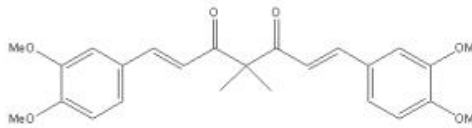
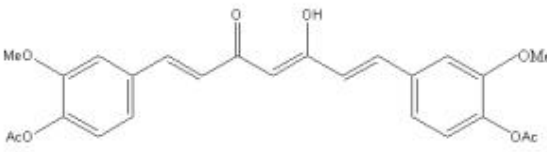
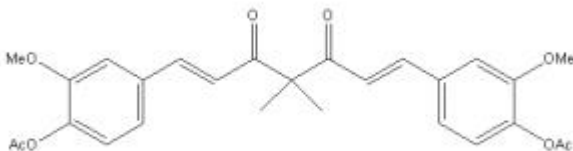
Bahan

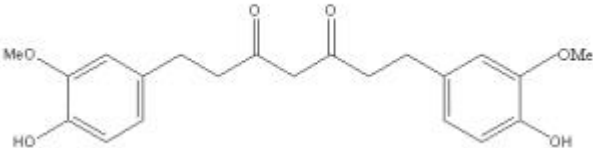
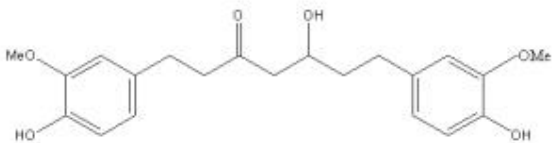
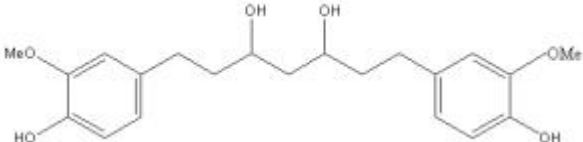
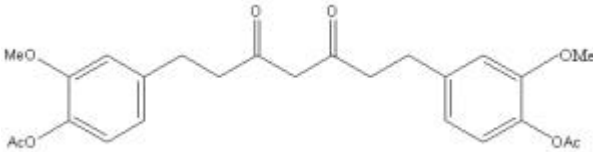
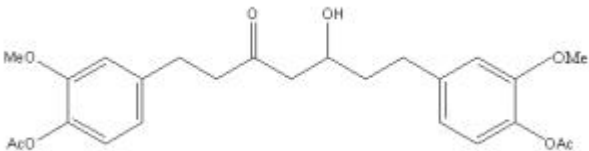
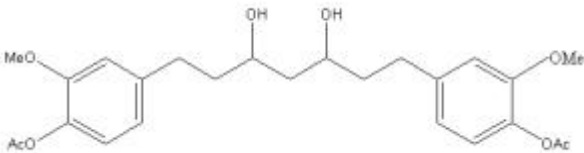
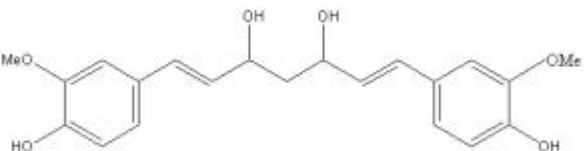
Berupa data set struktur dari kurkuminoid dan turunannya sebagai bahan penelitian yang didapat dari literatur.

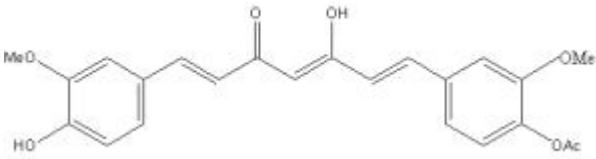
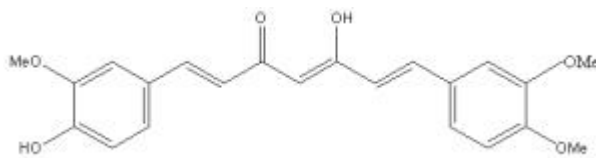
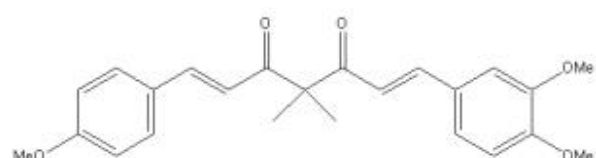
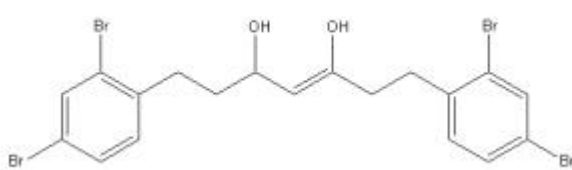
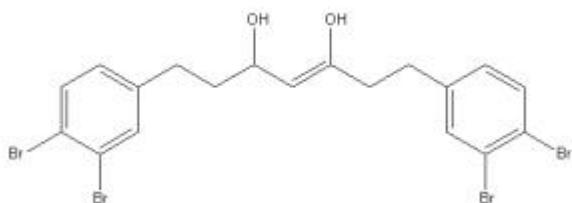
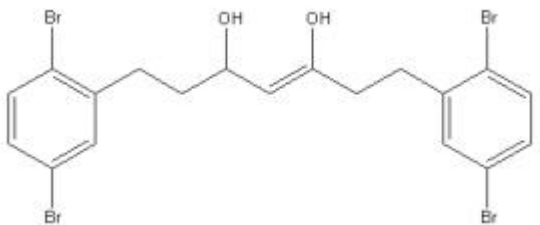
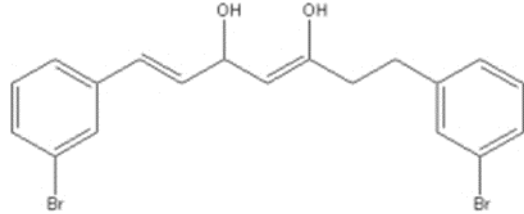
HASIL DAN PEMBAHASAN

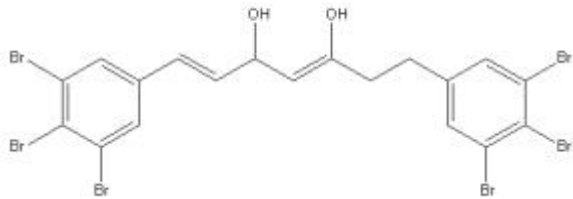
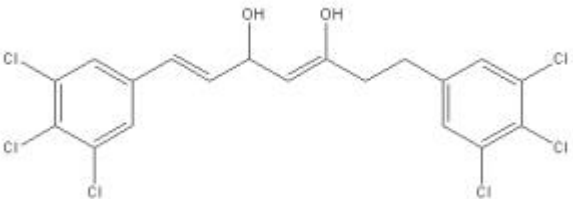
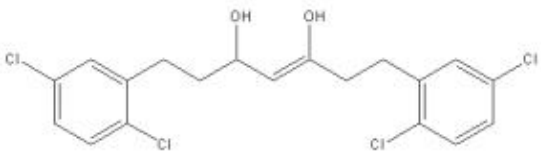
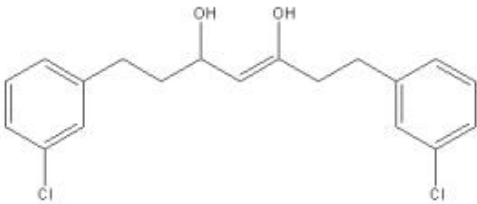
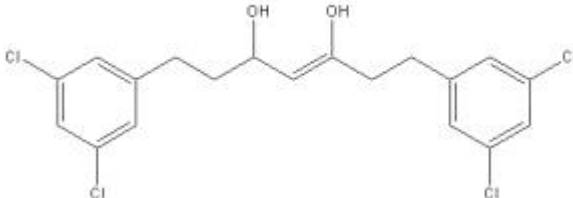
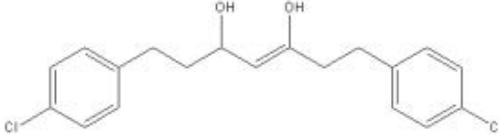
Pada percobaan ini digunakan turunan kurkuminoid sebanyak 25 senyawa. Berikut ini adalah daftar dari senyawa turunan kurkuminoid yang diuji:

Tabel 1. Nama IUPAC dan struktur senyawa yang turunan kurkuminoid yang diuji

No	Struktur Senyawa	Nama IUPAC
1		petasiphenol
2		curcumin
3		(1E,6E)-1,7-bis(3',4'-dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,6-heptadien-3,5-dione
4		(1E,4Z,6E)-1,7-bis(4'-acetoxy-3'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-1,4,6-heptatrien-3-one (diacetylcurcumin)
5		(1E,6E)-1,7-bis(4'-acetoxy-3'-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,6-heptadien-3,5-dione

No	Struktur Senyawa	Nama IUPAC
6		1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadione
7		1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-heptanone
8		1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadiol
9		1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadione
10		1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-heptanone
11		(1E,6E)-1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-1,6-heptadiene
12		(1E,6E)-1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-1,6-heptadiene

13		(1E,4Z,6E)-7-(4''-acetoxy-3''-methoxyphenyl)-5-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)hepta-1,4,6-trien-3-one (monoacetylcurcumin)
14		(1E,4Z,6E)-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-7-[4''-hydroxy-3''-methoxyphenyl]hepta-1,4,6-trien-3-one (monomethylcurcumin)
15		(1E,6E)-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-4-dimethyl-7-(4'-methoxyphenyl)hepta-1,6-trien-3,5-dione
16		1,7-bis(1,3-dibromophenyl)heptane-3,5-diol
17		1,7-bis(3,4-dibromophenyl)heptane-3,5-diol
18		1,7-bis(3,6-dibromophenyl)heptane-3,5-diol
19		(2Z)-1,7-bis(4-bromophenyl)hept-2-ene-3,5-diol

20		(2Z)-1,7-bis(3,4,5-tribromophenyl)hept-2-ene-3,5-diol
21		(2Z)-1,7-bis(3,4,5-trichlorophenyl)hept-2-ene-3,5-diol
22		1,7-bis(2,5-dichlorophenyl)heptane-3,5-diol
23		1,7-bis(4-chlorophenyl)heptane-3,5-diol
24		1,7-bis(2,4-dichlorophenyl)heptane-3,5-diol
25		1,7-bis(3-chlorophenyl)heptane-3,5-diol

Perhitungan prediktor harus dilakukan pada struktur yang teroptimasi. Oleh karena itu, setiap senyawa yang terlibat dalam penelitian ini dioptimasi geometri terlebih dahulu. Pemodelan molekul dilakukan dalam bentuk tautomer enol sesuai dengan hasil analisis eksperimental [8]. Dari studi terhadap

turunan kurkumonid, didapati bahwa entalpi pembentukan (ΔH_f) bentuk tautomer keto lebih rendah daripada ΔH_f bentuk tautomer enol. Hal ini menunjukkan bahwa turunan kurkuminoid sebagai tautomer keto lebih stabil daripada sebagai tautomer enol [2].

Tabel 2. Nilai kesetimbangan dan energi dalam bentuk keto dan enol pada setiap turunan kurkuminoid

No	Nama Senyawa	Kesetimbangan	Energi Keto (kcal/mol)	Energi Enol (kcal/mol)
1	petasiphenol	0.9977	-4552.90088	-4542.82192
2	curcumin	0.9989	-5133.86260	-5128.50135
3	(1E,6E)-1,7-bis(3',4'-dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,6-heptadien-3,5-dione	1.0148	-6111.53239	-6469.23487
4	(1E,4Z,6E)-1,7-bis(4'-acetoxy-3'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-1,4,6-heptatrien-3-one (diacetylcurcumin)	0.9988	-6209.23947	-6202.21956
5	(1E,6E)-1,7-bis(4'-acetoxy-3'-methoxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,6-heptadien-3,5-dione	0.9968	-6771.92111	-6750.88860
6	1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadione	1.2222	-5385.75963	-6582.86935
7	1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-heptanone	0.9986	-6591.89526	-6582.83842
8	1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadiol	0.9862	-6691.89090	-6599.84830
9	1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadione	0.9987	-6477.36711	-4524.85111
10	1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-heptaone	1.0017	-5500.26517	-5833.78441

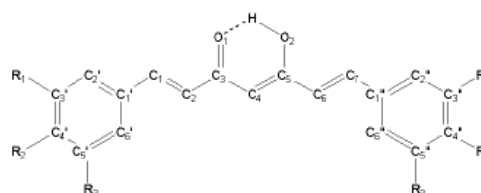
No	Nama Senyawa	Kesetimbangan	Energi Keto (kcal/mol)	Energi Enol (kcal/mol)
11	(1E,6E)-1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-1,6-heptadiene	0.9969	-5851.49188	-4347.02355
12	(1E,6E)-1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-1,6-heptadiene	0.9994	-6136.48457	-4452.14609
13	(1E,4Z,6E)-7-(4"-acetoxy-3"-methoxyphenyl)-5-hydroxy-1-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)hepta-1,4,6-trien-3-one (monoacetylcurcumin)	0.9985	-5672.2683	-4488.28313
14	(1E,4Z,6E)-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-7-[4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl]hepta-1,4,6-trien-3-one (monometylcurcumin)	0.9988	-6209.23947	-6202.21956
15	(1E,6E)-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-4-dimethyl-7-(4'-methoxyphenyl)hepta-1,6-trien-3,5-dione	0.9999	-6201.25443	-6200.33532
16	1,7-bis(1,3-dibromophenyl)heptane-3,5-diol	0.9978	-4428.69698	-4730.50541
17	1,7-bis(3,4-dibromophenyl)heptane-3,5-diol	0.9981	-4739.48309	-6132.88754
18	1,7-bis(3,6-dibromophenyl)heptane-3,5-diol	1.0267	-4572.281032	-5664.23382
19	(2Z)-1,7-bis(4-bromophenyl)hept-2-ene-3,5-diol	0.9976	-4498.73890	-4490.06979
20	(2Z)-1,7-bis(3,4,5-tribromophenyl)hept-2-ene-3,5-diol	0.9978	-4356.18226	-4524.81461

No	Nama Senyawa	Kesetimbangan	Energi Keto (kcal/mol)	Energi Enol (kcal/mol)
21	(2Z)-1,7-bis(3,4,5-trichlorophenyl)hept-2-ene-3,5-diol	0.9548	-4662.53204	-4419.1454
22	1,7-bis(3,6-dichlorophenyl)heptane-3,5-diol	0.9980	-4776.60879	-6202.26669
23	1,7-bis(4-chlorophenyl)heptane-3,5-diol	0.9979	-4534.03053	-4767.13356
24	1,7-bis(2,4-dichlorophenyl)heptane-3,5-diol	0.9980	-4498.84322	-4694.4209
25	1,7bis(3-chlorophenyl)heptane-3,5-diol	0.9979	-4533.98380	-5510.0812

Dari data tabel 2. dapat dilihat bahwa hanya empat senyawa yang memiliki kesetimbangan keto dan enol lebih dari satu. Senyawa tersebut adalah (1E,6E)-1,7-bis(3',4'-dimethoxyphenyl)-4,4-dimethyl-1,6-heptadien-3,5-dione; 1,7-bis(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3,5-heptadione; 1,7-bis(3'-acetoxy-4'-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-heptaone; 1,7-bis(3,6-dibromophenyl)heptane-3,5-diol. Sementara 21 senyawa lainnya memiliki nilai kesetimbangan kurang dari satu. Kesetimbangan yang memiliki nilai lebih dari satu menunjukkan bahwa bentuk enol lebih stabil dibandingkan bentuk keto nya. Sementara jika nilai kesetimbangan kurang dari satu bentuk ketonya lebih stabil. Dalam kasus turunan kurkuminoid bentuk keto lah yang lebih disukai. Pada penambahan gugus bromo pada cincin kurkuminoid kiri dan kanan hanya pada posisi para saja (1,7-bis(3,6-dibromophenyl) heptane-3,5-diol) yang memberikan nilai keseimbangan lebih besar dari satu. Sementara pada posisi orto dan meta (1,7-bis(3,4-dibromophenyl)heptane-3,5-diol; 1,7-bis(1,3-dibromophenyl)heptane-3,5-diol) memberikan nilai kesetimbangan kurang dari satu. Pada penambahan tiga gugus

bromo juga memberikan nilai kesetimbangan kurang dari satu.

Pada penambahan gugus klorida pada cincin kurkuminoid kiri dan kanan tidak memberikan hasil yang sama dengan penambahan gugus bromo. Pada penambahan gugus klorida pada posisi para (1,7-bis(3,6-dichlorophenyl)heptane-3,5-diol) memberikan nilai kesetimbangan kurang dari satu. Sementara dalam posisi meta (1,7-bis(2,4-dichlorophenyl)heptane-3,5-diol) memberikan nilai yang sama yaitu kurang dari satu.



Gambar 2. Senyawa kurkuminoid dalam bentuk enol, memiliki ikatan hidrogen pada bagian gugus karbonilnya

Tabel 3. Panjang ikatan rantai lurus pada kurkumin

Keto	Panjang Ikatan (Å)
O1-H1	0,965082
O1-C1	1,419
C1-C2	1,53435
C2-C3	1,51706
C3-O2	1,23446

Enol	Panjang Ikatan (Å)
O1-H1	0,964211
O1-C1	1,42435
C1-C2	1,50251
C2-C3	1,35664
C3-O2	1,3814

Pada data diatas tersaji panjang ikatan pada rantai lurus kurkumin yang atom karbonnya berikatan dengan oksigen. Pada saat bentuk keto panjang ikatan rantai karbon memiliki panjang rerata 1.419-1.53435 Å. Sedangkan dalam bentuk enol panjang ikatan karbonnya berkurang dengan rerata 1.3814-1.50251 Å. Hal ini terjadi akibat pada bentuk enol terdapat ikatan hidrogen antara atom H dengan atom O. Ikatan hidrogen ini membuat panjang ikatan semakin pendek dibandingkan bentuk keto yang tidak memiliki ikatan hidrogen. Untuk senyawa lainnya juga memiliki pola yang sama dimana ikatan rantai karbon pada enol lebih pendek dari pada ikatan rantai karbon pada keto.

KESIMPULAN

Dari studi terhadap 25 turunan kurkuminoid, didapati bahwa entalpi pembentukan (ΔH_f) bentuk tautomer keto lebih rendah daripada ΔH_f bentuk tautomer enol. Hal ini menunjukkan bahwa turunan kurkuminoid sebagai tautomer keto lebih stabil daripada sebagai tautomer enol. Hal ini juga didukung dengan hasil tetapan kesetimbangan yang didapat, dimana nilai kesetimbangan menunjukkan angka kurang dari satu yang artinya bentuk keto lebih disukai dari pada enol. Selain itu, bentuk enol memiliki panjang ikatan rantai lurus karbon yang lebih pendek dari pada bentuk keto.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada seluruh dosen Program Studi Kimia,

Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas
Palangkaraya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. Parsamanesh, M. Moossavi, A. Bahrami, A. E. Butler, and A. Sahebkar, "Therapeutic potential of curcumin in diabetic complications," *Pharmacological Research*, vol. 136, pp. 181-193, 2018, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975.
- [2] E. P. Istyastono, S. Martono, H. D. Pranowo, and I. Tahir, "Quantitative structure-activity relationship analysis of curcumin and its derivatives as gst inhibitors based on computational chemistry calculation," *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 3, pp. 179-186, 2003, doi: 10.22146/IJC.21886.
- [3] M. Iqbal, S. D. Sharma, Y. Okazaki, M. Fujisawa, and S. Okada, "Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity," *Pharmacology & toxicology*, vol. 92, pp. 33-38, 2003, doi: 10.1034/j.16000773.2003.920106.x.
- [4] P. P. Rao, T. Mohamed, K. Teckwani, and G. Tin, "Curcumin binding to beta amyloid: a computational study," *Chemical biology & drug design*, vol. 86, pp. 813-820, 2015, doi: 10.1111/cbdd.12552.
- [5] T. Masuda, K. Hidaka, A. Shinohara, T. Maekawa, Y. Takeda, and H. Yamaguchi, "Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin," *Journal of agricultural and food chemistry*, vol. 47, pp. 71-77, 1999, doi: 10.1021/jf9805348.

- [6] S. J. Hewlings and S. Douglas, "Kalman. 2017.", " *Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health.*" *Foods*, vol. 6, pp. 10-92, 2017, doi: 10.3390/foods6100092.
- [7] M. I. Bonab, J. J. Sardroodi, A. R. Ebrahimzadeh, and F. Mehrnejad, "A computational study of the electronic structure and the chemical activity of curcumin and some novel curcuminoids by density functional theory," *Journal of the Iranian Chemical Society*, vol. 14, pp. 357-364, 2017, doi: 10.1007/s13738-016-0984-x.
- [8] A. Nurfina, M. Samhoedi, H. Timmerman, U. Jenie, D. Sugiyanto, and H. van der Goot, "The relationship between structure and inhibition of lipoxygenase activity of curcumin derivatives," in *Recent developments in curcumin pharmacology*, ed: Aditya Media, 1997, pp. 152-163.