

**KAJIAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR ELEKTRONIK DAN AKTIVITAS TABIR
SURYA *IN VITRO* SENYAWA ISOAMILSINAMAT TERSUBSTITUSI**

**QSAR STUDY OF SUBSTITUTED ISOAMYL CINNAMIC USING ELECTRONIC STRUCTURE
PARAMETERS AND *IN VITRO* SPF ACTIVITY**

Iqmal Tahir¹, Bambang Setiaji¹, Tutik Dwi Wahyuningsih², Tri Joko Raharjo², dan Sri
Noegrohati³

ABSTRACT

Quantitative Electronic Structure and Activities Relationship (QSAR) has been studied for a series of substituted cinnamic compounds.. QSAR analysis was based on linear regression calculation using atomic net charges as the predictors. The activity of each sunscreen compound is represented by logarithmic value of a concentration, which gives an optimum Sun Protection Factor (SPF) value. The *in vitro* SPF was collected experimentally by UV spectrometry method. The charges were resulted by computational chemistry methods using semiempirical AM1 method and continued with Mulliken population analysis. Multiple linear regressions used to determine QSAR model and resulted the "best" QSAR model i.e:

$$\log(C) = 0,883 + 93,584.(q_{C_1}) + 1,903.(q_{C_3}) + 7,893.(q_{C_4}) + 43,501.(q_{C_6})$$

n = 9 r² = 0,9357 SE = 0,2359 F_{hitung}/F_{tabel} = 2,2778

Keywords : isoamyl cinnamic, QSAR, drug design

PENGANTAR

Riset kimia komputasi berkembang pesat dan telah mencakup pada berbagai aplikasi kimia. Salah satu riset terapan kimia komputasi adalah kajian *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). Kajian ini membahas hubungan aktivitas atau sifat fisik suatu senyawa sebagai fungsi dari struktur senyawa. Struktur senyawa tersebut dapat berupa gambaran struktur elektronik yang diperoleh dari perhitungan kimia komputasi. Kajian ini telah dilaporkan oleh beberapa peneliti pada senyawa-senyawa anti malaria (Kokpol dkk, 1988, Rode dkk, 1989, Hannongboa, dkk, 1996), senyawa turunan benzaldehid (Tahir dkk, 2000), senyawa fenol (Alim dkk, 2000) dan senyawa N,N-dimetil-2-bromo fenil etil amina (Tahir dkk, 2001). Hasil kajian QSAR yang telah diperoleh selanjutnya dapat digunakan untuk pijakan dalam mendesain senyawa baru.

Pada sisi lain, saat ini sedang dikembangkan riset pengembangan produk-produk senyawa tabir surya dalam rangka menemukan senyawa baru berkhasiat baik dan tidak menyebabkan efek samping pada pemakai. Senyawa tabir surya adalah senyawa yang dapat melindungi kulit dari pengaruh sinar ultra violet (UV) yang dipancarkan dari matahari. Mekanisme perlindungan sinar UV dari senyawa tabir surya adalah berupa penyerapan energi yang digunakan untuk eksitasi keadaan elektronik senyawa (Davis dan Quigley, 1995). Salah satu contoh senyawa tabir surya yang cukup populer adalah *p*-metoksi oktil sinamat (Massicote, 2000) dan struktur senyawa ini selanjutnya digunakan sebagai pola struktur pengembangan senyawa tabir surya baru. Penerapan metoda kimia komputasi untuk digunakan pada riset pengembangan senyawa tabir surya cukup banyak. Pemodelan kimia komputasi senyawa tabir surya telah dilakukan oleh Walters, dkk (1997). Tahir dkk (2000) juga telah melaporkan riset perhitungan orbital molekul semiempirik ZINDO untuk mengkaji tipe aktivitas dari berbagai senyawa turunan isoamil sinamat. Hasil perhitungan menunjukkan kesesuaian tipe

¹ Staf Pengajar Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada.

² Staf Pengajar Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada.

³ Staf Pengajar Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

aktivitas senyawa-senyawa tabir surya turunan alkil sinamat dengan variasi gugus alkil dan gugus pensubstitusi pada cincin benzena.

Pada penelitian ini telah dilakukan kajian QSAR yang mengkaji aktivitas tabir surya senyawa turunan isoamil sinamat sebagai fungsi linear dari struktur elektronik senyawa. Dari hasil kajian QSAR tersebut, diharapkan dapat digunakan sebagai alat untuk memprediksi aktivitas teoritik beberapa senyawa turunan baru. Tujuan penelitian ini adalah dapat mengetahui hubungan kuantitatif linearistik antara struktur elektronik senyawa hasil perhitungan kimia komputasi dan aktivitas tabir surya dari senyawa turunan isoamil sinamat.

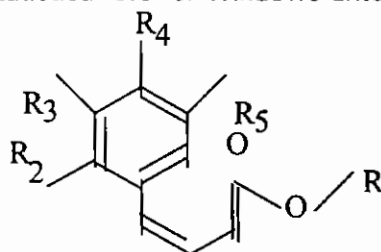
CARA PENELITIAN

Materi Penelitian

Pada penelitian ini digunakan satu seri senyawa isoamil sinamat tersubstitusi seperti yang tersaji pada tabel 1. Senyawa-senyawa tersebut hasil sintesis yang dilakukan oleh Tahir, dkk (2000) antara isoamil asetat dan berbagai turunan benzaldehid tersubstitusi.

Peralatan

Penelitian ini menggunakan perangkat keras komputer *processor* Pentium II dan RAM 64 MB. Perangkat lunak kimia komputasi Hyperchem 6.01 for Windows untuk perhitungan kimia komputasi dan Statistica 6.0 for Windows untuk analisis statistika.



Gambar 1. Senyawa isoamil sinamat tersubstitusi

Tabel 1. Struktur kimia sembilan senyawa isoamil sinamat tersubstitusi

No	Nama	Gugus				
		R	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	4-metoksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	H	H	OCH ₃	H
2	3-metoksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	H	OCH ₃	H	H
3	3,4,5-trimetoksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
4	2,4-dimetil isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	CH ₃	H
5	4-dimetilamin isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	H	H	N(CH ₃) ₂	OCH ₃
6	2,4-dimetoksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	OCH ₃	H	OCH ₃	H
7	3,4-dimetoksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	H	OCH ₃	OCH ₃	H
8	2,5-dimetoksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	OCH ₃	H	H	OCH ₃
9	2-hidroksi isoamil sinamat	i-C ₅ H ₁₁	OH	H	H	H

Prosedur Penelitian

Perhitungan struktur elektronik senyawa tabir surya

Untuk setiap senyawa yang digunakan dalam penelitian ini, dibuat model secara dua dimensional (2D) kemudian dibuat model tiga dimensionalnya (3D) dengan menggunakan paket program Hyperchem. Proses dilanjutkan dengan optimasi geometri struktur berupa minimisasi energi molekul untuk mendapatkan konformasi struktur molekul yang paling stabil. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan metoda semiempirik AM1 dan batas konvergensi ditentukan sebesar 0,001 kkal/Å. Dengan menggunakan algoritma optimasi Polak-Ribiere. Setelah diperoleh struktur optimum, perhitungan dilanjutkan sampai memperoleh energi dan data struktur elektronik (termasuk muatan atom netto).

Kajian QSAR

Kajian QSAR dilakukan berdasar analisis statistik regresi multilinear dengan menggunakan data $\log(C)$ sebagai variabel tak bebas, dengan C adalah konsentrasi senyawa yang dapat memberikan nilai SPF maksimum dan harga-harga muatan bersih atom variabel bebas. Muatan bersih atom yang dilibatkan hanya untuk atom pada struktur utama yaitu cincin benzena yang meliputi atom-atom $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ dan C_6 .

Untuk mendapat model persamaan QSAR yang baik, dirancang kombinasi semua variabel bebas pada sembilan senyawa tabir surya isoamil sinamat yaitu dengan variasi kombinasi 6, 5, dan 4 buah variabel tak bebas hasil perhitungan AM1. Analisis regresi multilinear dilakukan terhadap data output berupa parameter statistik meliputi koefisien korelasi r dan r^2 , standar deviasi (SE), dan harga F dengan memperhatikan harga p-level. Hubungan akhir dari kajian QSAR ini secara umum dinyatakan dengan persamaan regresi sebagai berikut :

$$\log(C)_i = \sum_{j=1}^n k_j q_{j,i} + k_{j=n+1}$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis SPF Senyawa

Nilai SPF ditentukan secara *in vitro* dengan analisis spektrofotometer UV dan data untuk sembilan senyawa hasil sintesis awal disarikan pada tabel 2. Data tersebut dinyatakan sebagai logaritmik dari konsentrasi minimal senyawa yang memberikan nilai SPF kategori maksimum. Sebagai gambaran adalah bahwa senyawa tabir surya yang baik adalah yang memiliki kemampuan perlindungan sinar UV yang cukup kuat, dimana perlindungan maksimum tersebut sudah dapat tercapai dengan konsentrasi relatif kecil saja.

Tabel 2. Data aktivitas senyawa tabir surya turunan isoamil sinamat

No	Senyawa	$\log(C)$
1	4-metoksi isoamil sinamat	1,041
2	3-metoksi isoamil sinamat	1,146
3	3,4,5-trimetoksi isoamil sinamat	0,740
4	2,4-dimetil isoamil sinamat	-0,699
5	4-dimetilamin isoamil sinamat	0,380
6	2,4-dimetoksi isoamil sinamat	0,778
7	3,4-dimetoksi isoamil sinamat	1,000
8	2,5-dimetoksi isoamil sinamat	-0,046
9	2-hidroksi isoamil sinamat	-0,301

Data Parameter Elektronik

Perhitungan kimia komputasi yang dilakukan menggunakan metoda semiempirik AM1. Metoda ini dipilih karena merupakan metoda perbaikan dari metoda sebelumnya seperti MNDO yang dapat memprediksi senyawa-senyawa yang mempunyai valensi banyak dengan ketepatan yang lebih baik (Dewar, 1985).

Tabel 3. Rekapitulasi data muatan bersih atom

Senyawa No	log (C)	Muatan bersih atom (coulomb)					
		q_{C_1}	q_{C_2}	q_{C_3}	q_{C_4}	q_{C_5}	q_{C_6}
1	1,041	-0,005	-0,007	-0,028	0,165	-0,038	-0,010
2	1,146	0,013	0,035	0,154	-0,021	-0,013	-0,029
3	0,740	0,003	-0,045	0,151	0,153	0,150	-0,045
4	-0,699	-0,010	0,026	-0,051	0,028	-0,042	-0,015
5	0,380	-0,014	-0,007	-0,052	0,133	-0,053	-0,007
6	0,778	-0,014	0,168	-0,049	0,167	-0,052	-0,006
7	1,000	-0,002	-0,030	0,148	0,159	-0,035	-0,024
8	-0,046	0,007	0,144	-0,030	-0,019	0,142	-0,032
9	-0,301	-0,004	0,152	-0,026	-0,007	-0,032	-0,013

Salah satu hasil perhitungan dengan menggunakan paket program Hyperchem versi 6.01 akan memberikan data output berupa muatan bersih atom. Pada tabel 3 disajikan data muatan bersih atom untuk atom karbon dari cincin benzena pada sembilan senyawa yang akan digunakan untuk analisis QSAR.

Analisis QSAR

Analisis regresi Multilinear terhadap sembilan senyawa dengan variabel bebas muatan bersih atom dan variabel tidak bebas log(C) menghasilkan model persamaan QSAR :

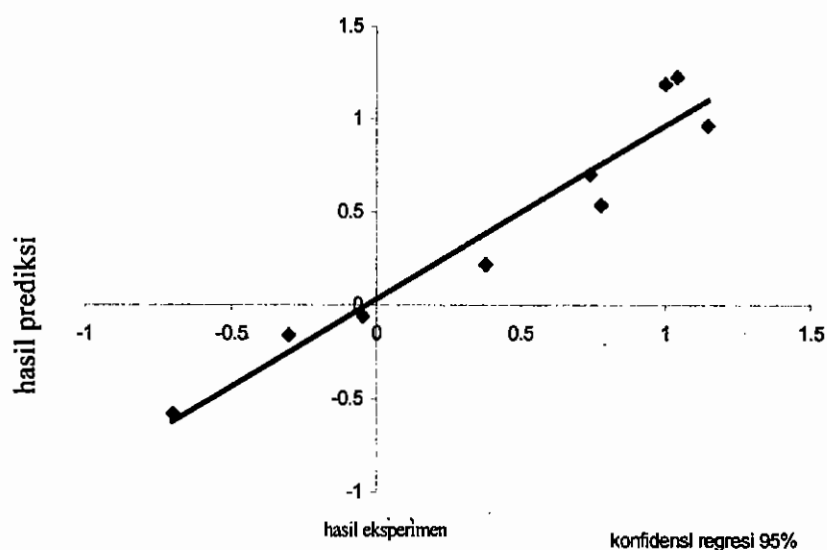
$$\log(C) = 0,883 + 93,584.(q_{C_1}) + 1,903.(q_{C_3}) + 7,893.(q_{C_4}) + 43,501.(q_{C_6})$$

$$n = 9 \quad r^2 = 0,9357 \quad SE = 0,2359 \quad F_{hitung}/F_{tabel} = 2,2778$$

Harga n adalah jumlah seri senyawa isoamil sinamat tersubstitusi yang dianalisis yaitu sembilan senyawa. Nilai SE yang merupakan nilai dari standar deviasi mempunyai nilai yang relatif kecil. Harga r^2 sebesar 0,9357 berarti bahwa sekitar 93,57 % variasi harga log (C) diakibatkan oleh adanya variasi variabel bebas muatan bersih atom. Dengan kata lain dapat dikatakan bahwa perubahan aktivitas senyawa tabir surya pada satu deret senyawa isoamil sinamat sekitar 93,57 % diakibatkan perubahan kerapatan elektron dalam atom-atom yang dipilih. Nilai r^2 yang mendekati 1 ini berarti bahwa korelasi antara variabel bebas dan tak bebasnya mendekati sempurna, pengaruh variabel bebas dalam hal ini muatan bersih atom terhadap log(C) cukup sempurna. Hasil perhitungan secara prediksi dekat dengan hasil perhitungan secara eksperimen. Komparasi data nilai $\log(C)_{eksperimen}$ dengan $\log(C)_{prediksi}$ beserta residualnya disajikan pada tabel 4. Dan diperjelas dengan grafik linear pada gambar 2. Garis lurus yang ditunjukkan grafik merupakan garis hubungan ideal $\log(C)_{prediksi} = \log(C)_{eksperimen}$.

Tabel 4. Hasil prediksi aktivitas senyawa isoamil sinamat tersubstitusi

Senyawa no	log (C)eksperimen	log (C)prediksi	Residual
1	1,041	1,229	-0,188
2	1,146	0,966	0,180
3	0,740	0,701	0,039
4	-0,699	-0,581	-0,118
5	0,380	0,219	0,161
6	0,778	0,537	0,241
7	1,000	1,189	-0,189
8	-0,046	-0,061	0,015
9	-0,301	-0,161	-0,140



Gambar 2. Grafik hasil prediksi aktivitas senyawa tabir surya isoamil sinamat

Nilai F adalah ukuran perbedaan tingkat signifikansi dari model persamaan regresi. Nilai F adalah 14,555 dengan rasio F_{hitung}/F_{tabel} sebesar 2,2778 lebih dari 1, berarti F_{hitung} lebih dari F_{tabel} (F_{tabel} sebesar 6,39). Harga F_{hitung} lebih dari F_{tabel} ($F > 6,39$), maka daerah penerimaan hipotesis nol (H_0) yang terletak di bawah daerah kritis 6,39 yang menyatakan bahwa tidak ada signifikansi statistik dalam persamaan regresi berkaitan dengan jumlah variabel yang digunakan ditolak dan daerah penerimaan H_1 yang menyatakan adanya signifikansi statistik diterima. Sehingga persamaan regresi tersebut dapat diterima sebagai model persamaan terbaik.

Strategi Desain Senyawa Isoamil Sinamat Baru

Dari model persamaan QSAR terbaik diketahui ada empat variabel yang berpengaruh sangat kuat terhadap aktivitas senyawa tabir surya yaitu muatan bersih atom pada C_1 , C_3 , C_4 dan C_6 . Oleh karena itu, untuk memprediksi senyawa tabir surya baru harus memperhatikan model senyawa dengan nilai spesifik pada muatan bersih atom pada atom-atom tersebut. Aktivitas senyawa relatif akan berubah jika muatan-muatan atom pada ke empat atom ini berubah drastis.

Senyawa tabir surya akan efektif jika mampu memberikan perlindungan maksimal (nilai SPF maksimal) pada konsentrasi yang rendah. Dalam hal ini semakin rendah nilai $\log(C)$, maka semakin efektif senyawa tersebut. Dari tabel 4 terlihat bahwa $\log(C)$ akan negatif jika q_{C_1} dan q_{C_6} negatif, untuk itu dilakukan substitusi gugus tertentu di daerah cincin benzena tersebut sehingga q_{C_1} dan q_{C_6} negatif dengan memperhatikan muatan di C_3 dan C_4 . Dari tabel 3 tersebut juga diketahui bahwa untuk mencapai kondisi tersebut q_{C_1} dan q_{C_6} tidak boleh terlalu positif.

Gugus pensubstitusi yang menyebabkan pengurangan nilai negatif besar (penambahan nilai positif cukup besar) terhadap muatan parsial adalah gugus metoksi sehingga jika gugus metoksi akan disubstitusikan di C_3 dan C_4 harus diikuti oleh substitusi di atom C yang lain. Gugus pensubstitusi yang efektif adalah yang tidak membuat substitusi di C_3 dan C_4 mengakibatkan pengurangan nilai negatif besar. Hal ini bisa dilakukan dengan gugus pensubstitusi pemberi elektron pada cincin benzena seperti metil.

Substitusi dilakukan dengan beberapa gugus fungsional dan dengan mempertimbangkan kelayakan posisi gugus di daerah cincin benzena yaitu dengan memperhatikan muatan bersih atom pada atom-atom C_1 , C_3 , C_4 , C_6 serta kemudahan untuk disintesis. Dalam penelitian ini, perancangan model senyawa bisa dilakukan atas dasar strategi-strategi perancangan prediksi senyawa baru. Perancangan senyawa isoamil sinamat tersubstitusi baru secara teoritik dengan metoda QSAR dapat dengan mudah dilakukan. Hal ini karena senyawa-senyawa tersebut dapat dimodelkan secara komputerisasi dan kemudian ditentukan nilai muatan bersih atomnya dengan metoda yang sama seperti pada saat perhitungan struktur elektronik (muatan bersih atom) dari sederet senyawa isoamil sinamat tersubstitusi yang sudah diketahui aktivitasnya. Dengan memasukkan nilai-nilai muatan bersih atom tersebut pada model persamaan terbaik QSAR, didapat harga aktivitas prediksi untuk lima belas senyawa isoamil sinamat baru.

KESIMPULAN

Model hubungan QSAR dari senyawa isoamil sinamat tersubstitusi yang menghubungkan aktivitas senyawa tabir surya sebagai fungsi linear dari muatan bersih atom pada atom-atom karbon penyusun cincin benzena, adalah:

$$\log(C) = 0,883 + 93,584.(q_{C_1}) + 1,903.(q_{C_3}) + 7,893.(q_{C_4}) + 43,501.(q_{C_6})$$

$n = 9$ $r^2 = 0,9357$ $SE = 0,2359$ $F_{hitung}/F_{tabel} = 2,2778$

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi - Departemen Pendidikan Nasional, Republik Indonesia yang telah memberikan dana penelitian melalui Proyek Penelitian Hibah Bersaing VIII/1 tahun 1999/2000 dan Hibah Bersaing VIII/2 tahun 2000/2001.

KEPUSTAKAAN

- Alim, A.H., Pradipta, M.F., Tahir, I., 2000, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Toksisitas Senyawa Fenol, Prosiding Seminar Nasional Kimia Fisika I, Malang.
- Davis, M.R., Quigley, M.N., 1995, *J.Chem. Educ.*, 72, 279-281.
- Hannongboa, S., Lawtrakul, L., Limtrakul, J., 1996, *J.Comp.Aided Molec.Design*, 10, 1-14.

- Kokpol, S.U., Hannongboa, S.V., Thongrit, N., Polman, S., Rode, B.M. and Schwendinger, M.G., 1988, *Anal. Sci.*, 4, 565-568.
- Massicotte, A., 2000, *Sun Exposure and Sunscreen*, An educational Grant from L'Oreal, <http://www.Pharmacyconnects.com/content/phpost/2000/06-00/ce-06-00.htm>
- Rode, B.M., Schwendinger M.G., Kokpol, S.U., Hannongboa S.V., Polman S., 1989, *Monatshefte fur Chemie*, 120, 913-921.
- Tahir, I., Setiaji, B., Alim, A.H., 2000, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Karakter Aroma Senyawa Benzaldehida, *Berkala MIPA*, X, 43-57.
- Tahir, I., Setiaji, B., Raharjo, T.J., Wahyuningsih, T.D., Noegrohati, S., 2000, *Penentuan Spektrum Elektronik Untuk Memprediksi Tipe Aktivitas Senyawa Tabir Surya dari Turunan Isoamil Sinamat*, Prosiding Seminar Nasional Kimia V, Yogyakarta.
- Tahir, I., Setiaji, B., Yahya, M.U., 2001, Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Senyawa N,N-Dimetil-2-Bromo fenil Etil Amina Menggunakan Metoda Validasi Silang, *Berkala MIPA*, XII, 1-36.
- Walters, C., Keeney, A., Wigal, C.T., Johnston, C.R., Cornelius, R.D., 1997, *J. Chem.Educ.*, vol. 47, 1, 99-102.