

**STUDI KOMPUTASI SIFAT ANTIOKSIDAN,  
TOKSISITAS DAN SKOR OBAT DARI SENYAWA  
SCOPOLETIN DAN SCOPOLETIN  
TERMODIFIKASI**

**TESIS**

**ANNISA WULANDARI, S.Si**

**NIM. 1720412015**



**UNTUK**

**KEDJAJAAN**

**BANGSA**

**PROGRAM STUDI MAGISTER KIMIA  
JURUSAN KIMIA FAKULTAS MIPA  
UNIVERSITAS ANDALAS**

**PADANG**

**2020**

## HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Tesis : Studi Komputasi Sifat Antioksidan, Toksisitas dan Skor Obat Dari Senyawa Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi

Nama Mahasiswa : ANNISA WULANDARI

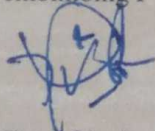
NIM : 1720412015

Program Studi : Ilmu Kimia

Tesis telah diuji dan dipertahankan di depan sidang ujian akhir Magister Ilmu Kimia pada Program Studi MAGISTER KIMIA Jurusan Kimia FMIPA Universitas Andalas dan dinyatakan lulus pada tanggal 24 Juli 2020.

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

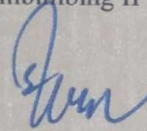
Pembimbing I



Dr. Afrizal

NIP. 196002091987031004

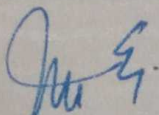
Pembimbing II



Prof. Dr. Emriadi

NIP. 196204091987031003

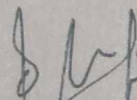
Ketua Jurusan Kimia



Dr. Mai Efdi

NIP. 197205301999031003

Ketua Program Studi Magister



Dr. Zulhadji, M.Eng

NIP. 197102051997021001

## PERNYATAAN

Dengan ini saya, Annisa Wulandari menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik disuatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dicantumkan dalam naskah dan disebutkan dalam daftar kepustakaan.

Padang, Juli 2020

Annisa Wulandari



# STUDI KOMPUTASI SIFAT ANTIOKSIDAN, TOKSISITAS, DAN SKOR OBAT DARI SENYAWA SCOPOLETIN DAN SCOPOLETIN TERMODIFIKASI

Oleh : ANNISA WULANDARI (1720412015)  
(Dibawah bimbingan: Dr. Afrizal dan Prof. Dr. Emriadi)

## Abstrak

Sifat antioksidan, toksisitas dan skor obat dari senyawa scopoletin dan 10 senyawa scopoletin termodifikasi dianalisis secara komputasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis sifat antioksidan, toksisitas dan skor obat dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis. Studi komputasi senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi dianalisis menggunakan metode DFT/B3LYP/6-31G dalam fase gas. Sifat antioksidan dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi dianalisis dengan metode BDE (*Bond Dissociation Energy*), SET-PT (*Single Electron Transfer followed by Proton Transfer*), PA (*Proton Affinity*), dan ETE (*Electron Transfer Enthalpy*). Toksisitas dan skor obat dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi dianalisis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa **2** dan **4** memiliki sifat antioksidan paling kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> prediksi kecil dari 18,5 µM berdasarkan nilai BDE, SET-PT, ETE dan PA yang kecil dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Sifat antioksidan scopoletin dan scopoletin termodifikasi dapat dijelaskan dengan mekanisme Transfer Atom Hidrogen (TAH) dengan nilai BDE berkisar antara 69,986 - 90,510 kkal/mol dalam fase gas. Senyawa **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, dan **10** tidak bersifat toksik (tidak ada resiko) untuk mutasi gen, tumor, iritasi, dan reproduksi. Senyawa scopoletin bersifat resiko menengah untuk reproduksi. Sedangkan Senyawa **6**, **7**, **8**, dan **9** bersifat resiko tinggi (toksik) untuk reproduksi. Senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi (**1-10**) memiliki nilai skor obat positif (0,270-0,503) yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki kemiripan obat yang sebanding dengan obat yang ada. Senyawa **1**, **2**, **3**, **4**, **5** dan **10** diperkirakan dapat digunakan sebagai antioksidan potensial tanpa efek samping pada sistem biologis.

**Kata kunci:** Kimia komputasi, scopoletin, scopoletin termodifikasi, antioksidan, toksisitas, skor obat.

# COMPUTATIONAL STUDIES ON ANTIOXIDANT AND TOXICITY PROPERTIES, DRUG SCORES OF SCOPOLETIN AND MODIFIED SCOPOLETIN COMPOUNDS

by: ANNISA WULANDARI (1720412015)  
(Supervised: Dr. Afrizal dan Prof. Dr. Emriadi)

## Abstract

Antioxidant and toxicity properties, drug scores of scopoletin and 10 modified scopoletin compounds were analyzed through computational. This study aims to analyze the antioxidant and toxicity properties, drug scores of theoretically scopoletin and modified scopoletin compounds. Computational studies of scopoletin and modified scopoletin compounds were analyzed using the DFT/B3LYP/6-31G method in the gas phase. The antioxidant properties of scopoletin and modified scopoletin were analyzed using the BDE (Bond Dissociation Energy), SET-PT (Single Electron Transfer followed by Proton Transfer), PA (Proton Affinity), and ETE (Electron Transfer Enthalpy) methods. The toxicity and drug scores of the scopoletin and modified scopoletin compounds were analyzed using OSIRIS Property Explorer software. The results showed that compound **2** and **4** are modified scopoletin compound that have strong antioxidant properties with  $IC_{50}$  prediction is lower than  $18.5 \mu\text{M}$  based on low BDE, SET-PT, PA, and ETE values compared scopoletin and other modified scopoletin compounds. Antioxidant properties of scopoletin and modified scopoletin compounds can be explained by the mechanism of Atomic Hydrogen Transfer (TAH) with BDE values ranging from  $69.986 - 90.510 \text{ kcal/mol}$  in the gas phase. Compounds **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, and **10** are not toxic (no risk) for gene mutation, tumors, irritation, and reproduction. Scopoletin are medium risk for reproduction. Whereas Compounds **6**, **7**, **8**, and **9** are high risk (toxic) for reproduction. Scopoletin and modified scopoletin compound (**1-10**) has a positive drug score (0.270-0.503) which indicates that the compound has similar drug properties that are comparable to existing drugs. Compounds **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, and **10** are estimated to be used as a potential antioxidant on biological systems.

**Keywords:** Computational chemistry, scopoletin, modified scopoletin, antioxidant, toxicity, drug score.

## KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas taufik dan hidayahNya penulis telah dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini ditulis berdasarkan hasil penelitian yang berjudul "Studi Komputasi Sifat Antioksidan, Toksisitas dan Skor Obat dari Senyawa Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi".

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih banyak kepada Bapak Dr. Afrizal sebagai ketua komisi pembimbing atas saran, arahan dan bimbingannya selama penelitian dan penulisan tesis ini. Selanjutnya ucapan terima kasih penulis tujukan kepada Bapak Prof. Dr. Emriadi sebagai anggota komisi pembimbing yang telah memberikan saran dan kritik, sehingga makalah ini terwujud.

Terimakasih penulis ucapkan kepada suami tercinta Emil Salim, M.Sc, M.Si yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan tesis ini, kemudian kepada kedua orang tua tercinta Efrizon, S.Pd dan Ismi Yurnita, S.Pd yang selalu memberikan dukungan dan do'a kepada penulis dan tidak lupa juga kepada anak tercinta Rain Salim yang telah mengisi hari-hari penulis. Terimakasih penulis ucapkan kepada Bapak Dr. Mai Efdi selaku ketua Jurusan Kimia dan Ibu Imelda, M.Si yang telah meluangkan waktunya untuk berdiskusi dengan penulis. Bantuan dari semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu.

Akhirnya penulis berharap semoga hasil-hasil penelitian yang dituangkan dalam tesis ini bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan dalam sintesis senyawa kimia yang diaplikasikan untuk obat dimasa yang akan datang.

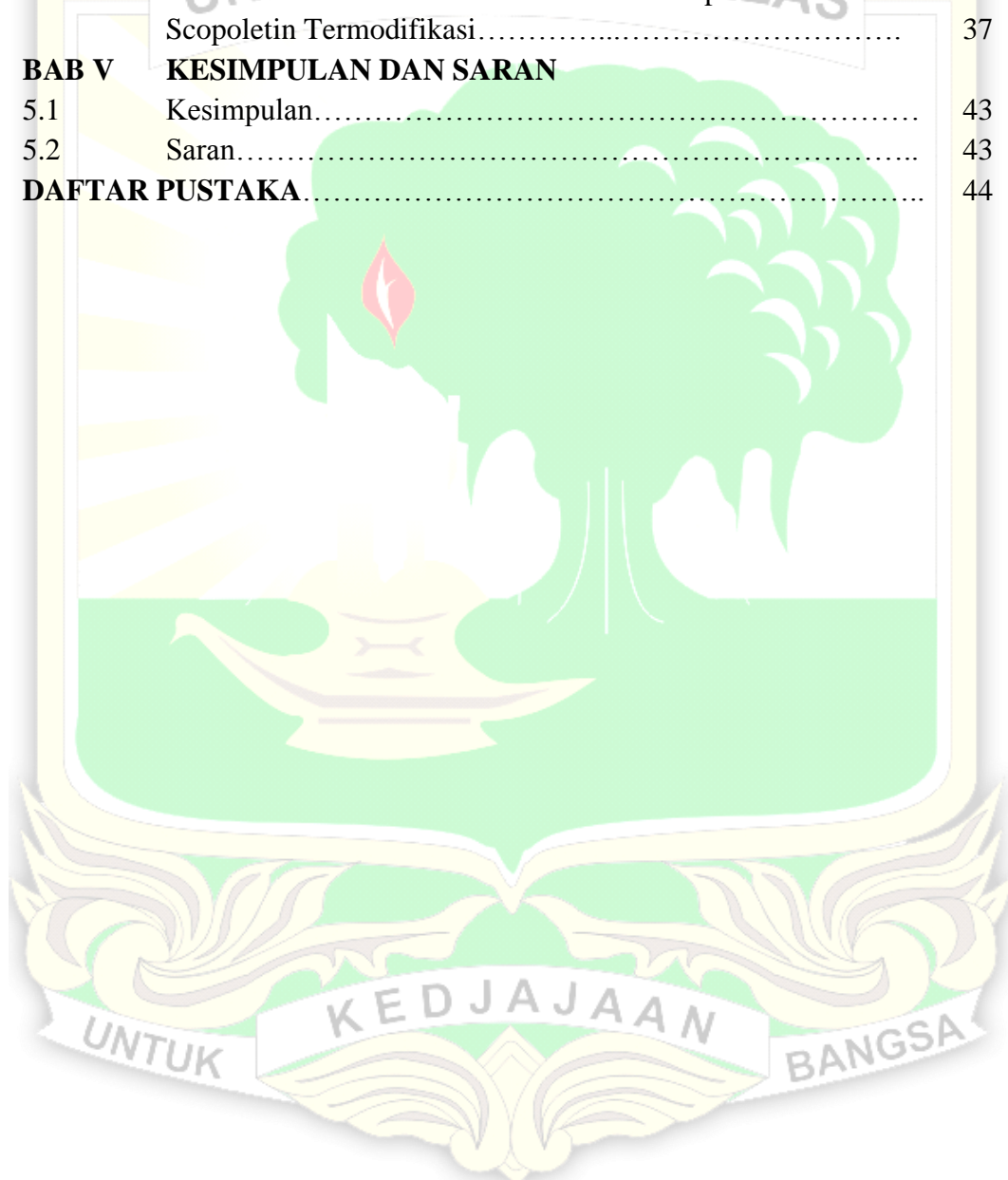
Padang, Juli 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN</b> .....	iii
<b>ABSTRAK</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	ix
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	x
<b>DAFTAR SIMBOL DAN ISTILAH</b> .....	xi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang Penelitian .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Scopoletin.....	4
2.2 Reaksi Sintesis Senyawa Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi.....	5
2.2.1 Reaksi Sintesis Senyawa Scopoletin .....	5
2.2.2 Reaksi Sintesis Senyawa Scopoletin Termodifikasi.....	6
2.3 Antioksidan.....	7
2.4 Toksisitas .....	10
2.5 Kimia Komputasi.....	13
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	16
3.2 Alat dan Bahan.....	16
3.2.1 Alat.....	16
3.2.2 Bahan .....	16
3.3 Tahapan Penelitian.....	16
3.3.1 Optimasi Molekul Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi ...	16
3.3.2 Analisis <i>Frontier Molecular Orbital</i> (FMO).....	24
3.3.3 Analisis Sifat Antioksidan Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi.....	24
3.3.4 Analisis Toksisitas dan Skor Obat Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi.....	25

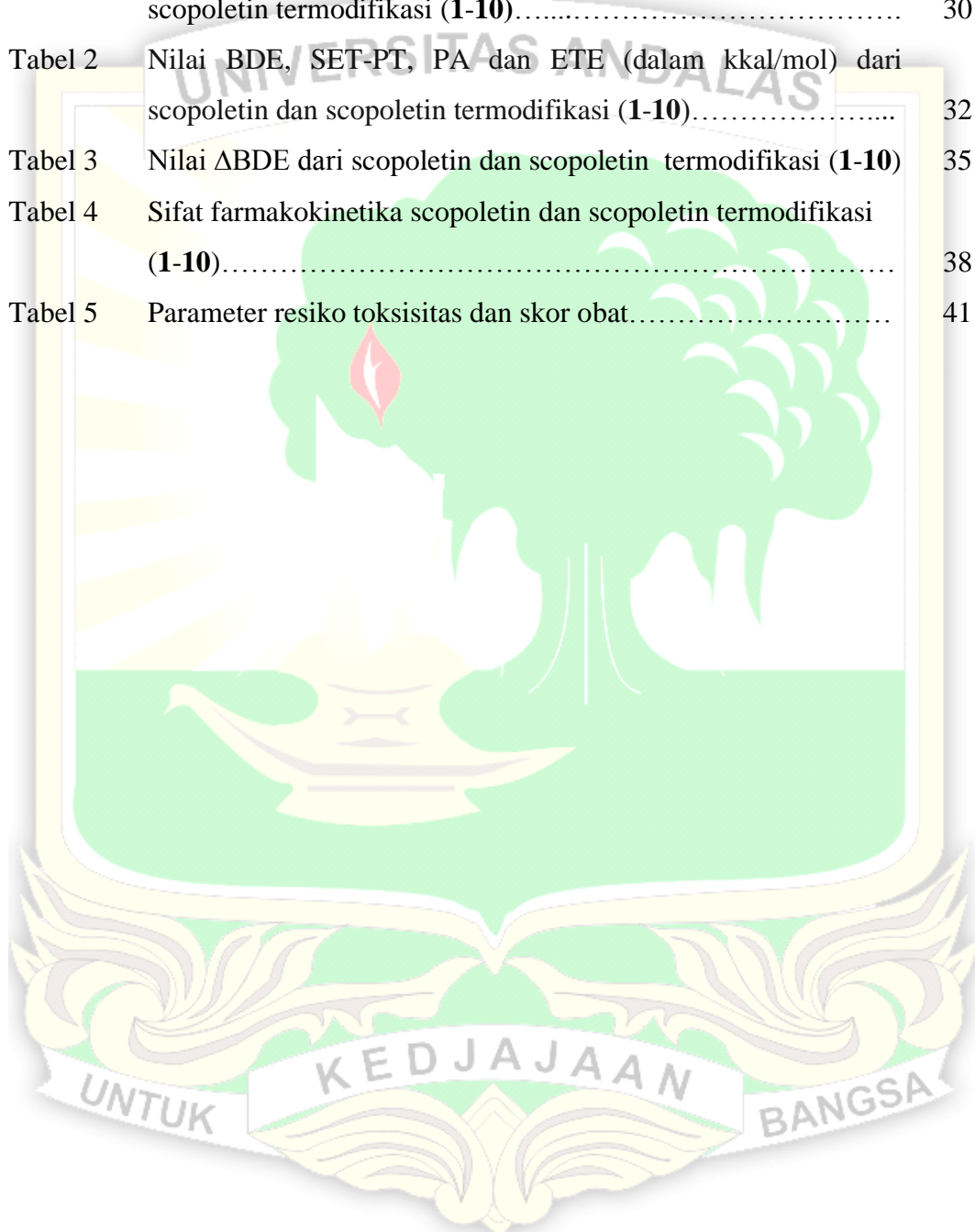
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1	Hasil Optimasi Molekul Scopoletin dan Scopoletin	
	Termodifikasi.....	27
4.2	Hasil Analisis <i>Frontier Molecular Orbital</i> (FMO).....	28
4.3	Hasil Analisis Sifat Antioksidan Scopoletin dan Scopoletin	
	Termodifikasi.....	31
4.4	Hasil Analisis Toksisitas dan Skor Obat Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi.....	37
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1	Kesimpulan.....	43
5.2	Saran.....	43
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	44





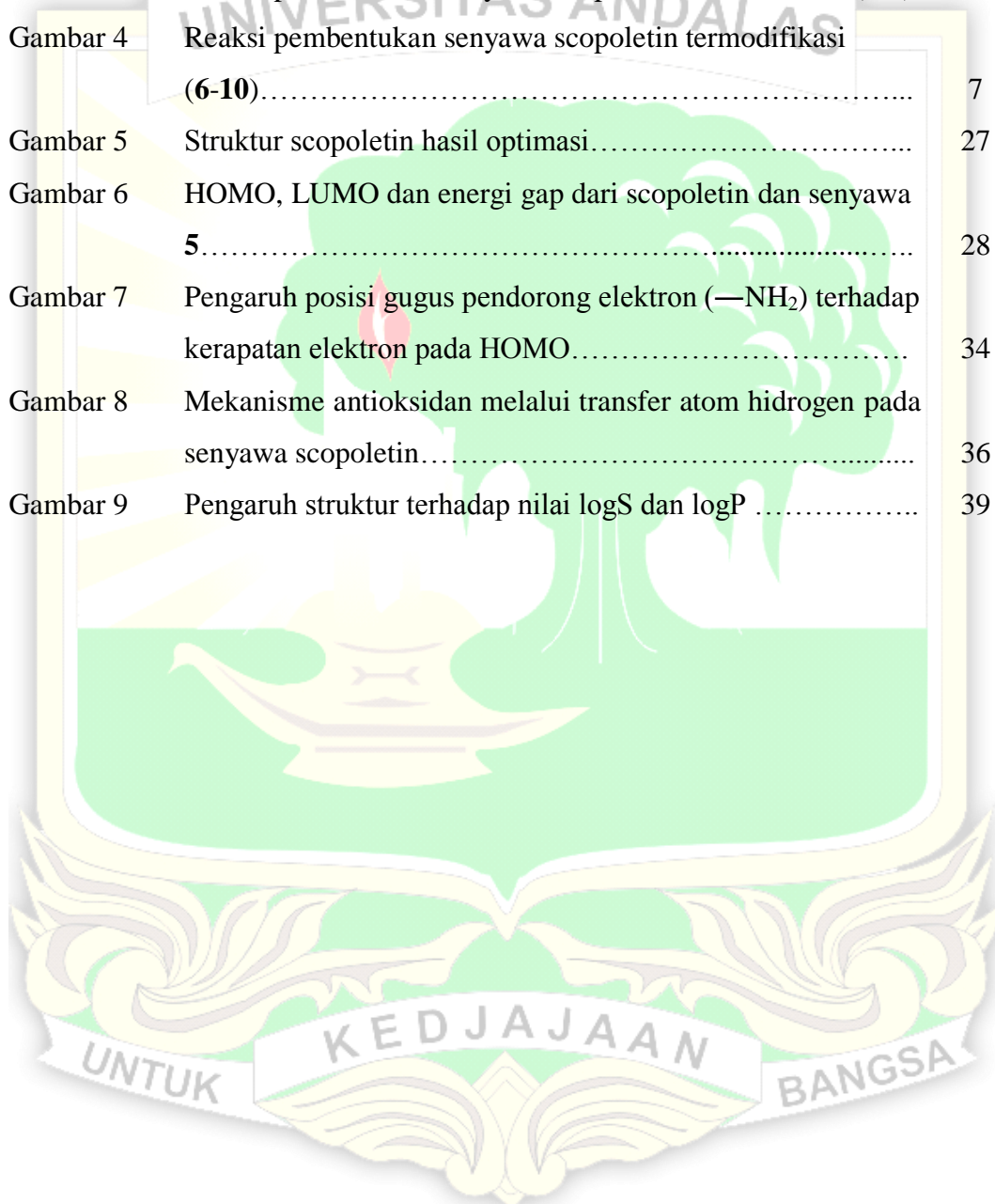
## DAFTAR TABEL

Tabel 1	$E_{HOMO}$ , $E_{LUMO}$ , band gap, dan momen dipol dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10).....	30
Tabel 2	Nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE (dalam kkal/mol) dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10).....	32
Tabel 3	Nilai $\Delta BDE$ dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10)	35
Tabel 4	Sifat farmakokinetika scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10).....	38
Tabel 5	Parameter resiko toksisitas dan skor obat.....	41



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Struktur scopoletin (7-hidroksi-6-metoksi kumarin).....	4
Gambar 2	Reaksi pembentukan senyawa scopoletin.....	5
Gambar 3	Reaksi pembentukan senyawa scopoletin termodifikasi (1-5)	6
Gambar 4	Reaksi pembentukan senyawa scopoletin termodifikasi (6-10).....	7
Gambar 5	Struktur scopoletin hasil optimasi.....	27
Gambar 6	HOMO, LUMO dan energi gap dari scopoletin dan senyawa 5.....	28
Gambar 7	Pengaruh posisi gugus pendorong elektron ( $-NH_2$ ) terhadap kerapatan elektron pada HOMO.....	34
Gambar 8	Mekanisme antioksidan melalui transfer atom hidrogen pada senyawa scopoletin.....	36
Gambar 9	Pengaruh struktur terhadap nilai logS dan logP .....	39



## DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

S	NAMA	PEMAKAIAN PERTAMA KALI PADA HALAMAN
IC <sub>50</sub>	Persen konsentrasi	1
μM	Satuan	1
g/mol	Satuan	4
°C	Celcius	4
mg/kg	Satuan massa	4
T	Temperatur	10
ΔH	Entalpi	10
Log P	Lipofilisitas	10
Log S	Kelarutan	10
Å	Amstrong	11
π	Keserupaan dengan obat	11
Ti	Tipe risiko	12
B3LYP	Fungsi pertukaran Becke	13
6-31-6 (d,p)	Set dasar	14
eV	Electron volt	28
E <sub>HOMO</sub>	Energi HOMO	28
E <sub>LUMO</sub>	Energi LUMO	28
Debye	Satuan momen dipol	30
Kkal/mol	Satuan energi	32
M+	Mesomeri	33
%	Persen	35
ΔBDE	Relatif BDE	35

ISTILAH	NAMA	PEMAKAIAN PERTAMA KALI PADA HALAMAN
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>	1
TAH	Transfer Atom Hidrogen	1
DPPH	<i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>	1
ADME	Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi	2
DFT	<i>Density Functional Theory</i>	2
BHA	Butil Hidroksi Anisol	8
BHT	Butil Hidroksi Toluena	8
PG	Propil galat	8
ArOH	Antioksidan Fenolik	9
HAT	<i>Hydrogen Atom Transfer</i>	9
BDE	<i>Bond Dissociation Energy</i>	9

SET-PT	<i>Single Electron Transfer Followed by Proton Transfer</i>	9
PI	<i>Potential Ionization</i>	9
PDE	<i>Proton Dissociation Enthalpy</i>	9
SPLET	<i>Sequential Proton Loss Electron Transfer</i>	9
PA	<i>Proton Affinity</i>	9
ETE	<i>Electron Transfer Enthalpy</i>	9
HBD	<i>Hydrogen Bond Donor</i>	11
HBA	<i>Hydrogen Bond Acceptor</i>	11
MW	<i>Molecular Weight</i>	11
ROTB	<i>Rotatable Bond</i>	11
TPSA	<i>Total Polar Surface Area</i>	12
DS	<i>Drug score</i>	13
HF	<i>Hartree fock</i>	13
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>	15
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>	15
3D	<i>Tiga dimensi</i>	16
RO5	<i>Rule of 5</i>	37
BM	<i>Berat Molekul</i>	39



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Hasil optimasi molekul dari scopoletin termodifikasi
- Lampiran 2 HOMO-LUMO dari scopoletin termodifikasi
- Lampiran 3 Perhitungan nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi
- Lampiran 4 Data toksisitas dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi menggunakan aplikasi OSIRIS Property Explorer



# BAB I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang Penelitian

Stres oksidatif yang diinduksi oleh generasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan penyebab utama sejumlah gangguan kronis pada manusia, seperti kanker, diabetes, Alzheimer, neu-rodegenerative, kardiovaskular, paru-paru, hati, ginjal, dan radang usus (Aline *et al.*, 2014). Untuk menetralkan ROS ini, tubuh memiliki mekanisme pertahanan normal yang disediakan oleh metabolit sekunder yang disebut antioksidan. Senyawa antioksidan mampu melawan efek berbahaya yang disebabkan oleh ROS dan 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).

Senyawa yang bersifat sebagai antioksidan tersebar luas di berbagai bagian tumbuhan seperti buah-buahan, daun, bunga, akar, kulit batang, dan biji (Li *et al.*, 2017) dan (Friedman *et al.*, 2017). Alrawaiq *et al* (2014) melaporkan bahwa golongan senyawa fenolik baik alami maupun sintetis memiliki aktivitas antioksidan yang sangat menjanjikan. Senyawa fenolik mengandung gugus hidroksil yang membuatnya mampu menangkap radikal bebas dan mekanisme utama untuk reaksi penangkapan radikal bebas melalui Transfer Atom Hidrogen (TAH) (Wang *et al.*, 2018).

Scopoletin (7-hidroksi-6-metoksi kumarin) adalah salah satu senyawa fenolik kumarin yang banyak diisolasi dari kelompok tanaman *phytoalexin*. Scopoletin memiliki spektrum aktivitas biologis yang luas, seperti antiinflamasi, antitumor, antioksidan, hepatoprotektif, insektisida, dan antijamur (Zhow *et al.*, 2019). Aktivitas antioksidan dari scopoletin secara *in vitro* menunjukkan penghambatan terhadap radikal bebas DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) dengan nilai  $IC_{50} = 18,5 \mu M$  (Ponnam *et al.*, 2014). Nilai tersebut menunjukkan bahwa scopoletin memiliki kecenderungan kuat untuk menghilangkan stres oksidatif. Aktivitas

antioksidan dari suatu senyawa sangat dipengaruhi oleh strukturnya. Vazquez *et al* (2013) menggambarkan senyawa hasil sintesis turunan kumarin-kalkon memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dari struktur kumarin sederhana. Matos *et al* (2015) juga mensintesis senyawa kumarin-resveratrol dengan aktivitas antioksidan yang sangat baik. Fakta ini mendorong peneliti untuk melakukan modifikasi terhadap struktur dasar scopoletin untuk memperoleh senyawa scopoletin termodifikasi dan mempelajari sifat antioksidannya secara teoritis. Belum ada penelitian yang spesifik membahas pengaruh penambahan substituen pada struktur scopoletin yang juga merupakan senyawa turunan kumarin.

Senyawa antioksidan, selain dapat menghambat dan menetralkan radikal bebas, dapat juga memberikan efek toksik yang dapat mengakibatkan terjadinya mutasi gen, tumor, iritasi dan gangguan reproduksi. Senyawa antioksidan harus memenuhi parameter farmakokinetik termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME).

Pada penelitian ini telah dilakukan analisis sifat antioksidan senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis menggunakan metode perhitungan *Density Functional Theory* (DFT). Modifikasi senyawa scopoletin bertujuan untuk mengetahui senyawa yang memberikan sifat antioksidan yang lebih baik dibandingkan scopoletin itu sendiri secara teoritis. Jenis substituen yang ditambahkan berupa substituen yang bersifat penarik elektron dan pendorong elektron. Disamping itu juga dianalisis toksisitas dan skor obat dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer* untuk mengetahui potensinya sebagai obat dimasa yang akan datang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana sifat antioksidan dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis menggunakan metode DFT?

2. Bagaimana toksisitas dan skor obat dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer*?

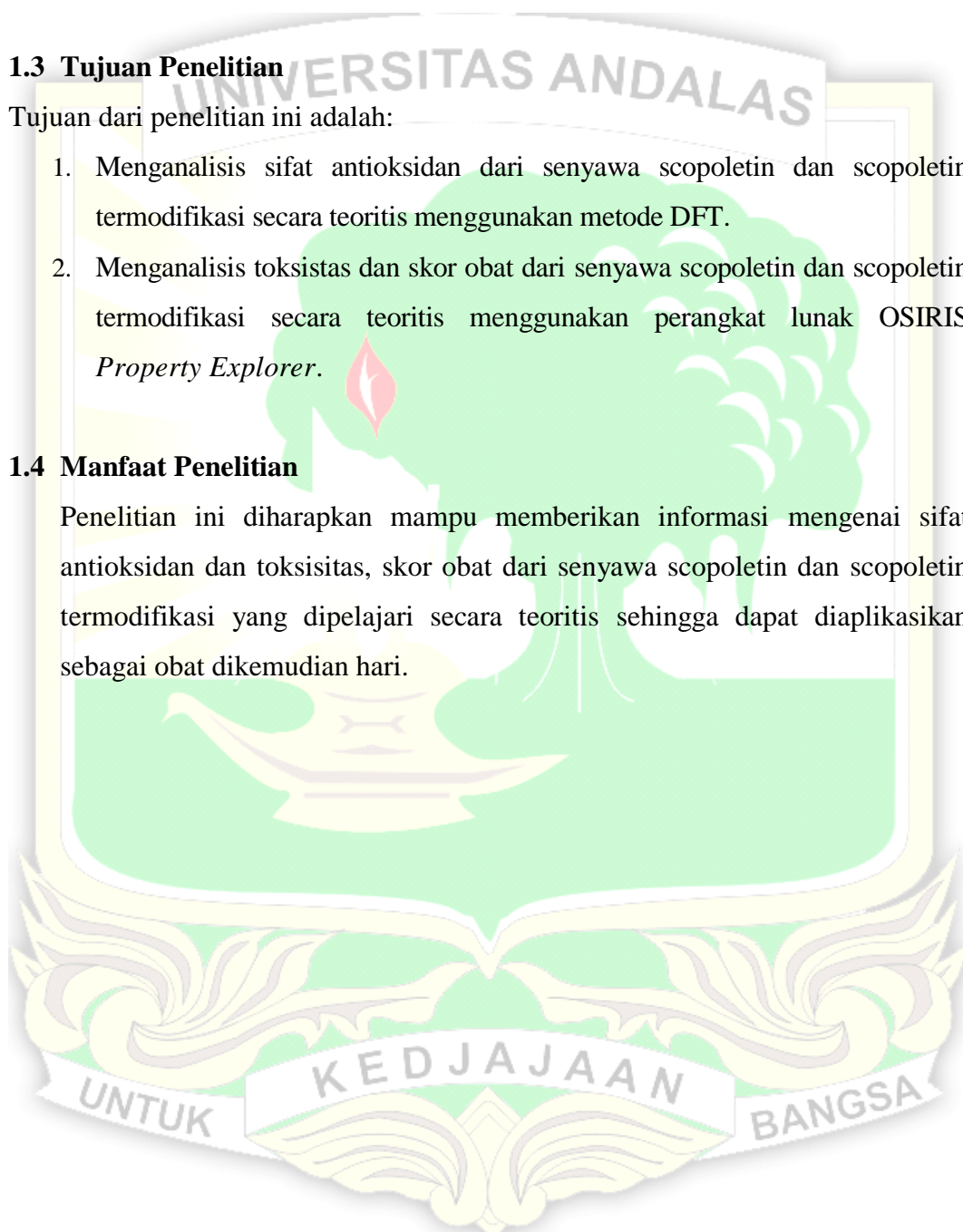
### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis sifat antioksidan dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis menggunakan metode DFT.
2. Menganalisis toksistas dan skor obat dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis menggunakan perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai sifat antioksidan dan toksisitas, skor obat dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi yang dipelajari secara teoritis sehingga dapat diaplikasikan sebagai obat dikemudian hari.

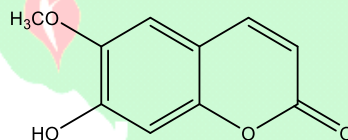




## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Scopoletin

Scopoletin (7-hidroksi-6-metoksi kumarin) adalah senyawa fenolik kumarin alami yang termasuk senyawa penting dari kelompok *phytoalexins* (Tal *et al.*, 1985). Scopoletin diisolasi dari banyak tanaman seperti *Polygala sabulosa*, *Erycibe obtusifolia*, *Aster tataricus*, *Foeniculum vulgare*, *Artemisia annua*, *Sinomonium acutum*, dan *Melia azedarach*. Scopoletin memiliki berat molekul 192 g/mol dan titik leleh 204-206 °C (Vasconcelos *et al.*, 1998). Struktur scopoletin dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Struktur scopoletin (7-hidroksi-6-metoksi kumarin)

Beberapa tanaman dari famili *Aceraceae*, *Asteraceae*, *Euphorbiaceae*, *Fabaceae*, *Rubiaceae*, *Meliaceae*, *Rutaceae* mengandung scopoletin dalam jumlah yang tinggi (Tiwawat *et al.*, 2018). Scopoletin memiliki spektrum aktivitas biologis yang luas, seperti antiinflamasi, antitumor, antioksidan, hepatoprotektif, insektisida, dan antijamur (Zhou *et al.*, 2019). Pan R. (2010) melaporkan bahwa scopoletin efektif dalam mengatasi radang sendi pada sampel uji tikus, meningkatkan kemungkinan penerapannya sebagai agen terapi untuk penyakit autoimun.

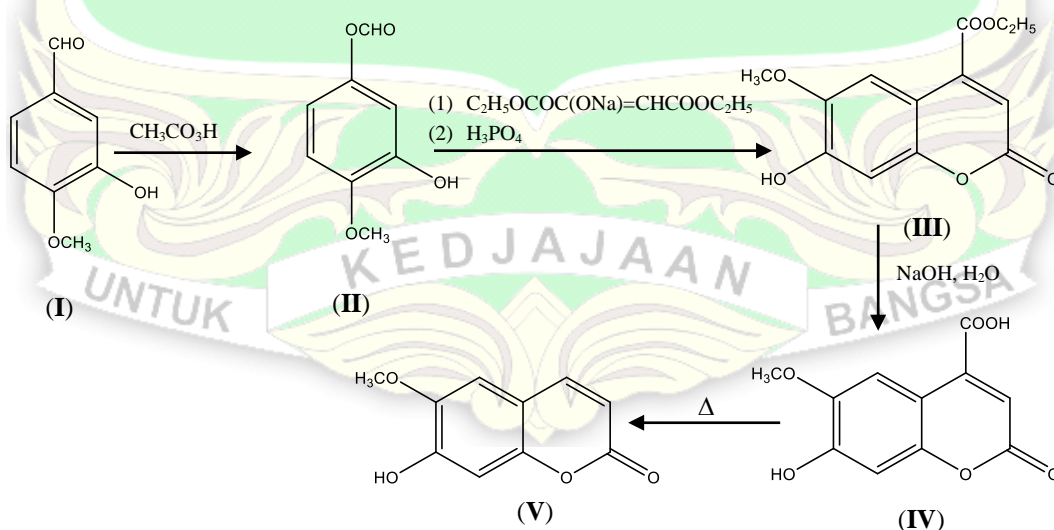
Secara klinik, scopoletin telah diuji memiliki sifat sebagai antinyeri akibat gangguan saraf, sakit jantung, saraf pada otot (Adesina, 1982), bahkan juga bersifat sebagai antidiabetes dengan mengurangi resistensi insulin dan antikoagulan (Chang *et al.*, 2015). Pada penyakit infeksi, scopoletin menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* dan *Escherichia coli* (Deng *et al.*, 2007). Pada sampel uji hewan, scopoletin dalam dosis rendah (1 mg/kg) memiliki potensi untuk mengatur

hipertiroid dan hiperglikemia (Moon *et al.*, 2007), gangguan pembekuan darah dan metabolisme lemak pada hewan (Xia *et al.*, 2007).

## 2.2 Reaksi Sintesis Senyawa Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi

### 2.2.1 Reaksi Sintesis Senyawa Scopoletin

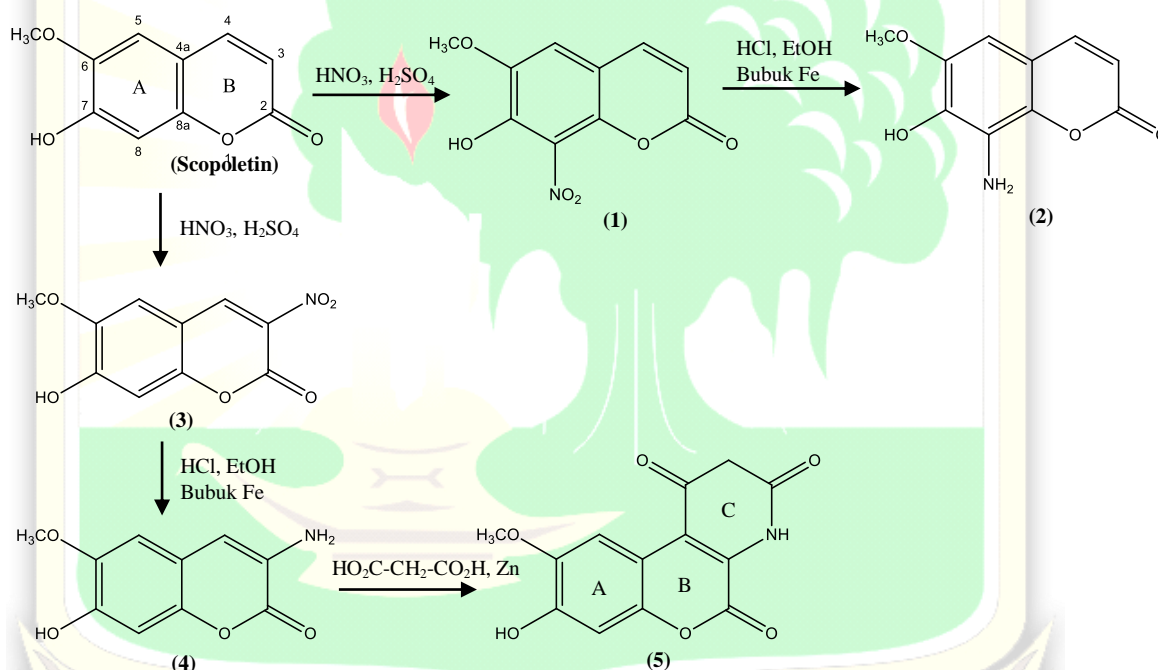
Senyawa turunan kumarin merupakan senyawa kimia penting pada industri obat-obatan, parfum dan industri pertanian. Salah satu turunan kumarin yang memiliki bioaktivitas yang luas adalah senyawa scopoletin. Pada tanaman, scopoletin dapat mempercepat perkecambahan biji, melawan penyakit dan juga pertumbuhan tanaman. Beberapa metode sudah dilaporkan dalam sintesis scopoletin yang melibatkan tahapan reaksi dari senyawa prekursor seperti kumarin, fenol, isovanilin dan 2,4-dihidroksi anisole. Scopoletin dapat disintesis dari senyawa prekursor isovanilin dengan persen hasil yang sangat baik (Donald, 1961), skemanya dapat dilihat pada Gambar 2. Isovanilin komersil (**I**) dengan larutan asam perasetat ( $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ ) dalam etil asetat menghasilkan senyawa 3-hidroksi-4-metoksi fenil format (**II**). Senyawa II direaksikan dengan sodium dietil oksaloasetat ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOC}(\text{ONa})=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ ) dalam suasana asam menghasilkan senyawa etil scopoletin-4-karboksilat (**III**). Reaksi saponifikasi terhadap senyawa III dengan  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$  menghasilkan senyawa asam scopoletin-4-karboksilat (**IV**).



**Gambar 2.** Reaksi pembentukan senyawa scopoletin

### 2.2.2 Reaksi Sintesis Senyawa Scopoletin Termodifikasi

Scopoletin dapat dimodifikasi melalui reaksi kimia seperti reaksi substitusi, eliminasi, adisi, penataan ulang, oksidasi reduksi, nitrasi, dan siklisasi. Modifikasi kimia terhadap senyawa scopoletin dilakukan untuk menghasilkan senyawa baru dengan sifat fisika dan sifat kimia yang berbeda. Struktur kimia memiliki pengaruh yang signifikan terhadap sifat dan bioaktivitas senyawa itu sendiri. Senyawa scopoletin dapat dimodifikasi untuk menghasilkan senyawa scopoletin termodifikasi, seperti pada Gambar 3 dan 4. Senyawa scopoletin termodifikasi dibawah ini belum pernah disintesis sebelumnya.

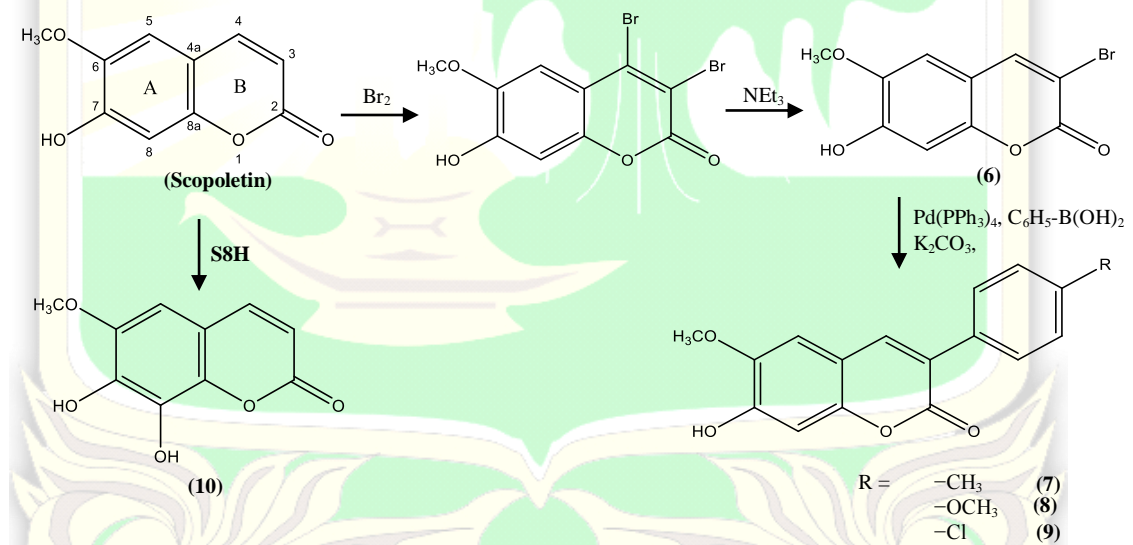


**Gambar 3.** Reaksi pembentukan senyawa scopoletin termodifikasi (1-5)

Pada Gambar 3 dapat dilihat reaksi sintesis senyawa scopoletin termodifikasi (1-5). Struktur scopoletin disubstitusi (nitrasi) menggunakan asam nitrat ( $\text{HNO}_3$ ) dan katalis asam sulfat ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) untuk mendapatkan senyawa 7-hidroksi-6-metoksi-8-nitro-kumarin (1) dan senyawa 7-hidroksi-6-metoksi-3-nitro-kumarin (3), kemudian senyawa 1 dan 3 direduksi menjadi senyawa 8-amino-7-hidroksi-6-metoksi-kumarin (2) dan 3-amino-7-hidroksi-6-metoksi-kumarin (4) dengan penambahan asam klorida, etanol dan bubuk Fe. Sedangkan senyawa 4 disiklisasi

dengan penambahan dikarboksilat ( $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ ) dan Zn untuk mendapatkan senyawa 8-hidroksi-9-metoksi-kumaro[3,4-b]piridin-1,3,5(4H)-trione (**5**).

Pada Gambar 4 struktur scopoletin dimodifikasi untuk mendapatkan senyawa **6-10**. Scopoletin dibrominasi dengan menggunakan  $\text{Br}_2$  kemudian disubstitusi dengan menggunakan trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ) untuk mendapatkan senyawa 3-bromo-7-hidroksi-6-metoksi-kumarin (**6**). Senyawa **6** kemudian dilakukan reaksi Suzuki kopleng menggunakan katalis paladium ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) dan reagen boron ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{B}(\text{OH})_2$ ) untuk mendapatkan senyawa 7-hidroksi-6-metoksi-3-(p-tolil)-kumarin (**7**), 7-hidroksi-6-metoksi-3-(4-metoksifenil)-kumarin (**8**) dan 7-hidroksi-6-metoksi-3-(4-klorofenil)-kumarin (**9**). Senyawa **7,8-dihidroksi-6-metoksi-kumarin (10)** diperoleh dari reaksi biosintesis dari scopoletin dengan enzim scopoletin-8-hidroksilase (S8H) (Pascal *et al.*, 1996; Nick *et al.*, 2018 dan Francais *et al.*, 2007).



**Gambar 4.** Reaksi pembentukan senyawa scopoletin termodifikasi (**6-10**)

### 2.3 Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memperlambat atau mencegah terjadinya kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas dengan jalan meredam aktivitas radikal bebas atau memutus rantai reaksi oksidasi. Radikal bebas adalah molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Radikal bebas sangat reaktif dan tidak stabil

dan untuk mencapai kestabilan radikal bebas akan bereaksi dengan atom atau molekul disekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron. Reaksi ini berlangsung terus menerus dan menimbulkan reaksi berantai yang dapat merusak struktur sel. Apabila tidak dihentikan akan menimbulkan berbagai macam penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini, serta penyakit degeneratif lainnya (Inggrid *et al.*, 2014).

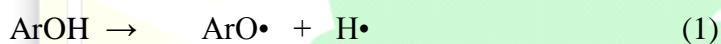
Kelompok senyawa yang telah terbukti dalam melawan proses oksidasi pada sel adalah senyawa polifenol (Shahidi *et al.*, 2015). Spesies ini merupakan kelas senyawa organik yang ditandai dengan adanya beberapa unit struktural fenol. Menurut perbedaan dalam struktur kimianya, polifenol disusun dalam beberapa jenis, seperti flavonol, chalcone, flavone, lignan, dan hydroxycoumarin. Senyawa-senyawa ini ditemukan dalam bahan alami (terutama di jaringan daun, lapisan kulit batang, bunga, dan buah-buahan). Spesies kimia ini sangat diminati karena sifat dan manfaatnya yang berhubungan dengan kesehatan (Guajardo *et al.*, 2013). Polifenol dianggap sebagai pelengkap makanan fungsional yang menjanjikan karena sifat antioksidan, anti-bakteri, anti-inflamasi, anti tumor, dan anti-virus yang tinggi (Zhang *et al.*, 2014). Sifat-sifat ini disebabkan oleh kemampuan senyawa polifenol untuk menetralkan radikal bebas (Wright *et al.*, 2001). Oleh karena itu, ada fokus berkelanjutan dalam industri kimia, makanan, dan farmasi dalam menemukan sumber antioksidan baru untuk mencegah kerusakan akibat radikal bebas. Selain itu, penjelasan aktivitas antioksidan polifenol dapat menjadi sangat penting untuk memahami sifat biologis lainnya dan menurut salah satu penjelasan tentang bioavailabilitas polifenol (D'Archivio *et al.*, 2010): “kesimpulan pasti tentang bioavailabilitas sebagian besar polifenol sulit diperoleh dan diperlukan penelitian lebih lanjut.”

Berdasarkan sumbernya antioksidan dibagi dalam dua kelompok, yaitu antioksidan sintetis (antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesis reaksi kimia) dan antioksidan alami (antioksidan hasil ekstraksi bahan alami). Antioksidan sintetis misalnya *butil hidroksi anisol* (BHA), *butil hidroksi toluena* (BHT) dan *propil galat* (PG). Kebanyakan sumber antioksidan alami adalah tumbuhan dan umumnya merupakan senyawa fenolik yang tersebar di seluruh bagian tumbuhan

baik di kulit batang, biji, daun, buah, akar, bunga maupun serbuk sari (Nisa, 2013).

Antioksidan fenolik (ArOH) menghambat proses oksidasi dengan mendonorkan atom H ke rantai *peroxyl* pembawa radikal (ROO•) pada tingkat yang jauh lebih cepat dibandingkan dengan rantai propagasi sehingga menghasilkan produk netral (ROOH) yang tidak bisa memperluas reaksi berantai (Meysam, 2014) dan (Mendes *et al.*, 2018). Secara umum, mekanisme pemutusan rantai radikal dapat dihambat melalui 3 mekanisme utama, yaitu:

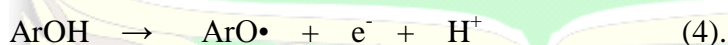
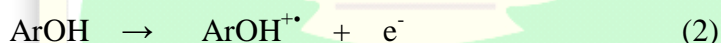
a. *Hydrogen Atom Transfer (HAT)*.



Parameter yang dipengaruhi oleh mekanisme ini yaitu nilai BDE (*Bond Dissociation Energy*), dimana semakin rendah nilai BDE maka semakin mudah terputusnya ikatan O-H pada senyawa fenolik. Lemahnya energi disosiasi ikatan O-H akan mempercepat reaksi dengan radikal bebas (Persamaan 1).

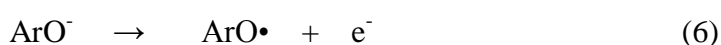
b. *Single Electron Transfer followed by Proton Transfer (SET-PT)*.

Langkah pertama adalah pembentukan kation radikal, langkah kedua deprotonasi dari  $\text{ArOH}^{+\bullet}$  diikuti dengan protonasi ROO• (Persamaan 2, 3 dan 4). Parameter yang berpengaruh yaitu *potential ionisation (PI)* dan *Proton Disosiation Enthalpy (PDE)*.



c. *Sequential Proton Loss Electron Transfer (SPLET)*.

Baru-baru ini mekanisme lain telah ditemukan, mekanisme ini terjadi melalui 2 tahapan yang terjadi secara berurutan, yaitu transfer proton dan kehilangan elektron. Pertama sesuai dengan mekanisme afinitas proton (Persamaan 5) dari fenoksida yang teranion. Pada langkah kedua terjadi transfer elektron dari anion fenoksida terhadap ROO• dan terbentuk radikal fenoksi (Persamaan 6). Parameter terkait yaitu *proton affinity (PA)* dan *electron transfer enthalpy (ETE)*.



Entalpi total dari variabel X,  $H(X)$  pada temperatur T biasanya diperkirakan dengan menggunakan persamaan (7) berikut:

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

Dari perhitungan entalpi total maka dapat dihitung nilai BDE, SET-PT, PA, dan ETE menggunakan persamaan (8, 9, 10 dan 11) dibawah ini:

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

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

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

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

Efek substituen penting dari konsep struktural mempengaruhi sifat kimia, fisikokimia, dan biokimia dari suatu senyawa. Beberapa tahun terakhir banyak eksperimen dan penyelidikan teoritis dilakukan terhadap fenol dan fenol mono-disubstitusi dalam fase gas dan pelarut. Aini (2007) melaporkan bahwa nilai *bond disosiasi energy* (BDE) sangat dipengaruhi oleh substituen yang terikat pada senyawa antioksidan.

#### 2.4 Toksisitas

Toksisitas adalah suatu keadaan yang menandakan adanya efek toksik/racun yang terdapat pada bahan kimia sebagai sediaan *single dose* atau campuran. Uji toksisitas dilakukan untuk mendapatkan informasi atau data tentang toksisitas suatu bahan kimia pada hewan uji (Alves *et al.*, 2016). Pada umumnya pengukuran toksisitas dapat dilakukan secara *in-vivo* dengan menggunakan hewan percobaan. Meskipun ekstrapolasi hasil testing dari hewan percobaan ke manusia sulit dilakukan namun penggunaan hewan percobaan mempunyai beberapa keuntungan, antara lain mudah, murah, dan dapat dikontrol (dosis dan lama percobaan), selain itu pengamatan lebih detail dapat dilakukan melalui uji histopatologi.

Risiko toksisitas seperti mutagenik, tumorigenik, iritan dan reproduksi dan sifat fisiko-kimia seperti logP (lipofilisitas), kelarutan (logS), berat molekul, keserupaan dengan obat dan skor obat dapat dihitung melalui perangkat lunak OSIRIS Property Explorer. Untuk skrining potensi obat, studi toksikologi sangat

penting dan skor obat harus positif. Sebelum masuk jauh kedalam aktivitas biologis molekul, pengetahuan tentang toksisitasnya sangat diperlukan (Alves *et al.*, 2016).

Sebagai langkah awal untuk meneliti tingkat kemampuan obat suatu molekul, sifat farmakokinetik obat seperti molekul in-silico dapat diprediksi menggunakan aturan lima Lipinski (five rule). Aturan ini menyatakan bahwa molekul kemungkinan aktif secara oral jika itu memenuhi ketentuan berikut:

1. *Hydrogen bond donor* (HBD) < 5
2. *Hydrogen bond acceptor* (HBA) < 10
3. *Molecular weight* (MW) < 500 g/mol
4. LogP < 5
5. *Rotatable bond* (ROTB) < 10

Pengecualian untuk aturan ini juga terjadi. Agar senyawa aktif secara oral, senyawa tersebut tidak boleh melanggar lebih dari satu aturan. Ada tambahan aturan terhadap aturan 5 Lipinski yang menyatakan bahwa luas permukaan kutub polar harus kurang atau sama dengan 140 Å dan kelarutan (logS) besar dari -4. Dalam menghitung sifat transportasi obat, luas permukaan kutub polar dari molekul merupakan faktor penting. Biasanya atom oksigen, nitrogen dan hidrogen yang terikat disimpulkan untuk menghitung luas permukaan kutub polar (Ertl, P. *et al.*, 2000).

Sifat fisikokimia LogP, logaritma koefisien partisi antara n-oktanol dan air, merupakan sifat yang menggambarkan molekul hidrofobik. Untuk menghitung nilai logP, kontribusi dari beberapa fragmen dasar kecil dan lebih besar, ikatan hidrogen intramolekul dan interaksi muatan harus dipertimbangkan. Nilai logP harus kurang dari 5, yang merupakan batas atas untuk menembus biomembran sesuai dengan aturan lima Lipinski. Nilai logP molekul kurang dari 5 menunjukkan probabilitas yang bahwa molekul tersebut akan terserap dengan baik (René E.G. *et al.*, 2017).

Kelarutan obat (dinyatakan sebagai logS) merupakan faktor penting untuk menggambarkan proses penyerapan. Kelarutan yang buruk menyebabkan penyerapan yang buruk dan bioavailabilitas. Obat komersial umum memiliki nilai



logS lebih besar dari -4. Mengenai berat molekul (MW), molekul yang memiliki berat kurang dari 500 g/mol maka akan mudah dalam proses penyerapan dan sesuai dengan aturan lima Lipinski. Selain itu, deskriptor lain yang baik dari penyerapan adalah total luas permukaan kutub (TPSA), termasuk penyerapannya dalam usus, bioavailabilitas, permeabilitas dan penetrasi (René E.G. *et al.*, 2017).

Skor obat (DS) adalah kombinasi dari sifat fisikokimia (LogP, logS, TPSA dan berat molekul) dan risiko toksisitas (mutagenik, tumorigenik, iritan dan reproduksi) menjadi satu nilai praktis yang dapat digunakan untuk menilai potensi suatu senyawa untuk memenuhi syarat sebagai obat (René E.G. *et al.*, 2017). 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 (Hassan *et al.*, 2015). Skor obat yang positif menunjukkan bahwa molekul sebagian besar memiliki fragmen yang mirip dengan obat yang digunakan. Keserupaan obat, logP, logS, berat molekul dan risiko toksisitas bergabung menjadi nilai global, yang disebut skor obat, untuk kandidat obat baru yang potensial. Itu dapat dihitung sebagai:

$$DS = \pi \left( \frac{1}{2} + \frac{1}{2} S_i \right) \pi t_i \quad (12)$$

dimana,

$$S_i = (1 + S^{ap+b})^{-1} \quad (13)$$

DS adalah *drug score* (skor obat) dan  $S_i$  adalah kontribusi dari logP, logS, berat molekul dan keserupaan dengan obat ( $\pi$ ) yang diperoleh dari Persamaan (12) dan (13), yang merupakan kurva spline. 'a' dan 'b' adalah parameter untuk logP, logS, berat molekul dan kemiripan obat dan memiliki nilai masing-masing (1, -5), (1, 5), (0,012, -6) dan (1, 0). '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 (Vijisha *et al.*, 2019).

## 2.5 Kimia Komputasi

Kimia Komputasi menjadi salah satu bidang kimia yang berkembang sangat cepat seiring dengan peningkatan kemampuan komputer dalam melakukan perhitungan kimia (Pranowo, 2009). Eksperimen komputer (*Computer Experiment*) dapat mengubah diskripsi suatu sistem kimia antara teori dan eksperimen. Perhitungan dalam eksperimen komputer dilakukan dengan resep algoritma yang ditulis dalam bahasa pemrograman dengan menggunakan model dari para pakar teoritis. Metode ini memungkinkan penghitungan sifat molekul yang kompleks dengan hasil yang berkorelasi secara signifikan dengan eksperimen (Vaulina *et al.*, 2006).

Aplikasi kimia komputasi dapat berperan penting dalam kimia medisinal terutama dalam hal perancangan obat, prediksi teoritis tentang sifat-sifat kimia dan aktivitas suatu molekul. Perkembangan kimia komputasi memungkinkan untuk perhitungan kuantum suatu senyawa sehingga dapat diperoleh struktur elektronik senyawa tersebut, yang dapat dinyatakan dengan parameter muatan atom, momen dwikutub, kerapatan elektron dan lain-lain (Syarifah dkk., 2004)

Di negara-negara maju seperti Amerika dan negara-negara di Eropa, penelitian kimia dengan menggunakan komputer telah sampai ketahap yang cukup rumit, sebagai contoh penelitian mengenai rekayasa genetika, membuat desain-desain obat baru, baik senyawa organik maupun anorganik (Permana dkk., 2011). Metode kimia komputasi yang paling berkembang saat ini yaitu metoda *Density Functional Theory* (DFT).

Density Functional Theory (DFT) adalah salah satu metode komputasi utama dan paling sering digunakan untuk memecahkan masalah kimia. DFT dalam versi Kohn-Sham adalah teori Hartree Fock (HF) yang diperluas, dimana banyak efek korelasi elektron dimodelkan oleh fungsi kerapatan elektron. DFT yang analog dengan HF adalah model partikel independen dan dapat dibandingkan dengan HF secara komputasi tetapi memberikan hasil yang jauh lebih baik (Vijisha *et al.*, 2019).

DFT sangat bagus untuk analisis komputasi karena keakuratannya yang besar dan daya prediksi fisik dan kimia yang tinggi (Vijisha *et al.*, 2019). Tingkat teori yang diadopsi adalah B3LYP yang terdiri dari fungsi pertukaran Becke (Becke,

1993), dalam hubungannya dengan fungsional korelasi Lee-Yang-Parr (Lee *et al.*, 1988) dan set dasar yang digunakan adalah 6-31+G (d,p). Peneliti sebelumnya telah melakukan perhitungan baik dalam fase gas maupun dalam fase larutan. Reaksi fase larutan biasanya dilakukan dengan menggunakan model kontinum. Dalam Model polarisasi kontinum, pelarut dijelaskan oleh media dielektrik dan rongga didefinisikan didalam media dielektrik ini (Clementi *et al.*, 2012).

Perhitungan mekanika kuantum telah diselesaikan secara berulang-ulang oleh program sesuai kata kunci dan properti dapat dihitung. Hal ini bersifat green karena tidak memerlukan bahan kimia dan memakan waktu lebih sedikit. Hampir semua properti dapat dihitung secara komputasi dengan tingkat akurasi yang tinggi. Setelah komputer dan perangkat lunak dibangun tidak ada persyaratan lain dan akibatnya juga ekonomis. Pengaturan yang sama dapat digunakan untuk berbagai jenis perhitungan properti. Ini merupakan kelebihan metode komputasi dibandingkan alat eksperimental (Young., 2001).

Hubungan antara reaktivitas kimia molekul dan kepekaannya terhadap gangguan struktur dan respon terhadap perubahan kondisi eksternal dapat diambil dari parameter deskriptif global. Parameter deskriptif global meliputi potensi kimia, elektronegativitas, kekerasan, kelembutan, indeks elektrofilitas, dll (Srivastava *et al.*, 2014). Deskriptor global memiliki peran penting ketika membandingkan sifat-sifat molekul yang berbeda. Kekerasan global mencerminkan stabilitas keseluruhan sistem (Kar *et al.*, 2007). Kekerasan kimiawi secara mendasar menandakan keengganan terhadap deformasi atau polarisasi awan elektron dari atom, ion atau molekul dibawah gangguan kecil yang ditemukan selama proses kimia. Kelembutan kimia adalah ukuran kapasitas molekul untuk menerima elektron, lebih tepatnya terkait dengan kelompok atau atom yang ada dalam molekul itu dan berbanding terbalik dengan kekerasan kimia. Potensi kimia dalam DFT mengukur kecenderungan pelepasan elektron dari kesetimbangan dihitung oleh turunan energi pertama sehubungan dengan jumlah elektron dan juga negatif dari elektronegativitas yang merupakan ukuran kecenderungan untuk menarik elektron dalam ikatan kimia (Parr *et al.*, 1989). Indeks elektrofilik memberi tahu tentang kekuatan elektrofilitas spesies. Nilai

energi HOMO-LUMO digunakan untuk menghitung energi gap seperti ditunjukkan persamaan (14) dibawah ini.

$$\text{Band gap} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (14)$$

Metode DFT dapat digunakan untuk menghitung deskriptor elektronik dan deskriptor muatan. Pada kimia kuantum, sistem digambarkan sebagai fungsi gelombang yang dapat diperoleh dengan penyelesaian persamaan Schrödinger.



## BAB III. METODE PENELITIAN

### 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus sampai Desember 2019 di Laboratorium Komputasi Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Padang.

### 3.2 Alat dan Bahan

#### 3.2.1 Alat

Alat yang digunakan adalah:

1. Perangkat keras berupa komputer dengan *processor Intel® Atom™ CPU N2800 1.86 GHz, internal memory 8.00 GB*.
2. Perangkat lunak kimia komputasi: program *Gaussian 16W*.
3. Perangkat lunak OSIRIS *Property Explorer*.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah molekul scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi.

### 3.3 Tahapan Penelitian

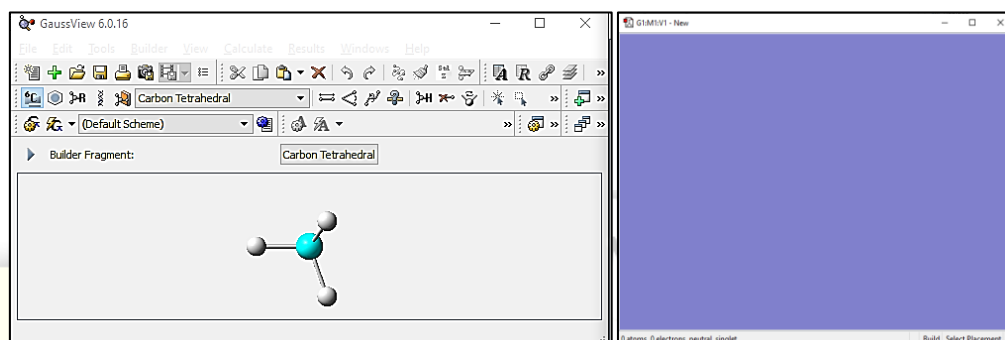
#### 3.3.1 Optimasi Molekul Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi

Optimasi molekul dilakukan menurut prosedur oleh Rodrigo *et al* (2018) dengan sedikit modifikasi. Model struktur tiga dimensi (3D) dari molekul scopoletin dan scopoletin termodifikasi dibuat menggunakan paket program *Gaussian 16W*. Molekul kemudian dioptimasi menggunakan metoda DFT/B3LYP dengan basis set 6-31G pada keadaan *ground state* dan fasa gas.

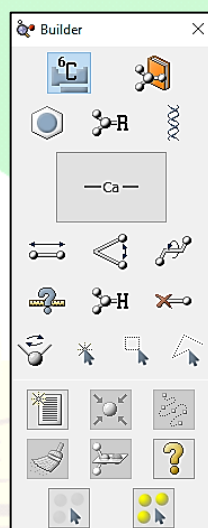
- a. Langkah-langkah optimasi molekul menggunakan *Gaussian 16W*

Langkah-langkah sederhana/dasar untuk melakukan optimasi molekul dengan menggunakan *Gaussian 16W* sebagai berikut:

1. Aplikasi **GaussView** dibuka dan muncul 2 kotak dialog GaussView.



2. Senyawa yang akan dioptimasi kemudian digambar pada kotak dialog biru dengan cara diklik kanan pada kanvas > **View** > **Builder**. Kotak dialog **Builder** akan terbuka.



**Element Fragment** diklik untuk memilih unsur yang akan di gambarkan. **Ring Fragment** didouble klik untuk memilih senyawa dalam beberapa bentuk siklik/ring.

3. Setelah senyawa yang akan dioptimasi selesai digambar. **Select All Atoms** diklik pada kotak dialog **Builder**, kemudian diklik **Clean**. Setelah itu diklik **Deselect All Atoms**.
4. Senyawa dioptimasi dengan cara diklik kanan kotak dialog senyawa yang telah dibuat **Calculate** > **Gaussian Calculation Setup** atau ditekan tombol **Ctrl + G** pada keyboard dan akan terbuka kotak dialog baru.

G1:M1:V1 - Gaussian Calculation Setup

Title:

Keywords: # opt freq hf/3-21g geom=connectivity

Charge/Mult.: 0 1

Job Type Method Title Link 0 General Guess Pop. PBC Solvation Add. Inp. Preview

Opt+Freq

Optimize to a Minimum  Use RFO step  Use Quadratic Macrostep

Force Constants Default  Use tight convergence criteria

Compute Raman Default Save Normal Modes Options Default  Compute VCD

Compute ROA No Read Incident Light Freqs Default  Skip diag. of full matrix

Select Normal Modes Modes: Atoms:

Anharmonic Corrections  Specify Anharmonic Modes: 1

Help

Additional Keywords: Update

Scheme: (Unnamed Scheme) Assign to Molecule Group

Submit... Quick Launch Cancel Edit... Retain Defaults

5. Kondisi yang ditetapkan :

- Pada bagian **Job Type** > **Opt+Freq**
- Pada bagian **Method** (seperti gambar dibawah)

G1:M1:V1 - Gaussian Calculation Setup

Title:

Keywords: # opt freq rb3lyp/6-31g geom=connectivity

Charge/Mult.: 0 1

Job Type Method Title Link 0 General Guess Pop. PBC Solvation Add. Inp. Preview

Multilayer ONIOM Model

Method: Ground State DFT... Restricted B3LYP

Basis Set: 6-31G ( )

Charge: 0 Spin: Singlet

Use sparse matrices

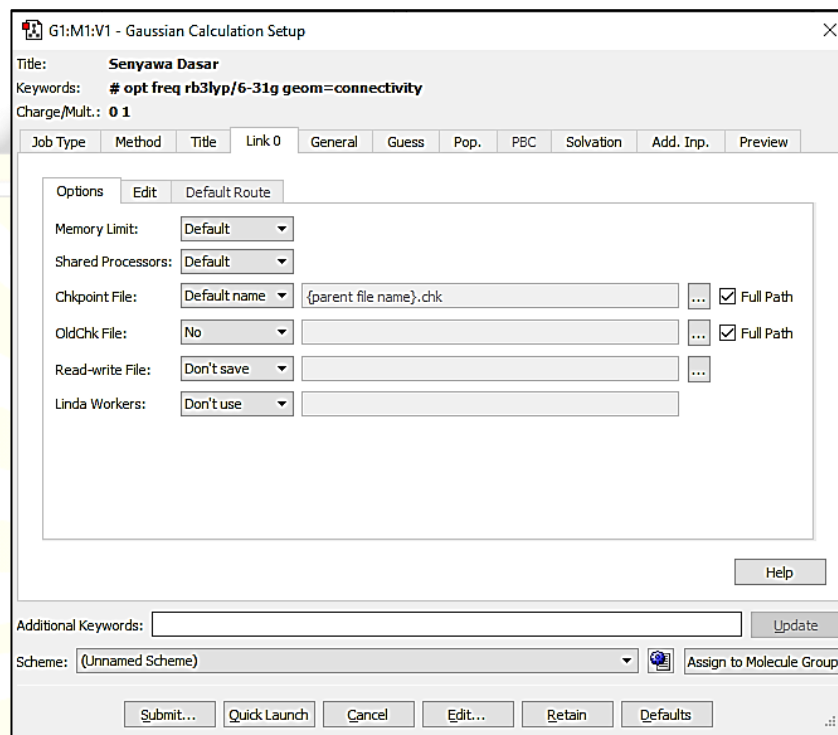
Help

Additional Keywords: Update

Scheme: (Unnamed Scheme) Assign to Molecule Group

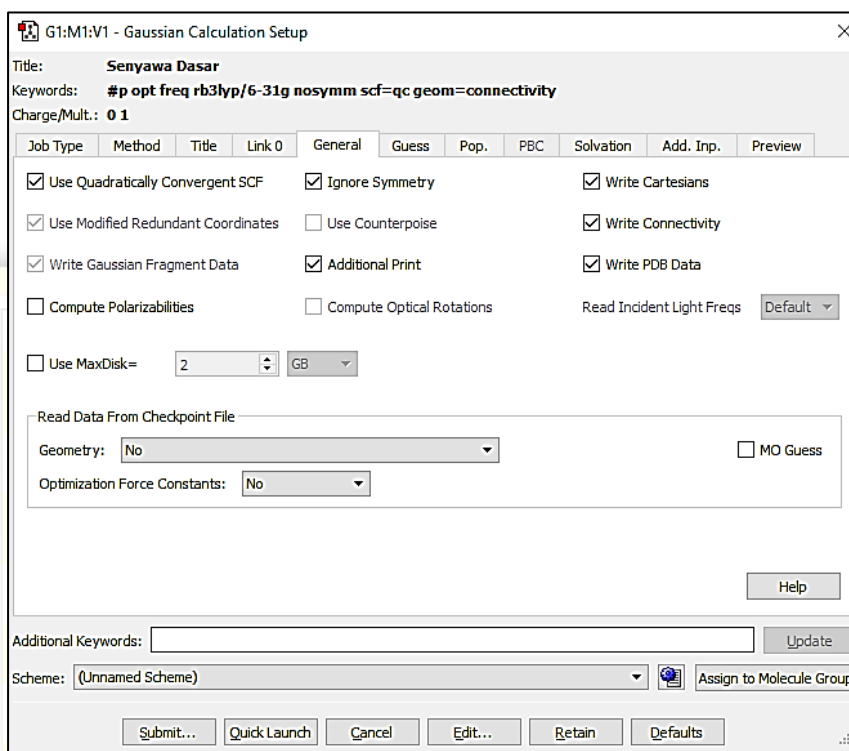
Submit... Quick Launch Cancel Edit... Retain Defaults

- Pada bagian **Title** dibuat nama File/Senyawa yang akan dioptimasi
- Pada bagian **Link 0** (seperti gambar dibawah)

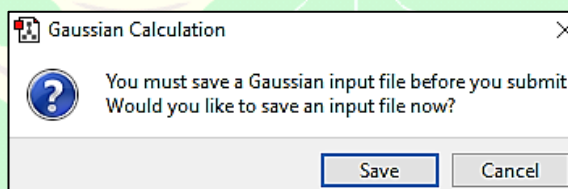


- Pada bagian **General**, dicentang pada bagian **Use Quadratically Convergent SCF, Ignore Symmetry dan Additional Print** (seperti pada gambar dibawah ini).

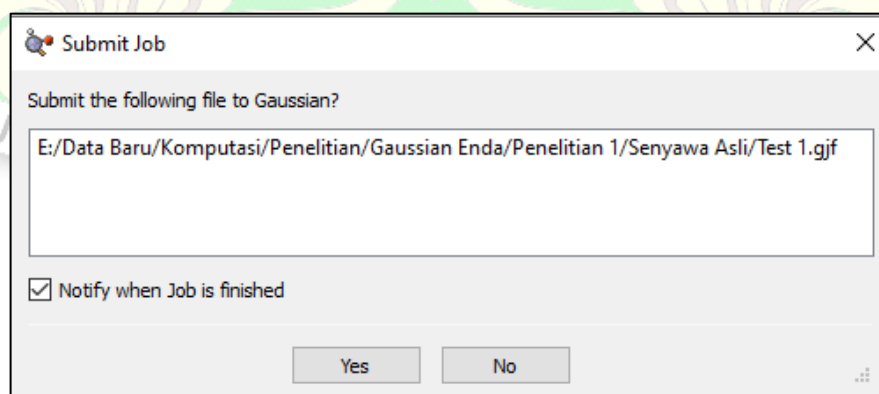




6. **Submit** diklik untuk memulai dan menyimpan senyawa hasil yang akan dioptimasi. **Save** diklik pada kotak dialog yang baru dan disimpan sesuai yang diinginkan.



7. Pada bagian **Notify when Job is finished** dicentang dan diklik **yes** untuk memulai optimasi.



8. Kotak dialog **Gaussian 16 revision-B.01** akan terbuka yang menandakan optimasi senyawa sedang berlangsung.

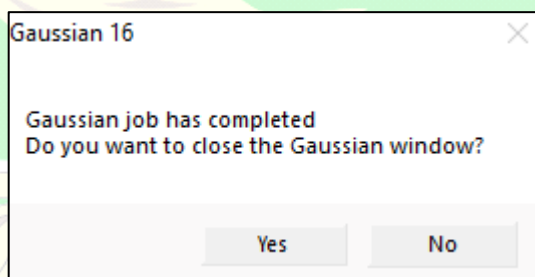
**NB: Optimasi memerlukan waktu yang cukup lama, tergantung dari besar/kecilnya senyawa yang dioptimasi.**

```

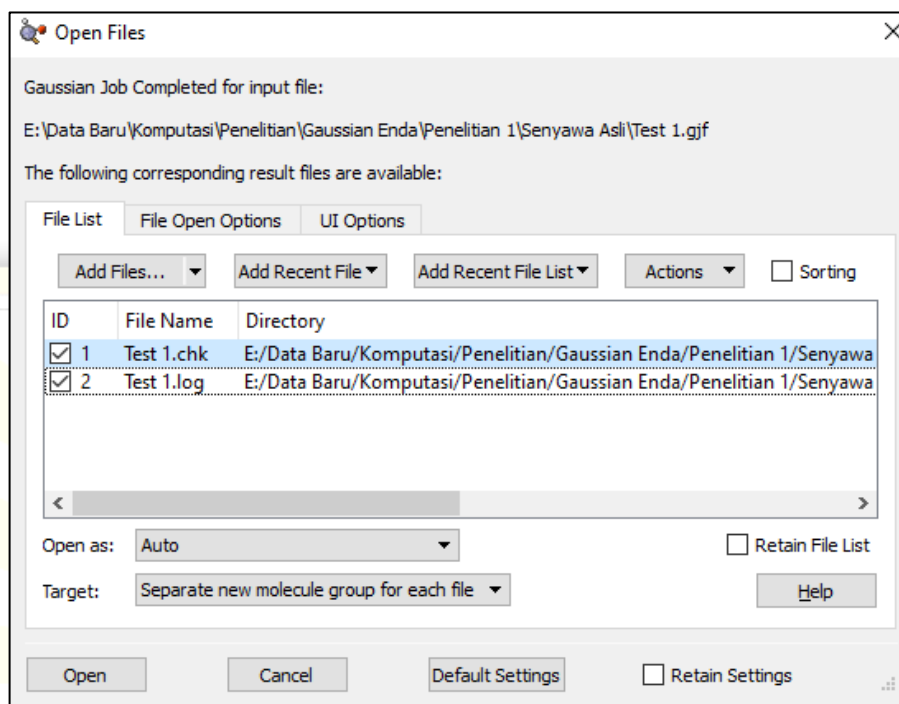
Gaussian 16 Revision-B.01
File Process Utilities View Help
Active Job: E:\DATA BARU\KOMPUTASI\PENELITIAN\GAUSSIAN Output File: TEST 1.LOG
Run Progress: C:\G16W\1401.exe is processing...
NAtoms = 22 NActive = 22 NUniq = 22 SFac = 1.00D+00 NAtFMM = 60 NAOKPM
Integral buffers will be 262144 words long.
Raffenetti 2 integral format.
Two-electron integral symmetry is turned off.
Leave Link 301 at Sun Nov 17 23:06:29 2019, MaxMem = 104857600 cpu:
(Enter C:\G16W\1302.exe)
NPDDir=0 NMTpBC= 1 NCell0v= 1 NCell= 1 NCellECP= 1 NCellID=
NCellR= 1 NCellE2= 1 NCellLst= 1 CellRange= 0.0.
One-electron integrals computed using PRISM.
NBasis = 142 RedA0 = 1 EigRep = 4.89D-04 NBF = 142
NBsUse = 142 1.00D-06 EigRej = -1.00D+00 NBFU = 142
Precomputing XC quadrature grid using
IXCGrd = 4 IRadAn = 5 IRanWt = -1 IRanGd = 0 Acc
Generated NRdTot = 0 NPtTot = 0 NUsed = 0 NTot = 0
NSgBFM = 141 141 141 141 141 MxSgA1 = 22 MxSgA2 = 22.
Leave Link 302 at Sun Nov 17 23:06:31 2019, MaxMem = 104857600 cpu:
(Enter C:\G16W\1303.exe)
DipDrv: MaxL=1.
Leave Link 303 at Sun Nov 17 23:06:32 2019, MaxMem = 104857600 cpu:
Performing the Initial MO Guess

```

9. Proses optimasi ditunggu sampai selesai yang ditandai dengan notifikasi berikut dan diklik **Yes**.



10. Selanjutnya akan terbuka kotak dialog **Open Files**. Kemudian kedua kotak dicentang pada bagian **ID** dan diklik **Open** untuk membuka hasil optimasi. **Cancel** diklik untuk tidak membuka hasil optimasi.



b. Melihat data hasil optimasi

1. File penyimpanan senyawa yang telah dioptimasi dibuka. Ada 3 buah file dengan ekstensi yang berbeda seperti gambar dibawah ini.

Name	Date modified	Type	Size
Senyawa Dasar.chk	25 Oct 2019 13:15	Gaussian Checkpoint File	2,192 KB
Senyawa Dasar	24 May 2019 22:59	Gaussian Input File	4 KB
SENYAWA DASAR	25 May 2019 10:10	Gaussian Output File	783 KB

2. File yang berextensi **Gaussian Output File** dibuka dan akan terbuka kotak dialog gaussian dari senyawa yang telah selesai dioptimasi.
3. Diklik kanan **Result > Summary**. Kotak dialog **Gaussian Calculation Summary** akan terbuka.

Title Card Required		
C:/Users/Ndharyan/Downloads/Test/SENYA...		
File Type	.log	
Calculation Type	FREQ	
Calculation Method	RB3LYP	
Basis Set	6-31G	
Charge	0	
Spin	Singlet	
Solvation	None	
E(RB3LYP)	-686.560098	Hartree
RMS Gradient Norm	0.000023	Hartree/Bohr
Imaginary Freq	0	
Dipole Moment	8.590259	Debye
Polarizability ( $\alpha$ )	121.592667	a.u.
Point Group	C1	
Job cpu time: 0 days 0 hours 29 minutes ...		

4. Menu **Overview**, **Thermo** dan **Opt** diklik untuk melihat data hasil optimasi.

Title Card Required		
C:/Users/Ndharyan/Downloads/Test/SENYA...		
File Type	.log	
Calculation Type	FREQ	
Calculation Method	RB3LYP	
Basis Set	6-31G	
Charge	0	
Spin	Singlet	
Solvation	None	
E(RB3LYP)	-686.560098	Hartree
RMS Gradient Norm	0.000023	Hartree/Bohr
Imaginary Freq	0	
Dipole Moment	8.590259	Debye
Polarizability ( $\alpha$ )	121.592667	a.u.
Point Group	C1	
Job cpu time: 0 days 0 hours 29 minutes ...		

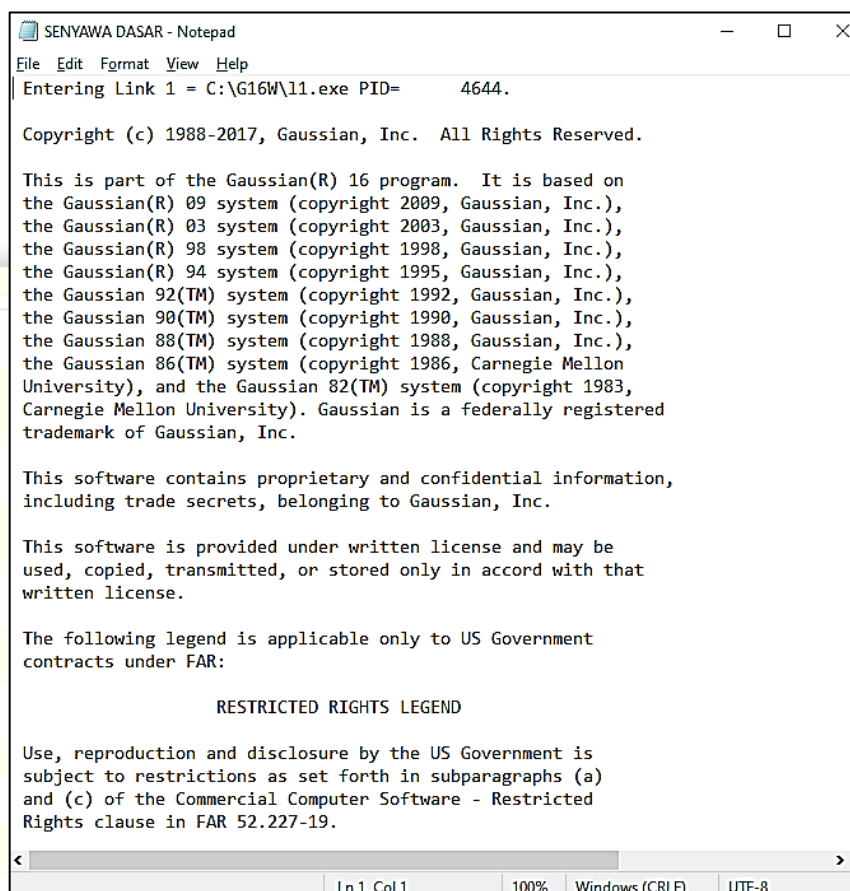
Imaginary Freq	0	
Temperature	298.150	Kelvin
Pressure	1.00000	atm
Frequencies scaled by	1.0000	
Electronic Energy (EE)	-686.560098	Hartree
Zero-point Energy Correction	0.164719	Hartree
Thermal Correction to Energy	0.176146	Hartree
Thermal Correction to Enthalpy	0.177090	Hartree
Thermal Correction to Free Energy	0.127273	Hartree
EE + Zero-point Energy	-686.395379	Hartree
EE + Thermal Energy Correction	-686.383952	Hartree
EE + Thermal Enthalpy Correction	-686.383008	Hartree
EE + Thermal Free Energy Correction	-686.432826	Hartree
E (Thermal)	110.533	kcal/mol
Heat Capacity (Cv)	44.631	cal/mol-ke
Entropy (S)	104.851	cal/mol-ke

Step number	1	
Maximum force	0.000076	Converged
RMS force	0.000014	Converged
Maximum displacement	0.001534	Converged
RMS displacement	0.000318	Converged
Predicted energy change	-6.60e-08	Hartree

NB: Ini merupakan kesimpulan dari data yang diperoleh. Untuk melihat keseluruhan data senyawa hasil optimasi dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut :

- File penyimpanan senyawa yang telah dioptimasi dibuka dan file yang berextensi **Gaussian Output File** dibuka dengan cara diklik kanan **Open with** > **Notepad**.
- Data senyawa hasil optimasi dapat dilihat secara lengkap pada notepad tersebut.



```

SENYAWA DASAR - Notepad
File Edit Format View Help
Entering Link 1 = C:\G16W\l1.exe PID= 4644.

Copyright (c) 1988-2017, Gaussian, Inc. All Rights Reserved.

This is part of the Gaussian(R) 16 program. It is based on
the Gaussian(R) 09 system (copyright 2009, Gaussian, Inc.),
the Gaussian(R) 03 system (copyright 2003, Gaussian, Inc.),
the Gaussian(R) 98 system (copyright 1998, Gaussian, Inc.),
the Gaussian(R) 94 system (copyright 1995, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 92(TM) system (copyright 1992, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 90(TM) system (copyright 1990, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 88(TM) system (copyright 1988, Gaussian, Inc.),
the Gaussian 86(TM) system (copyright 1986, Carnegie Mellon
University), and the Gaussian 82(TM) system (copyright 1983,
Carnegie Mellon University). Gaussian is a federally registered
trademark of Gaussian, Inc.

This software contains proprietary and confidential information,
including trade secrets, belonging to Gaussian, Inc.

This software is provided under written license and may be
used, copied, transmitted, or stored only in accord with that
written license.

The following legend is applicable only to US Government
contracts under FAR:

RESTRICTED RIGHTS LEGEND

Use, reproduction and disclosure by the US Government is
subject to restrictions as set forth in subparagraphs (a)
and (c) of the Commercial Computer Software - Restricted
Rights clause in FAR 52.227-19.

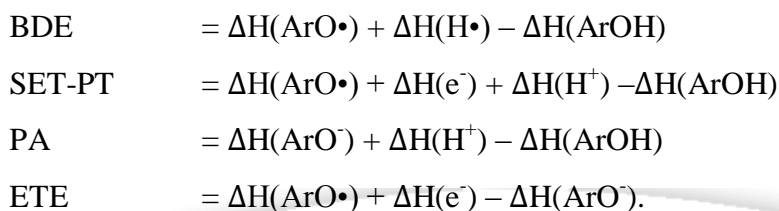
```

### 3.3.2 Analisis Frontier Molecular Orbital (FMO)

*Frontier Molecular Orbital*, termasuk *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) and *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (LUMO) dan momen dipol dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi yang sudah dioptimasi diperoleh dari data output dan dianalisis. Energi gap diperoleh dari selisih energi HOMO dan LUMO. Nilai energi gap adalah parameter penting dalam menentukan reaktivitas dari molekul.

### 3.3.3 Analisis Sifat Antioksidan Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi

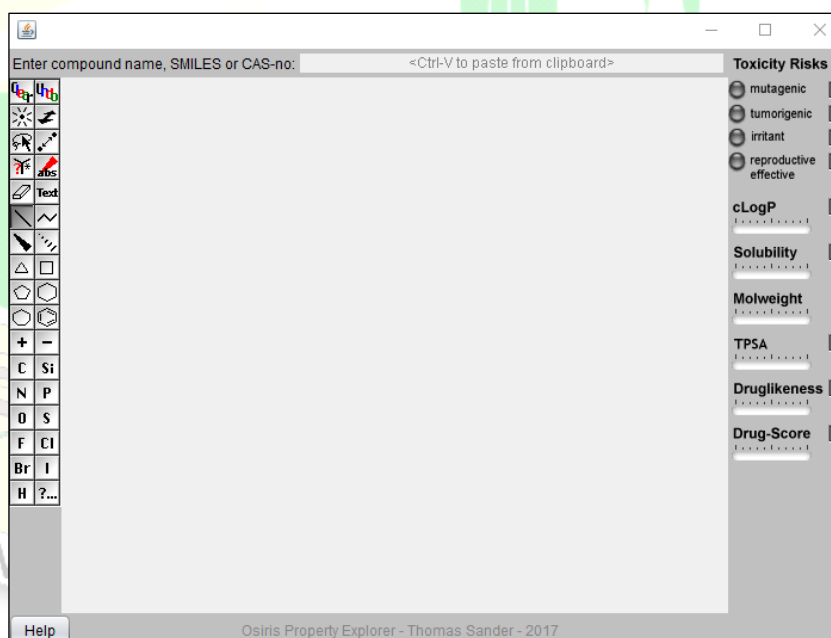
Sifat antioksidan scopoletin dan scopoletin termodifikasi ditentukan menurut prosedur oleh Vijisha K.R., *et al* (2019) dengan metode BDE, SET-PT, PA dan ETE. Dari perhitungan entalpi total molekul setelah proses optimasi dapat dihitung nilai BDE, SET-PT, PA, dan ETE menggunakan persamaan dibawah ini:



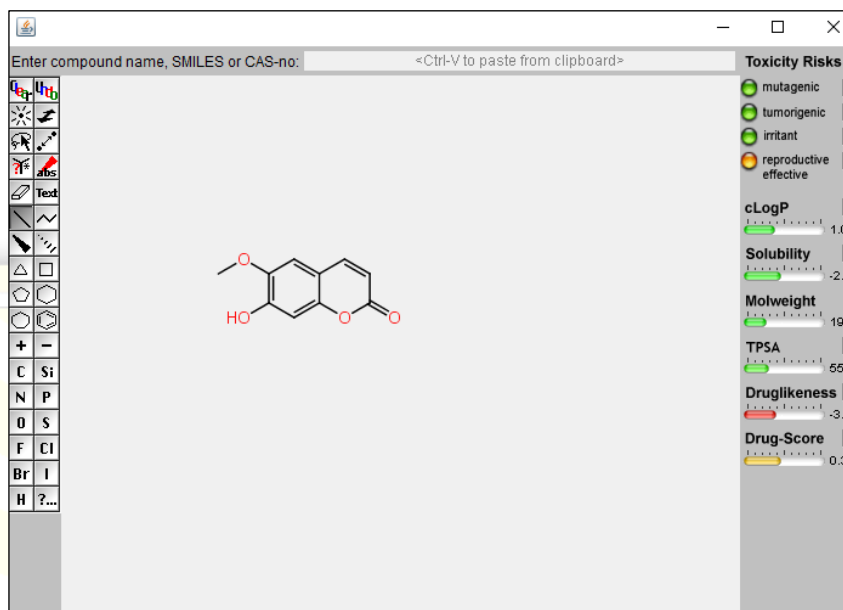
### 3.3.4 Analisis Toksisitas dan Skor Obat dari Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi

Toksisitas senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi ditentukan berdasarkan prosedur kerja menurut Vijisha K. et al (2019). Risiko toksisitas (mutagenisitas, tumorogenisitas, iritasi dan reproduksi) dan sifat fisiko-kimia seperti log P, kelarutan (logS), 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** :

1. Aplikasi **OSIRIS Property Explorer** (biasanya menggunakan java) dibuka dan akan tampil seperti gambar dibawah ini.



2. Senyawa yang akan ditentukan digambar dengan menggunakan tools yang berada disebelah kiri tampilan.



3. Ditunggu beberapa saat, kemudian pada bagian kanan “Toxicity Risks” akan terisi semua.
4. Tanda tanya pada bagian **Drug-Score** diklik untuk mengetahui **Prediction Detail** secara keseluruhan.

The 'Prediction Detail' dialog box contains the following text:

The drug score value combines all other predictions into one grand total.

Score from cLogP: 0.98 (cLogP = 1.081)  
 Score from logS: 0.948 (logS = -2.091)  
 Score from molweight: 0.975 (molweight = 192.0)  
 Score from drug-likeness: 0.025 (drug-likeness = -3.627)  
 No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0  
 No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0  
 No Risk of Irritating effects, Score: 1.0  
 Medium Risk of Reproductive effects, Score: 0.8

The drug-score is 0.391

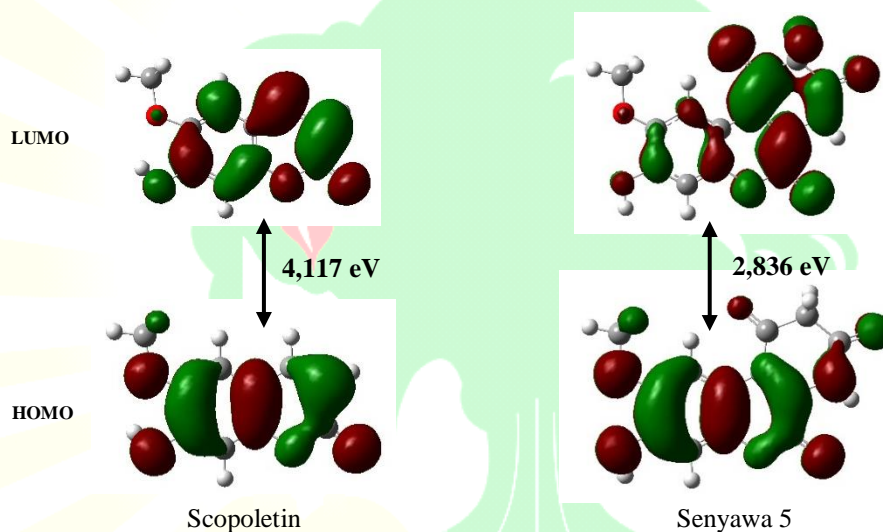
OK





#### 4.2 Hasil Analisis *Frontier Molecular Orbital* (FMO)

Orbital molekul HOMO dan LUMO serta sifatnya sebagai energi merupakan parameter penting dalam menentukan kereaktifan molekul yang perbedaannya menyatakan energi gap dari suatu molekul. Distribusi elektron pada HOMO-LUMO dan energi orbital perbatasan (energi gap) untuk scopoletin dan senyawa yang paling reaktif (senyawa **5**) yang dipelajari dalam fase gas dapat dilihat pada Gambar 6.



**Gambar 6.** HOMO, LUMO, dan energi gap dari scopoletin dan senyawa **5**

Dari gambar terlihat bahwa pada orbital HOMO dan orbital LUMO dari senyawa scopoletin pada cincin A dan B memiliki kerapatan elektron yang hampir sama sedangkan senyawa **5** pada orbital LUMO terdapat kerapatan elektron pada cincin B yang disebabkan oleh adanya substituen penarik elektron ( $-\text{C}=\text{O}$ ) yang terikat pada cincin B. Gambar orbital HOMO dan LUMO dari senyawa scopoletin termodifikasi dapat dilihat pada Lampiran 2.

Menurut hasil yang disajikan pada Tabel 1, senyawa **4** memiliki energi HOMO tertinggi, diikuti oleh **8**, **7**, **2**, scopoletin, **10**, **5**, **9**, **6**, **1** dan **3**. Dari data tersebut dapat diprediksi bahwa senyawa **4** memiliki kemampuan menyumbang elektron yang lebih kuat dibandingkan scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Pada senyawa **4** terdapat substituen pendorong elektron ( $-\text{NH}_2$ ) melalui mesomeri yang menyebabkan elektron terdorong ke dalam cincin dan kerapatan elektron

pada cincin bertambah sehingga atom hidrogen dari gugus —OH yang terdapat pada cincin aromatis mudah putus dan mudah diserang oleh radikal bebas. Senyawa **4** (-5,349 eV) memiliki energi HOMO yang hampir mendekati asam askorbat (-4,665 eV). Hal ini berarti senyawa **4** diprediksi memiliki sifat antioksidan paling baik dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Molekul dengan energi HOMO lebih tinggi memiliki kemampuan mendonorkan elektron lebih kuat (Vijisha *et al.*, 2018). Selain itu, letak reaksi redoks lebih aktif dari molekul antioksidan dicirikan oleh kerapatan tinggi elektron pada HOMO (Wright *et al.*, 2001), (Mendes *et al.*, 2018) dan (Yunshen *et al.*, 2013).

Melalui kerapatan elektron, orbital HOMO juga digunakan untuk memprediksi posisi paling reaktif dari sistem konjugasi elektron pi dan juga menjelaskan beberapa jenis reaksi pada sistem konjugasi. Molekul yang berkonjugasi ditandai oleh energi gap yang kecil. HOMO menunjukkan kemampuan untuk mendonorkan elektron, dan LUMO sebagai akseptor elektron menunjukkan kemampuan untuk menerima elektron.

Energi gap (Tabel 1) paling rendah ditunjukkan oleh senyawa **5** (2,836 eV). Dari data ini dapat diketahui bahwa senyawa **5** merupakan senyawa yang paling reaktif dibandingkan senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Kereaktifan senyawa **5** ini dipengaruhi oleh substituen penarik elektron ( $-\text{C}=\text{O}$ ) dan faktor geometri planar dapat menurunkan energi gap. Molekul dalam bentuk geometri planar menurunkan energi gap (Saravanan *et al.*, 2018). Substituen penarik elektron ini menyebabkan destabilisasi orbital HOMO sedangkan geometri planar memudahkan terjadinya transisi elektron dimana energi gap dikurangi 1,282 eV. Energi gap dari senyawa **3** (3,419 eV) lebih rendah dari senyawa **4** (3,886 eV). Hal ini berarti senyawa **3** lebih reaktif dari senyawa **4**, karena disebabkan adanya substituen penarik elektron ( $-\text{NO}_2$ ) pada senyawa **3** sedangkan pada senyawa **4** terdapat substituen pendorong elektron ( $-\text{NH}_2$ ) melalui mesomeri pada posisi atom C yang sama (C-3). Adanya substituen penarik elektron akan mendestabilkan orbital HOMO dan energi gap berkurang sehingga transisi elektron pada orbital HOMO ke orbital LUMO lebih mudah terjadi. Hal yang sama juga dialami oleh senyawa **1** dan **2**.

**Tabel 1.**  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ , energi gap, dan momen dipol dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10)

Senyawa	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	Energi Gap <sup>a</sup> (eV)	Momen Dipol (Debye)
Scopoletin	-6,007	-1,889	4,118	8,590
<b>1</b>	-6,561	-2,595	3,966	12,137
<b>2</b>	-5,979	-1,943	4,036	3,124
<b>3</b>	-6,779	-3,359	3,419	9,574
<b>4</b>	-5,349	-1,483	3,866	2,662
<b>5</b>	-6,046	-3,209	2,836	3,493
<b>6</b>	-6,127	-2,164	3,964	8,986
<b>7</b>	-5,781	-2,139	3,642	3,599
<b>8</b>	-5,567	-2,093	3,473	2,461
<b>9</b>	-6,083	-2,411	3,672	6,509
<b>10</b>	-6,012	-2,023	3,989	7,945
Asam askorbat <sup>b</sup>	-4,665	-1,593	3,072	4,133

<sup>a</sup> Energi gap =  $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$   
<sup>b</sup> kontrol positif

Momen dipol dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi yang diperoleh secara teoritis dari struktur yang dioptimasi dapat dilihat pada Tabel 1. Momen dipol senyawa **3** (9,574 Debye) jauh lebih besar dari momen dipol senyawa **4** (2,662 Debye). Momen dipol yang besar pada senyawa **3** disebabkan oleh substituen  $-\text{NO}_2$  yang bersifat lebih elektronegatif dari substituen  $-\text{NH}_2$  yang terikat pada atom karbon yang sama (C-3). Perbedaan keelektronegatifan ini menyebabkan terbentuknya muatan positif dan muatan negatif pada molekul. Keelektronegatifan yang besar menghasilkan momen dipol yang besar dan sifat kepolarannya bertambah. Hal ini berarti senyawa **3** lebih polar dari senyawa **4**. Hal yang sama juga dialami oleh senyawa **1** dan **2**.

Momen dipol senyawa **9** (6,509 Debye) lebih besar dari senyawa **7** (3,599 Debye) dan senyawa **8** (2,461 Debye). Hal ini disebabkan oleh adanya  $-\text{Cl}$  yang memiliki keelektronegatifan yang lebih besar dari  $-\text{CH}_3$  dan  $-\text{OCH}_3$  yang terikat pada atom karbon yang sama.

Senyawa **4** dan **8** memiliki momen dipol lebih kecil dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya, yaitu 2,662 Debye dan 2,461 Debye secara berurutan, lebih kecil dari momen dipol asam askorbat (4,133 Debye) sehingga

diperkirakan memiliki aktivitas penghambatan radikal bebas yang lebih besar dari asam askorbat dan senyawa scopoletin termodifikasi lainnya.

Momen dipol sangat penting dalam menentukan interaksi molekuler. Momen dipol 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 kecil kepolarannya. Senyawa yang memiliki nilai momen dipol yang lebih kecil membutuhkan energi yang lebih kecil untuk melepaskan atom hidrogen dalam fasa gas atau dalam pelarut non polar (Zhou *et al.*, 2019).

#### **4.3 Hasil Analisis Sifat Antioksidan dari Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi**

Molekul scopoletin dan scopoletin termodifikasi hasil optimasi dianalisis sifat antioksidannya dengan metode BDE, SET-PT, ETE dan PA. Luaran data hasil optimasi molekul dari entalpi pembentukan ( $\Delta H \text{ ArOH}$ ,  $\Delta H \text{ ArO}^\bullet$ ,  $\Delta H \text{ ArO}^-$ ,  $\Delta H \text{ H}^\bullet$ ,  $\Delta H \text{ H}^-$ ) dihitung untuk masing-masing metode. Nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi yang dihitung dalam fase gas dapat dilihat pada Tabel 2 dan perhitungannya dapat dilihat pada Lampiran 3.

**Tabel 2.** Nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE (dalam kkal/mol) dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10)

Senyawa	Nilai Parameter Antioksidan (dalam kkal/mol)			
	BDE	SET-PT	PA	ETE
Scopoletin	86,196	402,174	341,464	60,710
<b>1</b>	85,934	401,913	326,071	75,841
<b>2</b>	69,986	385,964	335,998	49,966
<b>3</b>	82,716	398,694	315,950	82,744
<b>4</b>	75,403	391,381	343,219	48,161
<b>5</b>	82,365	398,343	332,281	66,062
<b>6</b>	89,189	405,167	340,192	64,975
<b>7</b>	89,168	405,146	330,273	74,873
<b>8</b>	88,481	404,459	330,704	73,755
<b>9</b>	90,510	406,489	325,719	80,769
<b>10</b>	83,373	399,352	340,775	58,577
Asam askorbat <sup>a</sup>	88,155	404,133	<i>td</i>	<i>td</i>

r = rata-rata, kkal = kilo kalori  
<sup>a</sup>Kontrol positif  
*td* = tidak ditentukan

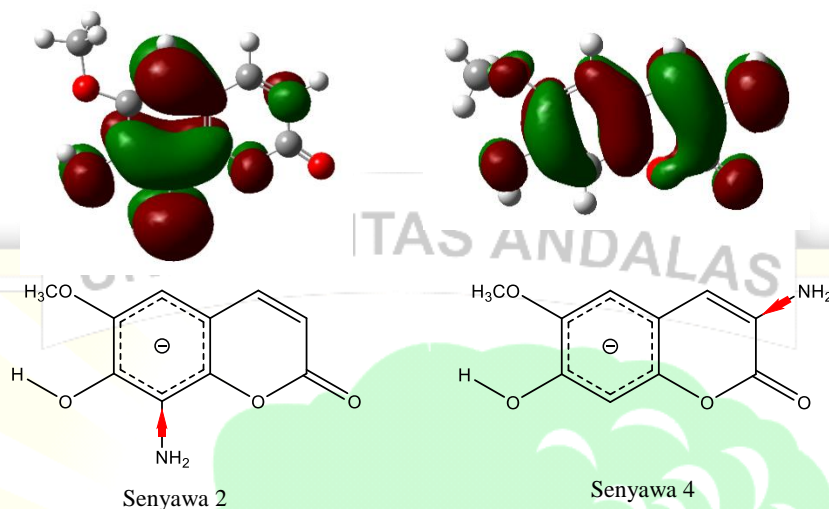
Berdasarkan 3 parameter antioksidan (BDE, SET-PT, dan ETE) dapat dilihat bahwa senyawa **2** dan **4** memberikan nilai yang lebih kecil dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya, sedangkan nilai PA tidak berbeda secara signifikan untuk semua senyawa. Hal ini berarti senyawa **2** dan **4** diprediksi memiliki potensi paling baik sebagai antioksidan dibandingkan scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Semakin kecil nilai BDE berarti semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk melepaskan radikal H untuk menetralkan radikal bebas. Semakin kecil nilai SET-PT berarti semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk mentransfer elektron yang diikuti oleh transfer proton. Semakin kecil nilai ETE berarti semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk mentransfer elektron. Semakin kecil nilai PA berarti semakin kecil energi yang dibutuhkan untuk mentransfer proton.

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 kuat seiring dengan nilai BDE yang semakin kecil (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 besar kerapatan elektron dalam senyawa, maka semakin mudah terbentuknya radikal (Sarkar *et al.*, 2011).

Senyawa **2** dan **4** mengikat substituen  $\text{—NH}_2$  yang terikat pada posisi atom C yang berbeda (Gambar 7). Senyawa **2** mengikat  $\text{—NH}_2$  pada cincin aromatis, yaitu pada posisi atom C-8, sedangkan senyawa **4** pada cincin lakton, yaitu pada posisi atom C-3. Substituen  $\text{—NH}_2$  mendorong elektron ke dalam cincin yang dipengaruhi oleh efek mesomeri ( $M^+$ ). Posisi substituen juga sangat mempengaruhi kerapatan elektron pada cincin aromatis. Pada senyawa **2**, substituen  $\text{—NH}_2$  terikat pada cincin A (cincin aromatis) mendorong elektron ke dalam cincin sehingga kerapatan elektron meningkat pada cincin A dan pembentukan radikal akan lebih mudah karena pelepasan atom H pada gugus hidroksi lebih cepat terjadi. Pada senyawa **4**, substituen  $\text{—NH}_2$  terikat pada cincin B (cincin lakton) mendorong elektron ke dalam cincin tetapi radikal yang terbentuk kurang stabil karena kerapatan elektron lebih rendah dan substituen tidak terikat langsung dengan cincin aromatis sehingga pelepasan atom H pada gugus hidroksi lama terjadi.





**Gambar 7.** Pengaruh posisi gugus pendorong elektron ( $-\text{NH}_2$ ) terhadap kerapatan elektron pada HOMO

Senyawa **9** memiliki nilai BDE, SET-PT, dan ETE paling besar dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Nilai tersebut dipengaruhi oleh substituen penarik elektron paling kuat ( $-\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ ) sehingga pemutusan atom H pada gugus hidroksi akan sulit sehingga membutuhkan energi yang lebih besar.

Senyawa **6** memiliki nilai BDE, SET-PT, dan ETE yang kecil dibandingkan senyawa **9**. Nilai tersebut dipengaruhi oleh substituen penarik elektron ( $-\text{Br}$ ). Keelektronegatifan  $-\text{Br}$  (substituen senyawa **6**) lebih kecil dari  $-\text{Cl}$  (substituen senyawa **9**). Hal ini berarti penarikan elektron oleh  $-\text{Br}$  lebih lemah dibandingkan  $-\text{Cl}$  sehingga energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan H pada gugus hidroksi lebih kecil.

Pada Tabel 3 dapat dilihat nilai BDE dari senyawa **6**, **7**, **8** dan **9** lebih besar dari pada fenol (86,0 kkal/mol), pemutusan atom H dari hidrosil pada posisi C-7 menyiratkan terjadinya penurunan kerapatan elektron pada cincin utama kumarin akibat adanya gugus fenil yang terikat pada posisi C-3 yang merupakan gugus penarik elektron. 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 kecil. Oleh sebab itu, nilai BDE menurun dengan urutan senyawa **9** > **6** > **7** > **8** >

scopoletin > **1** > **10** > **3** > **5** > **4** > **2** dalam fase gas, sehingga urutan kemampuan mendonasikan atom hidrogen adalah senyawa **2** > **4** > **5** > **3** > **10** > **1** > scopoletin > **8** > **7** > **6** > **9**.

Sifat antioksidan dapat dinyatakan dalam konsentrasi penghambatan sebanyak 50% ( $IC_{50}$ ). Secara eksperimen, scopoletin bersifat aktif sebagai antioksidan dengan nilai  $IC_{50} = 18,5 \mu M$  (Ponnam *et al.*, 2014). Sifat antioksidan scopoletin termodifikasi dapat diprediksi menggunakan metode BDE, SET-PT, PA dan ETE. Dengan menggunakan metode tersebut, maka nilai  $IC_{50}$  dari scopoletin termodifikasi dapat diperkirakan secara teoritis. Semakin kecil nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE maka sifat antioksidannya semakin kuat, dalam arti nilai  $IC_{50}$  yang dihasilkan lebih kecil. Senyawa **1**, **2**, **3**, **4**, **5** dan **10** diperkirakan memiliki nilai  $IC_{50} < 18,5 \mu M$ , sedangkan senyawa **6**, **7**, **8** dan **9** memiliki nilai  $IC_{50} > 18,5 \mu M$ . Senyawa **2** diperkirakan memiliki nilai  $IC_{50}$  yang paling kecil diantara senyawa scopoletin termodifikasi yang sudah dipelajari, sehingga senyawa **2** diprediksi memiliki sifat antioksidan paling kuat dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya.

**Tabel 3.** Nilai  $\Delta BDE$  dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi (**1-10**)

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

$\Delta BDE = BDE_{\text{fenol}} - BDE_{\text{senyawa}}$

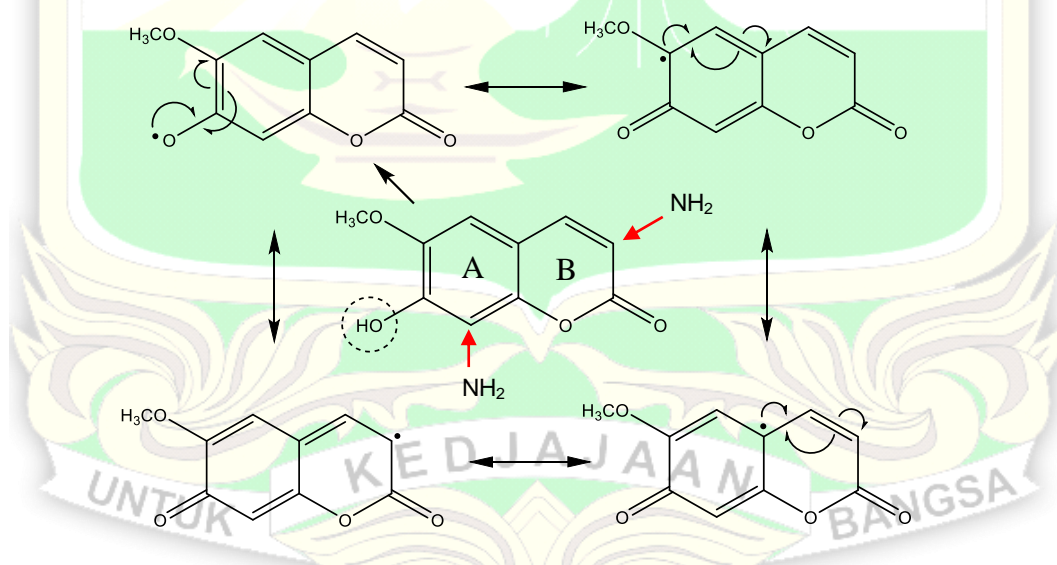
Menurut hasil pada Tabel 3, nilai  $\Delta BDE$  dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi pada fase gas berkisar dari -16,064 hingga 4,460 kkal/mol. Senyawa **2** dan **4** memiliki nilai  $\Delta BDE$  yang mendekati -10 kkal/mol sehingga paling



memungkinkan untuk mengalami mekanisme HAT dalam fase gas. Menurut Wright *et al.*, (2001) mekanisme yang mendominasi sifat antioksidan dari senyawa fenolik tertentu dapat dilihat dari nilai relatif *Bond Dissociation Entalphy* ( $\Delta BDE$ ) dibandingkan dengan fenol ( $\Delta BDE$ ) (Wright *et al.*, 2001). Mekanisme *Hydrogen Atom Transfer* (HAT) mendominasi ketika nilai  $\Delta BDE$  sekitar -10 kkal/mol (Vijisha *et al.*, 2018).

Dari Tabel 2, juga dapat dilihat bahwa nilai BDE fase gas yang dihitung secara signifikan lebih kecil dari nilai SET-PT dan PA pada fase gas. Hasil ini lebih lanjut menunjukkan bahwa HAT secara termodinamika lebih disukai dari pada SET-PT dan PA dalam fase gas.

Sifat 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 tersubstitusi amina dapat dilihat pada Gambar 8.



**Gambar 8.** Mekanisme antioksidan melalui transfer atom hidrogen pada senyawa scopoletin

Pada Gambar 8 dapat dilihat ketika scopoletin tersubstitusi gugus amina pada posisi C-8, radikal fenoksi yang dibentuk oleh abstraksi hidrogen distabilkan

dengan baik oleh konjugasi aromatik (pada cincin A) dan proses konjugasi dilanjutkan pada cincin B sehingga proses konjugasi akan lebih panjang. Sedangkan scopoletin yang tersubstitusi amina pada posisi C-3, 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.

#### 4.4 Hasil Analisis Toksisitas dan Skor Obat dari Scopoletin dan Scopoletin Termodifikasi

Sifat farmakokinetika dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi dihitung dengan menggunakan perangkat lunak OSIRIS Property Explorer dan divalidasi dengan aturan lima Lipinski (RO5) (Veber, 2002 dan Ertl *et al.*, 2000). 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 scopoletin termodifikasi dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Sifat farmakokinetika scopoletin dan scopoletin termodifikasi (1-10)

Senyawa	Nilai						
	Kelarutan (LogS)	TPSA	LogP	ROTB	Berat Molekul	HBD	HBA
Scopoletin	-2,09	55,76	1,08	2	192,0	1	4
1	-2,55	101,5	0,16	3	237,0	1	6
2	-2,17	81,78	0,40	3	207,0	2	5
3	-2,45	101,5	-0,02	3	237,0	1	6
4	-2,10	81,78	0,18	3	207,0	2	5
5	-2,34	101,9	0,19	2	301,0	2	7
6	-2,92	55,76	1,63	3	270,0	1	4
7	-3,39	55,76	2,68	4	282,0	1	4
8	-3,07	64,99	2,27	4	298,0	1	5
9	-3,78	55,76	2,94	4	302,0	1	4
10	-1,80	75,99	0,74	3	208,0	2	5
Asam askorbat	-0,35	107,20	0,99	3	176,0	4	6

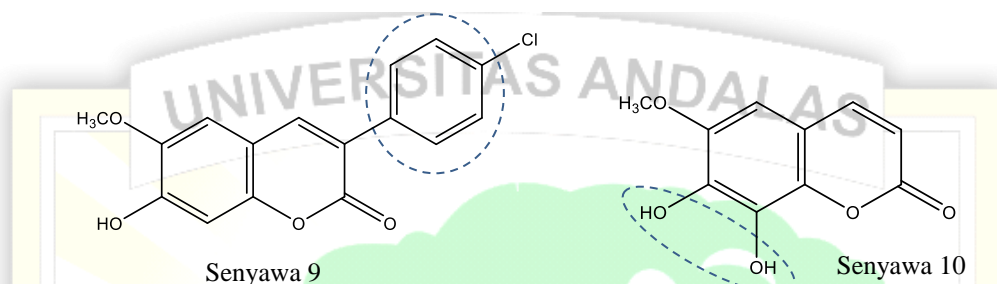
TPSA = total polar surface area (Å), LogP = lipofilisitas, LogS = hidrofilisitas

Pada Tabel 4 dapat dilihat nilai kelarutan (LogS) scopoletin dan scopoletin termodifikasi berkisar antara -3,78 sampai -1,80 yang menunjukkan kelarutan yang baik. Sebagian besar obat yang tersedia secara komersial, kelarutannya ditemukan lebih besar dari -4,00. Kelarutan terbaik ditunjukkan oleh senyawa **10** (-1,80), hal ini disebabkan oleh jumlah atom O yang lebih banyak dibandingkan senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen lebih banyak dengan molekul air. Kelarutan dari senyawa **8** (-3,07) lebih rendah dari senyawa **10** (-1,80). Senyawa **8** memiliki jumlah atom O yang sama banyak dengan senyawa **10** yaitu sebanyak 5 atom Oksigen. Kelarutan senyawa **8** rendah disebabkan oleh adanya substituen benzena yang bersifat sukar larut di dalam air, hal ini juga berlaku untuk senyawa **7** dan **9** yang memiliki nilai kelarutan lebih rendah berturut-turut -3,39 dan -3,78. Scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi diperkirakan memiliki penyerapan yang baik, pergerakan dalam aliran darah dan pengeluaran yang lebih baik oleh saluran kemih. LogS merupakan sifat penting untuk menggambarkan kelarutan di dalam air (hidrofilik). Kelarutan menentukan laju penyerapan dan distribusi obat. Kelarutan yang kecil menyiratkan penyerapan yang kecil di dalam air.

LogP merupakan sifat yang menggambarkan molekul lipofilik. LogP dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi berkisar antara -0,02 sampai 2,94. Nilai ini memenuhi aturan lima Lipinski ( $\log P < 5$ ). Nilai logP yang kecil mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki kelarutan yang baik dalam air. Senyawa scopoletin, **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** dan **10** menunjukkan nilai yang lebih rendah, artinya lebih mudah larut di dalam air. Sedangkan senyawa **7**, **8** dan **9** menunjukkan nilai yang lebih besar, artinya lebih bersifat lipofilik disebabkan karena adanya pengaruh dari substituen benzena yang mudah larut dalam pelarut non-polar (n-oktanol). Nilai logP dari semua senyawa berkisar dalam rentang nilai -2 sampai 4, maka nilai ini menunjukkan kemungkinan bahwa senyawa-senyawa tersebut akan terserap dengan baik (Lu *et al.*, 2012)

Sifat lipofilik (logP) dan hidrofilik (logS) dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi sangat bergantung pada struktur. Substituen yang bersifat polar seperti  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$  dan  $-\text{OH}$  akan meningkatkan nilai logS, sedangkan cincin

aromatis akan meningkatkan nilai logP. Pengaruh struktur senyawa **9** dan **10** dengan nilai logP dan logS paling tinggi secara berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 9.



**Gambar 9.** Pengaruh struktur terhadap nilai logS dan logP

Scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi pada Tabel 4 memiliki berat molekul berkisar antara (192,0 g/mol – 302,0 g/mol). Nilai ini memenuhi aturan lima Lipinski ( $BM < 500$  g/mol). Berat molekul mempengaruhi proses penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Semakin besar berat molekul maka semakin sukar untuk diserap, didistribusikan, mengganggu proses metabolisme dan susah diekskresikan ke luar tubuh.

Nilai *total polar surface area* (TPSA) juga diberikan dalam Tabel 4. Nilai TPSA dari scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi berkisar antara 55,76 Å – 101,5 Å. Nilai tersebut membantu untuk memahami tentang penyerapan obat, termasuk penyerapan pada usus, bioavailabilitas, dan penetrasi batas darah-otak. Nilai TPSA yang besar disebabkan banyaknya atom yang bersifat elektronegatif pada molekul tersebut seperti atom O dan N. Senyawa **1**, **3**, dan **5** memiliki nilai TPSA paling tinggi (101,5 Å), hal ini disebabkan adanya gugus fungsi –OH, –NO<sub>2</sub> dan karbonil (–C=O). Senyawa **7** dan **9** memiliki nilai TPSA paling rendah (55,76 Å), hal ini disebabkan adanya penambahan struktur benzena yang bersifat nonpolar sehingga menurunkan nilai TPSA. Senyawa scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi diprediksi baik diaplikasikan sebagai obat, untuk obat seperti molekul, TPSA harus kurang dari 140 (Å) (Ertl *et al.*, 2000).

Scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi pada Tabel 4 memiliki nilai *rotatable bond* (ROTB) 2,3 dan 4. Senyawa **5** memiliki nilai ROTB 2 dihitung

dari  $-OH$  dan  $-OCH_3$  berikatan sigma pada cincin A. Senyawa **6** memiliki nilai ROTB 3 dihitung dari  $-OH$  dan  $-OCH_3$  berikatan sigma pada cincin A, dan  $-Br$  pada cincin B. Senyawa **7** memiliki nilai ROTB 4 dihitung dari  $-OH$  dan  $-OCH_3$  berikatan sigma pada cincin A,  $-C_6H_5$  pada cincin B, dan  $-CH_3$  pada cincin C. Nilai ini memenuhi aturan lima Lipinski (ROTB < 10). Nilai ROTB besar dari 10 berarti terdapat gugus aktif yang lebih banyak terjadi perputaran ikatan sehingga dapat mempengaruhi interaksi dengan sel target dan dapat menyebabkan senyawa bersifat toksik.

Scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi pada Tabel 4 memiliki nilai *hydrogen bond donor* (HBD) 1 dan 2. Senyawa **1** memiliki nilai HBD 1 dihitung dari atom H pada  $-OH$ . Senyawa **2** memiliki nilai HBD 2 dihitung dari 1 atom H pada  $-OH$  dan 1 atom H pada  $-NH_2$ . Nilai ini memenuhi aturan lima Lipinski (HBD < 5). Nilai *hydrogen bond acceptor* (HBA) dari scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi memiliki nilai 4, 5, 6, dan 7. Scopoletin memiliki nilai HBA 4 dihitung dari 4 atom O yang terdapat pada struktur. Senyawa **2** memiliki nilai HBA 5 dihitung dari 4 atom O dan 1 atom N. Senyawa **3** memiliki nilai HBA 6 dihitung dari 6 atom O. Senyawa **5** memiliki nilai HBA 7 dihitung dari 6 atom O dan 1 atom N. Nilai ini memenuhi aturan lima Lipinski (HBA < 10). Nilai HBD dan HBA yang lebih besar dari aturan Lipinski mengakibatkan semakin kuat interaksi senyawa sebagai obat dengan sel target sehingga susah untuk dikeluarkan (diekskresikan) ke luar tubuh. Pada dasarnya senyawa obat harus dikeluarkan lagi ke luar tubuh supaya tidak mengganggu metabolisme tubuh. Scopoletin dan 10 scopoletin termodifikasi memiliki nilai yang memenuhi aturan Lipinski sehingga dapat bersifat sebagai obat.

Studi mengenai toksisitas scopoletin masih terbatas dan didasarkan pada ekstrak yang diperoleh dari tanaman. Dalam penelitian ini, sifat toksisitas dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi dianalisis menggunakan perangkat lunak online yang disebut OSIRIS Property Explorer. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 5 dan Lampiran 4.

**Tabel 5.** Parameter resiko toksisitas dan skor obat

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

<sup>a</sup> 1,0 : tidak ada resiko (tidak toksik); 0,8 : resiko menengah dan 0,6 : resiko tinggi  
<sup>b</sup> skor obat positif = berpotensi sebagai obat  
<sup>c</sup> kontrol positif

Pada Tabel 5 dapat dilihat bahwa senyawa **1, 2, 3, 4, 5, dan 10** bersifat tidak toksik karena menunjukkan nilai 1,0 pada mutasi gen, tumor, iritasi dan reproduksi. Senyawa scopoletin memiliki resiko menengah terhadap sistem reproduksi karena menunjukkan nilai 0,8. Sedangkan senyawa **6, 7, 8 dan 9** memiliki resiko yang tinggi (toksik) pada sistem reproduksi karena menunjukkan nilai 0,6. Resiko yang terjadi sangat erat hubungannya dengan struktur dan kelarutan. Struktur yang terhalogenasi, hidrokarbon aromatik, aromatik N-oksida, kuinon, terkonjugasi imina, amina heterosiklik, dan senyawa piridil dapat bersifat toksik. Pada senyawa **6**, selain adanya struktur hidrokarbon tambahan, juga memiliki struktur yang terhalogenasi (-Br) . Senyawa **7, 8 dan 9** memiliki struktur tambahan hidrokarbon aromatik yang memungkinkan penyebab resiko terhadap sistem reproduksi. Hidrokarbon aromatik akan meningkatkan lipofilisitas (logP) dan menurunkan hidrofilisitas (logS), sehingga diperkirakan dapat mempengaruhi kerja hormon reproduksi yang juga bersifat non polar, seperti testosteron, estrogen dan hormon lainnya.

Nilai skor obat dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi berkisar antara 0,338 sampai 0,503. Nilai skor obat diperoleh dari fragmen scopoletin dan scopoletin termodifikasi yang dicocokkan dengan koleksi fragmen obat-obatan

dan bahan kimia yang ada pada *library* perangkat lunak OSIRIS *property explorer*, kemudian dirangkum nilai semua parameter dari sifat fisikokimia (kemiripan obat, LogP, logS, dan berat molekul) dan resiko toksisitas (mutagenik, tumorogenik, iritan, dan reproduksi). Nilai positif dari skor obat menunjukkan bahwa scopoletin dan scopoletin termodifikasi memiliki fragmen yang mirip dengan fragmen koleksi dan dapat berpotensi sebagai obat. Senyawa **1**, **2**, **3**, **4**, **5** dan **10** diperkirakan dapat digunakan sebagai antioksidan potensial tanpa efek samping pada sistem biologis.



## BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa analisis sifat antioksidan secara komputasi dalam fase gas menunjukkan senyawa **2** dan **4** memiliki sifat antioksidan paling kuat berdasarkan nilai BDE, SET-PT, ETE dan PA yang kecil dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi lainnya. Senyawa **1, 2, 3, 4, 5** dan **10** diperkirakan memiliki nilai  $IC_{50} < 18,5 \mu M$ , sedangkan senyawa **6, 7, 8** dan **9** memiliki nilai  $IC_{50} > 18,5 \mu M$ . Sifat antioksidan scopoletin dan scopoletin termodifikasi dapat dijelaskan dari mekanisme Transfer Atom Hidrogen (TAH) dengan nilai BDE berkisar antara 69,986 - 90,510 kkal/mol dalam fase gas. Analisis sifat toksisitas dan skor obat secara teoritis menunjukkan bahwa senyawa **1, 2, 3, 4, 5**, dan **10** tidak toksik, scopoletin bersifat resiko menengah terhadap sistem reproduksi, sedangkan senyawa **6, 7, 8**, dan **9** bersifat resiko tinggi (toksik) terhadap sistem reproduksi. Senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi (**1-10**) memiliki nilai skor obat positif (0,270-0,503) yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki kemiripan obat yang sebanding dengan obat yang ada. Senyawa **1, 2, 3, 4, 5** dan **10** diperkirakan dapat digunakan sebagai antioksidan potensial tanpa efek samping pada sistem biologis.

### 5.2 Saran

Pada penelitian ini hanya dipelajari sifat antioksidan dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi secara teoritis dalam fase gas. Penelitian ini disarankan untuk dilanjutkan menentukan sifat antioksidan scopoletin dan scopoletin termodifikasi dalam pelarut polar, semipolar dan nonpolar untuk mempelajari pengaruh lingkungan (pelarut) sehingga dapat diketahui pada fase apa senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi lebih aktif sebagai antioksidan.



## DAFTAR PUSTAKA

- Adesina, S.K, 1982, 'Studies on a nigerian herbal anticonvulsant recipe', *Int J Crude Drug Res*, 20, 93-100
- Aini, N., *et al*, 2007, 'Structure antioxidant activities relationship analisis of isougoneul, eugenol, vanilin and their derivatives'. Laboratory of Organic Chemistry, Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences Gadjah Mada University, 7, 61-66
- 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
- Alves V.M., *et al*, 2016, 'Chemical toxicity prediction for major classes of industrial chemicals: is it possible to develop universal models covering cosmetics, drugs, and pesticides?', *Food Chem. Toxicol*, 1-9
- Becke, A.D, 1993, 'Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange', *J. Chem. Phys*, 5648-5652
- Chang W.C., Wu S.C., Xu K.D., Liao B.C., Wu J.F., Cheng A.S., 2015, 'Scopoletin protects against methylglyoxal-induced hyperglycemia and insulin resistance mediated by suppression of advanced glycation endproducts (AGEs) generation and anti-glycation', *Molecules*, 20, 2786-2801
- 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., 2019, 'Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods', *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 8, 345-358

- Clementi, E., *et al.*, 2012, 'Theory and applications in computational chemistry', The First Decade of the Second Millennium
- Corey, E.J, 1989, 'The Logic of Chemical Synthesis'. 1<sup>st</sup> Edition. Cambridge, Chemistry Department Harvard University.
- 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
- Deng S., Palu A.K., West B.J., Su C.X., Zhou B.N., Jensen J.C., 2007, 'Lipoxygenase inhibitory constituents of the Fruits of Noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti', *J Nat Prod*, 70, 859-862
- Donald G.C, 1961, 'Improved Synthesis of Scopoletin'. *J. Org. Chem*, 26(4), 1215-1217.
- D'Archivio M., *et al.*, 2010, 'Bioavailability of the polyphenols: status and controversies', *Int J Mol Sci*, 11, 1321-1342
- 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.
- Francais A.C., Richard J.S., 2007, *Advanced Organic Chemistry: Reaction and Synthesis, Fifth Edition, Springer International*, 739-748.
- 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.
- Guajardo-Flores D., *et al.*, 2013, 'Evaluation of the antioxidant and antiproliferative activities of extracted saponins and flavonols from germinated black beans *Phaseolus vulgaris* L. *Food Chem.*', 141, 1497-1503.

- Hassan B., *et al.*, 2015, 'Virtual screening of molecular properties of chitosan and derivatives in search for druggable molecules. *Int. J. Biol. Macromol.*', 74, 392–396.
- Hong Zhou, *et al.*, 2019, 'Acaricidal mechanism of scopoletin against *Tetranychus cinnabarinus*, *Front Physiol.*', 10(164), 1-17
- Inggrid, dkk. Ekstraksi Antioksidan dan Senyawa Aktif dari Buah Kiwi (*Actinidia Deliciosa*). *Skripsi*, Universitas Katolik Parahyangan, Bandung, 2014.
- Kar, K.R.S., *et al.*, 2007, 'The influence of electric field on the global and local reactivity descriptors: reactivity and stability of weakly bonded complexes. *J. Phys. Chem. A.*' 111, 375-383.
- Katritzky, A.R., Karelson, M., Lobanov, V., 1996, 'Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies. *J. Am. Chem. Soc.*', 96(3), 1027-1044.
- Lee, C., *et al.*, 1988, 'Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.*', 37, 785-789.
- 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.
- Lu, Dujuan., Chambers, Peter., Wipf, Peter., Xie, Xiang-Qun., Englert, Danielle., Webwe, Stephen., 2012 'Lipophilicity Screening of Novel Drug-like Compounds and Comparison to cLogP, *J Chromatogr A.*', 1258, 161-167.
- Matos M.J., Mura F., Vazquez R.S., Borges F., Santana L., Uriarte E., Olea A.C., 2015, 'Study of Coumarin-Resveratrol Hybrids as Potent Antioxidant Compounds, *Molecules*', 20, 3290-3308.
- Mendes, R.A, *et al.*, 2018, 'A computational investigation on the antioxidant potential of myricetin 3,4'-di-O- $\alpha$ -L -rhamnopyranoside. *J Mol Model*', 24(133), 1-8.
- Meysam, L., 2014, 'On the antioxidant activity of the *ortho* and *meta* substituted daidzein derivatives in the gas phase and solvent environment. *Journal Mexico Chemistry Society*', 58(1), 36-45.

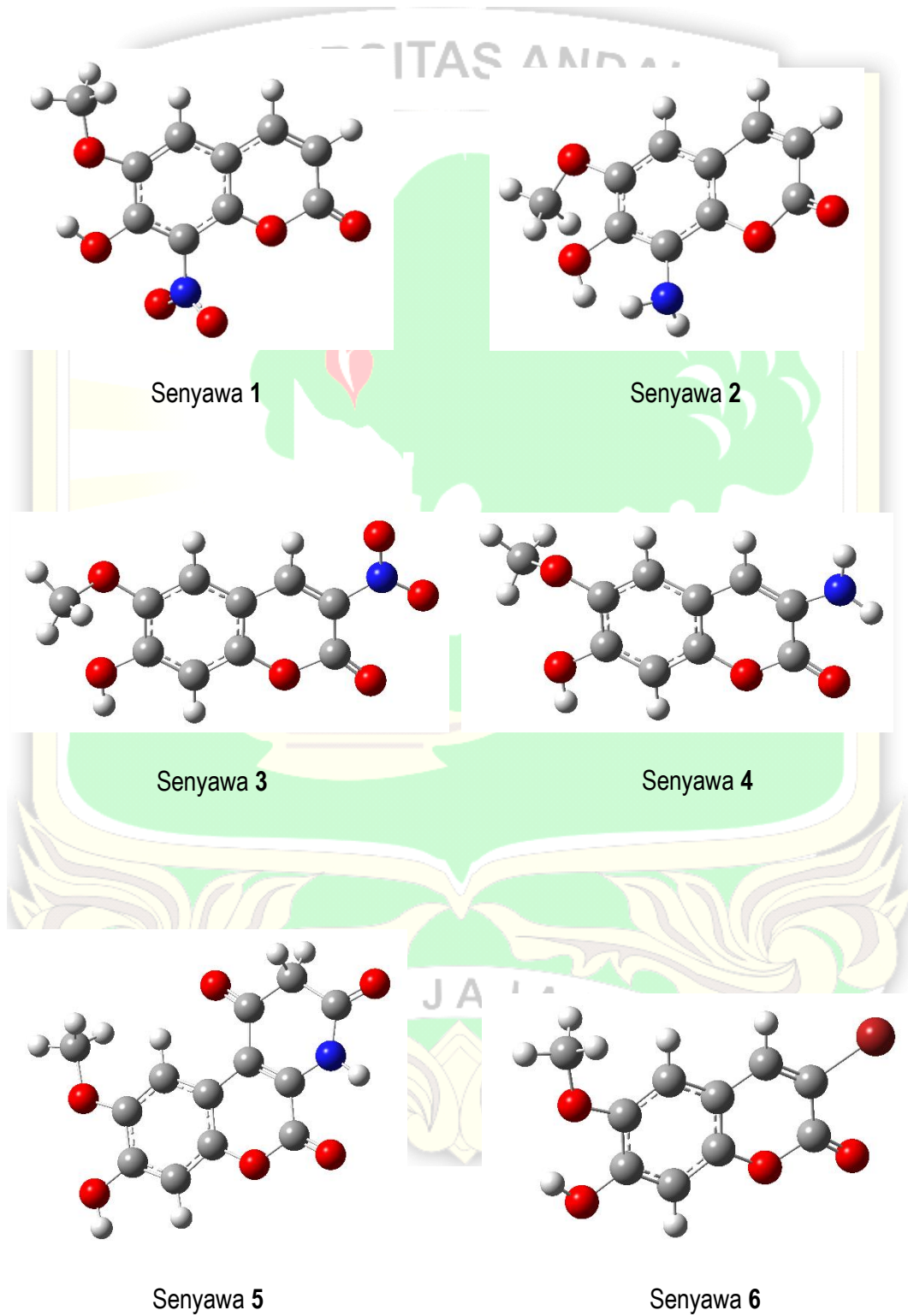
- Moon P.D., Lee B.H., Jeong H.J., An H.J., Park S.J., Kim R.H., Ko S.G., Um J.Y., Hong S.H., Kim H.M., 2007, 'Use of scopoletin to inhibit the production of inflammatory cytokines through inhibition of the I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B signal cascade in the human mast cell line HMC-1. *Eur J Pharmacol*', 555,218-225.
- Nick D. *et al.*, 2018, Selective reduction of nitrobenzene to aniline over electrocatalysts based on nitrogen-doped carbon containing non-noble metals, *Applied Catalyst B: Environmental*', 226, 509-522.
- Nisa, F.K., 2013, 'Uji Aktivitas Senyawa Khirisin sebagai Antioksidan dengan Modifikasi Gugus pada Cincin Aktifnya Menggunakan Metoda AM1 dan Ab Initio. *Skripsi*, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Semarang, Semarang'.
- Pan R., *et al.*, 2010, 'Anti-arthritic effect of scopoletin, a coumarin compound occurring in *Erycibe obtusifolia* Benth stems, is associated with decreased angiogenesis in synovium. *Fundam. Clin. Pharmacol*', 24, 477-490.
- Parr, R., *et al.*, 1989, 'Density-functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York'.
- Pascal M., Thierry S., 1996, 'The mechanism of nitration of phenol, *Industrial Chemistry Library*', 8, 368-379.
- Permana, E.H., dkk., 2011, 'Reaksi Dekomposisi Senyawa Eritromisin F dan anhidroeritromisin F Suatu Kajian Menggunakan Metode Semiempiris Austin Model 1 (AM1). *Jurnal*', 1-9.
- 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.
- Pranowo, H.D., 2009, 'Peran Kimia Komputasi dalam Desain Molekul Obat. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta'.
- René E.G., Claudia L.V.R., Edgar M.M., Juan M.A.H., María I.N.V., René M.R. 2017. In silico study of the pharmacologic properties and cytotoxicity

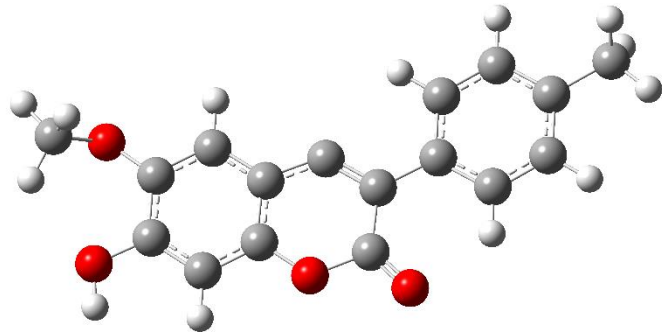
- pathways in cancer cells of various indolylquinone analogues of perezone, *Molecules.*, 22, 1060, 1-23.
- Rodrigo A.M., *et al.*, 2018, 'A computational investigation on the antioxidant potential of myricetin 3,4'-di-O- $\alpha$ -L -rhamnopyranoside. *J Mol Model*', 24(133), 1-8.
- Saravanan C., Nasrin IS., Millind SD., 2018, 'Electron withdrawing Substituent that Control Band Gap and Planar Conformation In Push-Pull Molecules Through Non-Covalent Interaction: Density Functional Theory Study. *Journal of Chemistry.*', 7(2), 20-30.
- Sarkar, A., Middy, 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.
- Shahidi F., *et al.*, 2015, 'Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: antioxidant activity and health effects - a review. *J Funct Foods*', 18, 820-897.
- Srivastava, K.K., *et al.*, 2014, 'Theoretical studies on the site reactivity of picric acid. *Int. J. Innov. Appl. Res.*', 2, 19-34.
- Syarifah, N., dkk., 2004, 'Hubungan Kuantitatif Dan Aktivitas Antikanker Senyawa Turunan Estradiol Hasil Perhitungan Metode Semiempiris AM1. Prosiding Seminar Nasional Kimia XV'.
- Tal B., Robeson D.J., 1985, 'The induction, by fungal inoculation of ayapin and scopoletin biosynthesis in *Helianthus annuus*. *Phytochemistry*', 25,77-79.
- Tiwtawat N., Markus B., Henrik B., Kwankamol T., Wichai S., Srunya V. Xia Y., Dai Y., Wang Q., Liang H., 2007, 'Determination of scopoletin in rat plasma by high performance liquid chromatography method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B*', 857, 332-336.
- Vasconcelos J.M.J., Silva A.M.S., Cavalejro J.A.S., 1998, 'Chromosones and flavanones from *Artemisia campestris* subsp. *Maritima*. *Phytochemistry*', 49, 1423-1424.

- Vasquez R.S., Figueroa G.R., Matos M.J., Santana L., Uriarte E., Lapier M., Maya J.D., Azar C.O., 2013, 'Synthesis of coumarin-chalcon hybrids and evaluation of their antioxidant and trypanocidal properties, *Med. Chem. Commun.*', 4, 993-1000.
- Vaulina, E., dkk., 2006, 'Model QSAR Senyawa Fluorokuinolon Baru sebagai Zat *Salmonella thypimurium*. *Jurnal*', 10-18.
- Veber, D.F., 2002, 'Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates, *J. Med. Chem.*', 45, 2615-2623.
- Vijisha, K.R., *et al.*, 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., *et al.*, 2019, 'A computational exploration into the structure, antioxidant capacity, toxicity and drug-like activity of the anthocyanidin "Petunidin". *Heliyon*', 5, 1-9.
- 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., *et al.*, 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.
- Young, D.C., 2001, 'Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems. *John Wiley & Sons, Inc.*'.
- Yunsheng, X., 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.
- Zhang X.C., *et al.*, 2014, 'Antioxidant and antiglycation activity of selected dietary polyphenols in a cookie model. *J Agric Food Chem*', 62, 1643-1648.
- Zhou, H., Li, H., Shang, Y., Chen, K., 2019, 'Radical scavenging activity of puerarin: a theoretical study, *Antioxidants*', 8(12), 2-9.

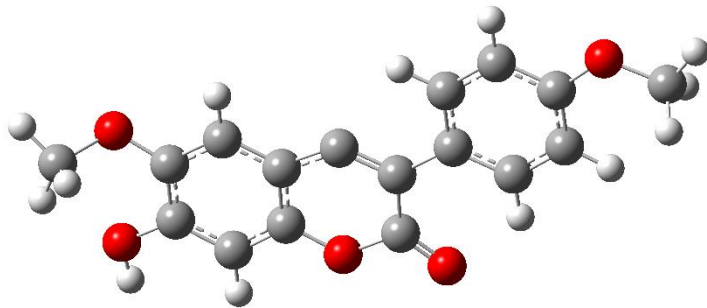
## LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil optimasi molekul dari scopoletin termodifikasi.

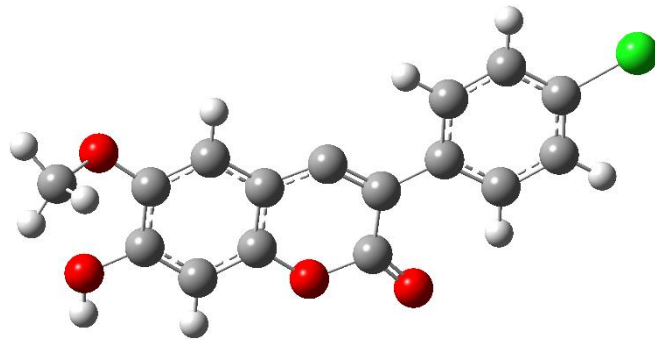




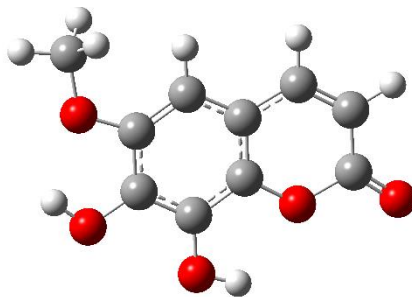
Senyawa 7



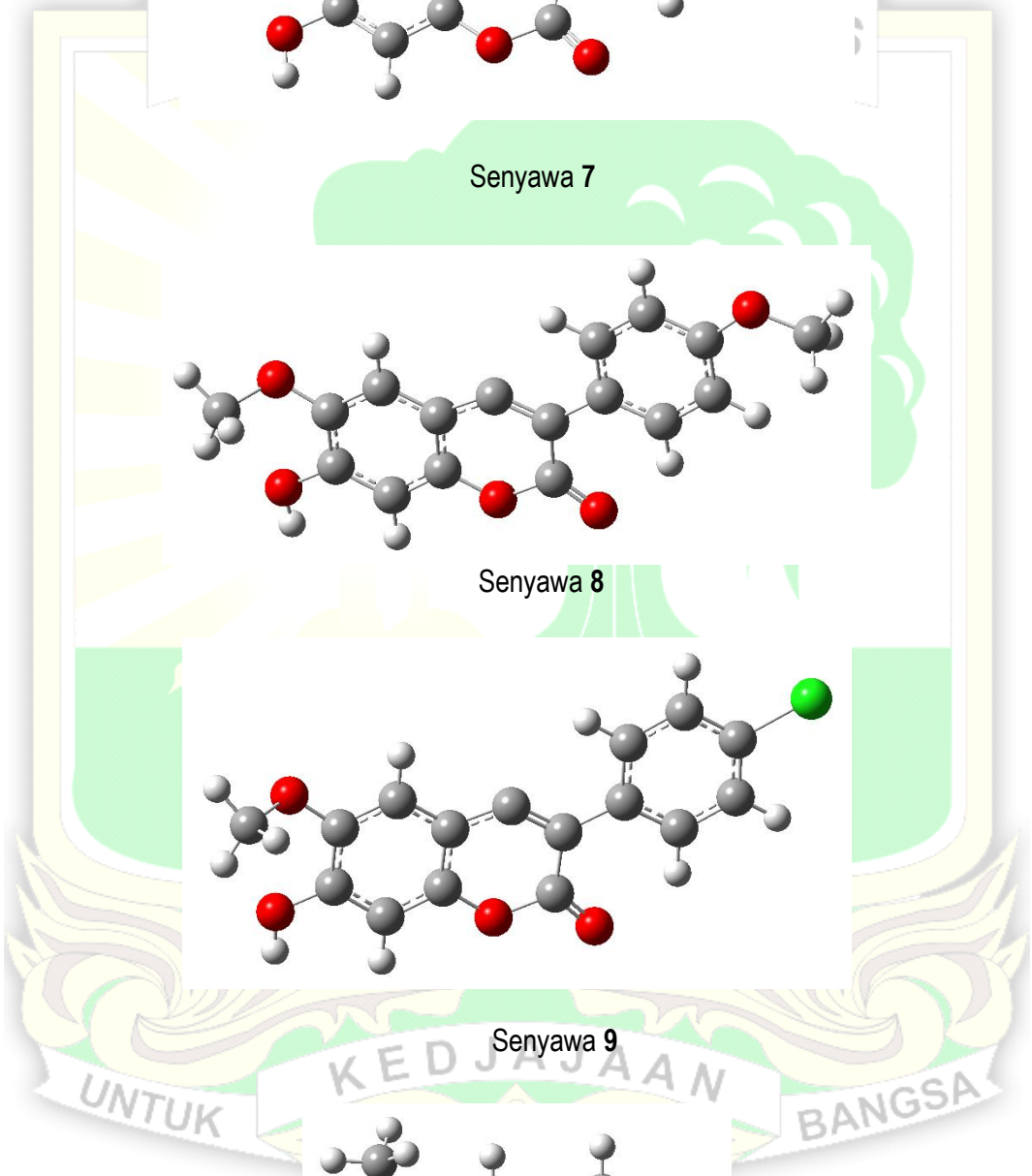
Senyawa 8



Senyawa 9

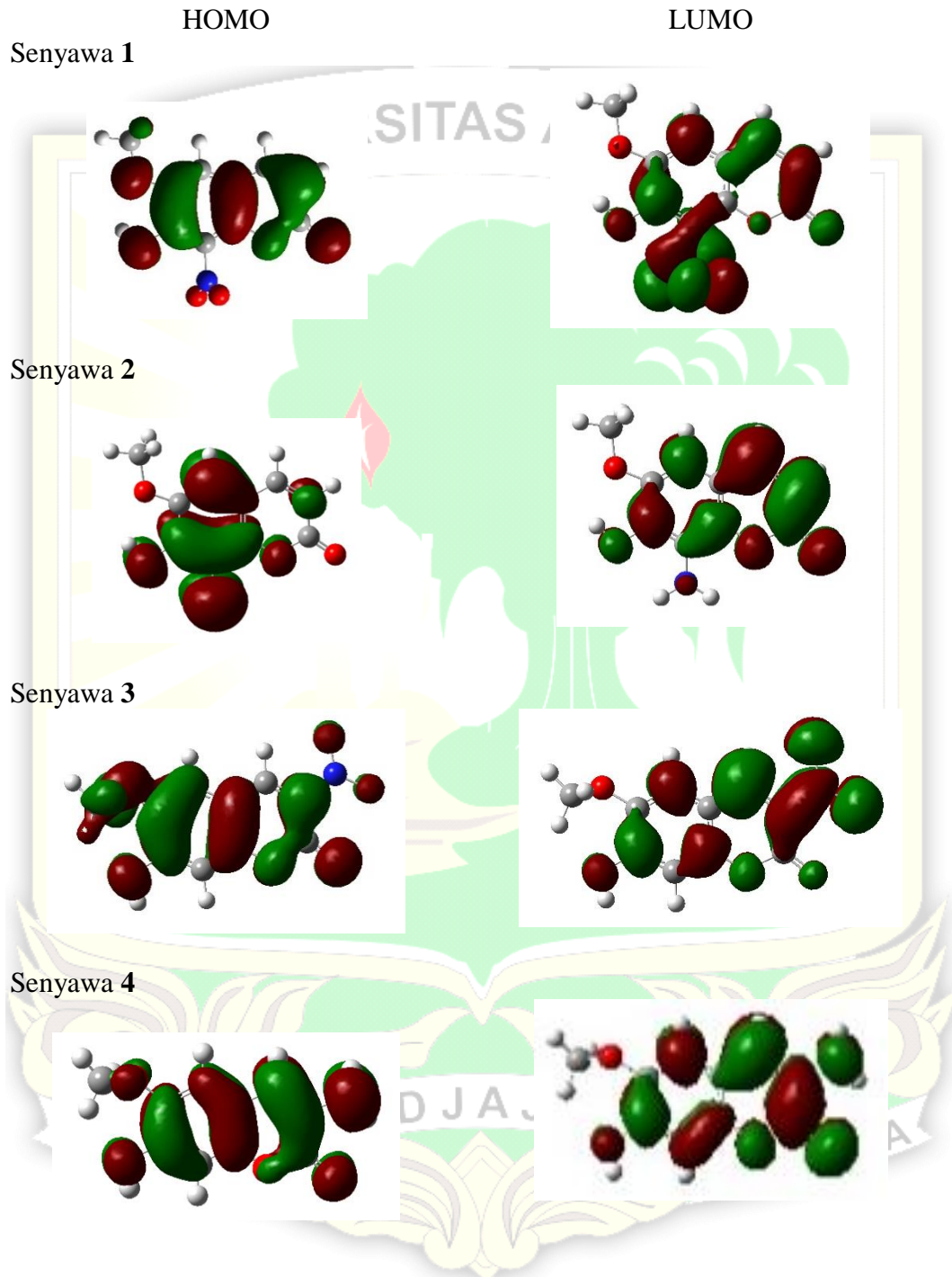


Senyawa 10

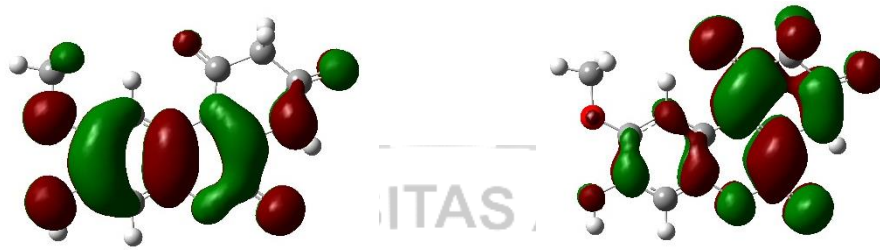




**Lampiran 2.** HOMO-LUMO dari scopoletin termodifikasi



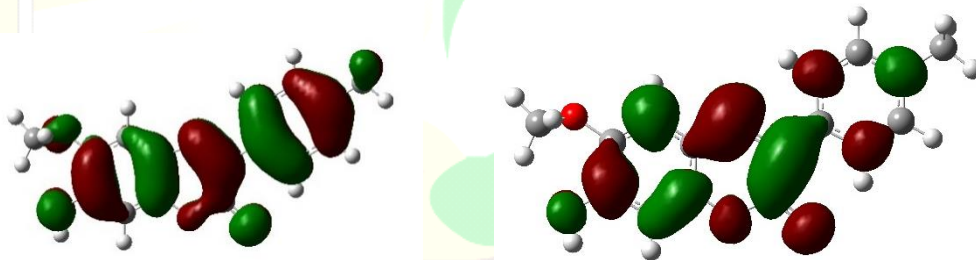
Senyawa 5



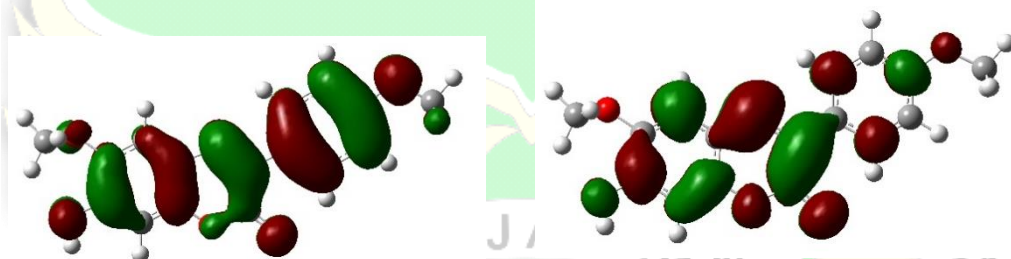
Senyawa 6



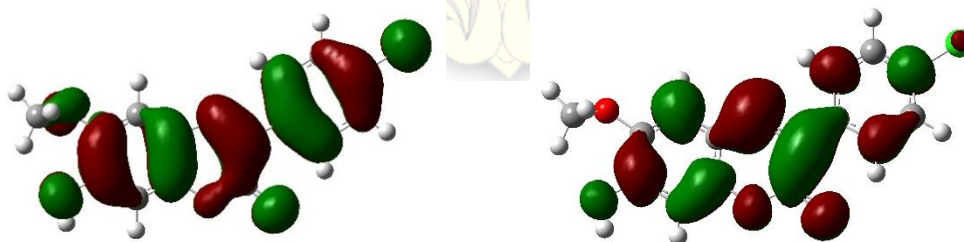
Senyawa 7



Senyawa 8



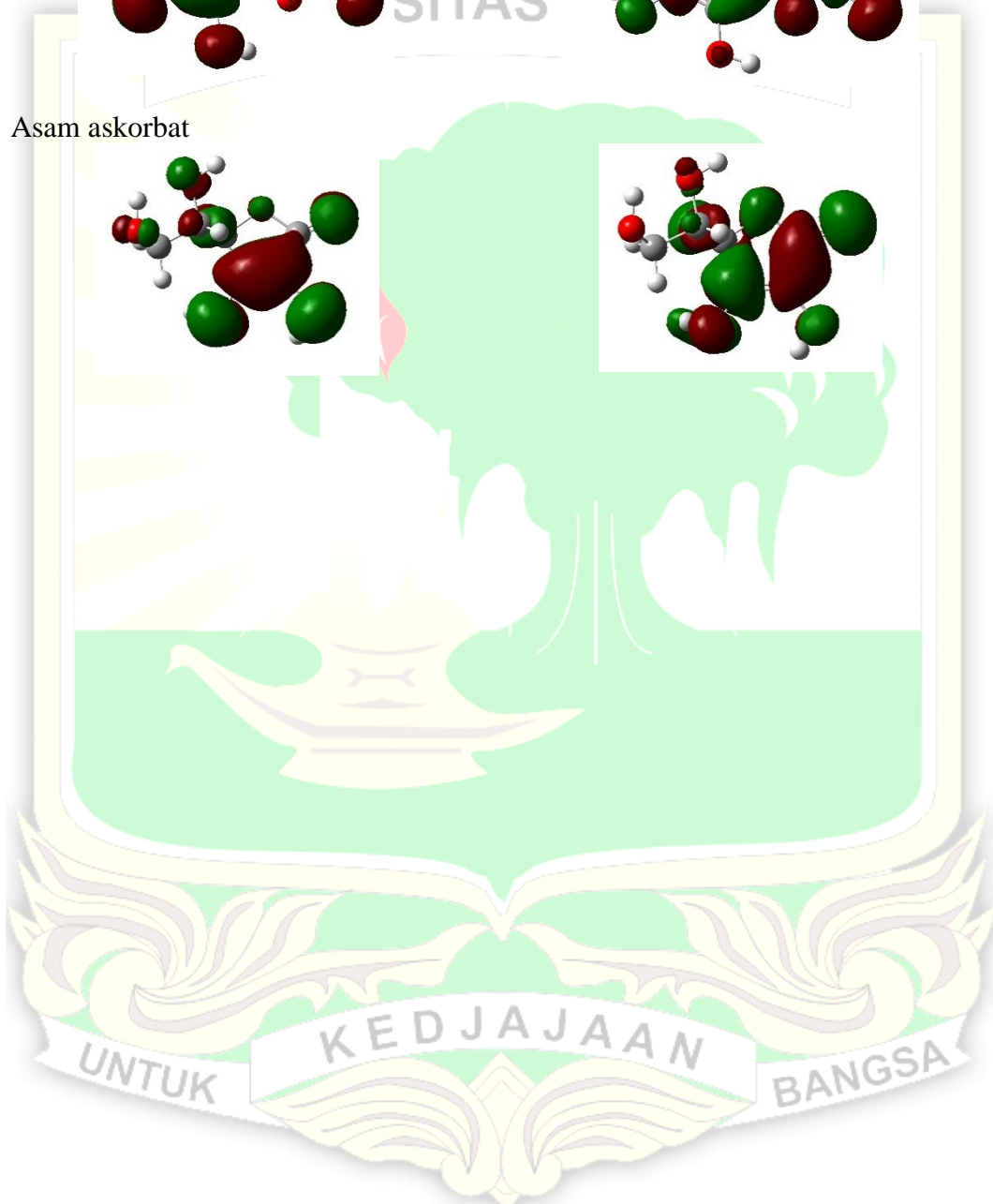
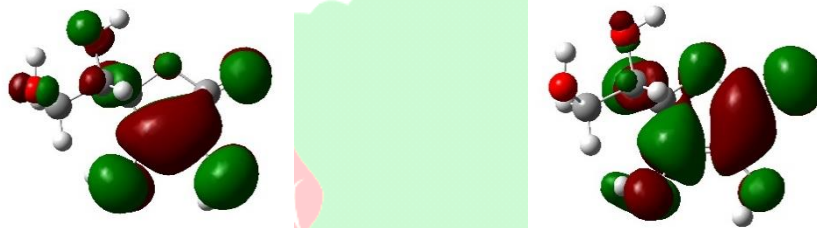
Senyawa 9



Senyawa 10



Asam askorbat



**Lampiran 3.** Perhitungan nilai BDE, SET-PT, PA dan ETE dari senyawa scopoletin dan scopoletin termodifikasi.

Senyawa	Energi Elektronik					
	Netral / H(ArOH)		Radikal / H(ArO•)		Negatif / H(ArO <sup>-</sup> )	
	Hartree	Kkal/mol	Hartree	Kkal/mol	Hartree	Kkal/mol
Sc	-686.56010	-430822.9851	-685.92275	-430423.0419	-686.018301	-430483.0011
1	-890.95452	-559082.4254	-890.31759	-558682.7439	-890.437251	-558757.8342
2	-741.89114	-465543.7396	-741.27962	-465160.0068	-741.358054	-465209.2218
3	-890.95429	-559082.2810	-890.32248	-558685.8180	-890.453150	-558767.8109
4	-741.89435	-465545.7526	-741.27420	-465156.6026	-741.349753	-465204.0128
5	-1006.5933	-631646.8584	-1005.96205	-631250.7462	-1006.066135	-631316.0573
6	-3257.5264	-2044128.7630	-3256.88428	-2043725.8270	-3256.986629	-2043790.0510
7	-956.17821	-600010.9105	-955.53612	-599607.9954	-955.654245	-599682.1175
8	-1031.3540	-647184.4329	-1030.71301	-646782.2049	-1030.829348	-646855.2087
9	-1376.4453	-863732.5020	-1375.80108	-863328.2447	-1375.928591	-863408.2622
10	-761.74587	-478002.7700	761.11302	-477605.6494	-761.205169	-477663.4750
Atom H				-313.74725		0.751171
Asam askorbat	-684.51697	-429538.4373	-683.87649	-429136.5352	<i>td</i>	<i>td</i>

Sc = scopoletin  
 1 Hartree = 627,5095 Kkal/mol  
 H(H<sup>•</sup>) = 1.480129 Kkal/mol  
*td* = tidak ditentukan

Rumus yang digunakan:

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

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

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

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}\cdot) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArO}^-).$$

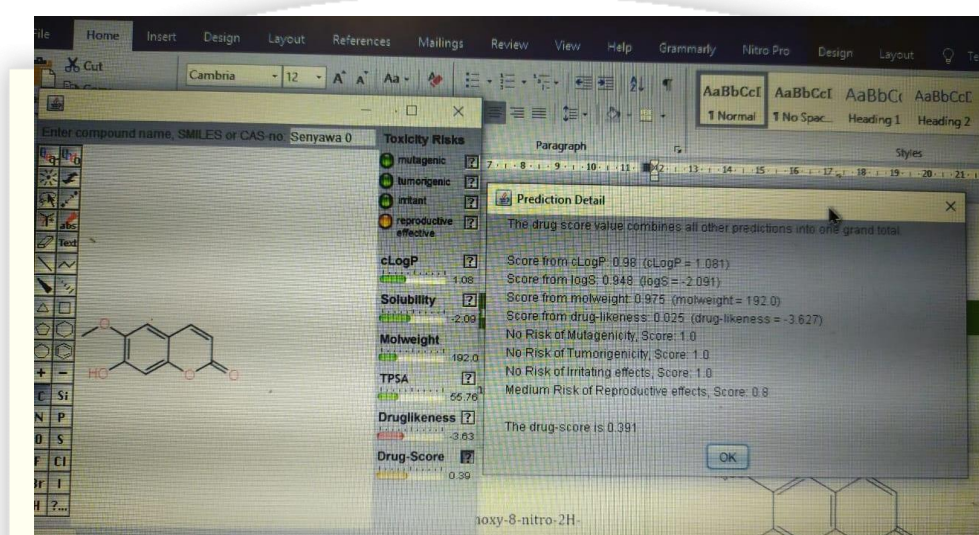
Senyawa	Parameter Antioksidan	Perhitungan	Nilai (Kkal/mol)
Scopoletin	BDE	$(-430423.0419 + (-313.74725)) - (-430822.9851)$	86,1959
	SET-PT	$(-430423.0419 + 0.751171 + 1.480129) - (-430822.9851)$	402,1745
	PA	$(-430483.0011 + 1.480129) - (-430822.9851)$	341,4641
	ETE	$(-430423.0419 + 0.751171) - (-430483.0011)$	60,7104
1	BDE	$(-558682.7439 + (-313.74725)) - (-559082.4254)$	85.9342
	SET-PT	$(-558682.7439 + 0.751171 + 1.480129) - (-559082.4254)$	401.9128
	PA	$(-558757.8342 + 1.480129) - (-559082.4254)$	326.0713
	ETE	$(-558682.7439 + 0.751171) - (-558757.8342)$	75.8415
2	BDE	$(-465160.0068 + (-313.74725)) - (-465543.7396)$	69.9856
	SET-PT	$(-465160.0068 + 0.751171 + 1.480129) - (-465543.7396)$	385.9641
	PA	$(-465209.2218 + 1.480129) - (-465543.7396)$	335.9979
	ETE	$(-465160.0068 + 0.751171) - (-465209.2218)$	49.9662
3	BDE	$(-558685.8180 + (-313.74725)) - (-559082.2810)$	82.7158
	SET-PT	$(-558685.8180 + 0.751171 + 1.480129) - (-559082.2810)$	398.6943

	PA	$(-558767.8109 + 1.480129) - (-559082.2810)$	315.9502
	ETE	$(-558685.8180 + 0.751171) - (-558767.8109)$	82.7441
4	BDE	$(-465156.6026 + (-313.74725)) - (-465545.7526)$	75.4028
	SET-PT	$(-465156.6026 + 0.751171 + 1.480129) - (-465545.7526)$	391.3813
	PA	$(-465204.0128 + 1.480129) - (-465545.7526)$	343.2199
	ETE	$(-465156.6026 + 0.751171) - (-465204.0128)$	48.1614
5	BDE	$(-631250.7462 + (-313.74725)) - (-631646.8584)$	82.3649
	SET-PT	$(-631250.7462 + 0.751171 + 1.480129) - (-631646.8584)$	398.3435
	PA	$(-631316.0573 + 1.480129) - (-631646.8584)$	332.2812
	ETE	$(-631250.7462 + 0.751171) - (-631316.0573)$	66.0623
6	BDE	$(-2043725.8270 + (-313.74725)) - (-2044128.7630)$	89.1888
	SET-PT	$(-2043725.8270 + 0.751171 + 1.480129) - (-2044128.7630)$	405.1673
	PA	$(-2043790.0510 + 1.480129) - (-2044128.7630)$	340.1921
	ETE	$(-2043725.8270 + 0.751171) - (-2043790.0510)$	64.9752
7	BDE	$(-599607.9954 + (-313.74725)) - (-600010.9105)$	89.1678
	SET-PT	$(-599607.9954 + 0.751171 + 1.480129) - (-600010.9105)$	405.1464
	PA	$(-599682.1175 + 1.480129) - (-600010.9105)$	330.2731
	ETE	$(-599607.9954 + 0.751171) - (-599682.1175)$	74.8733
8	BDE	$(-646782.2049 + (-313.74725)) - (-647184.4329)$	88.4808
	SET-PT	$(-646782.2049 + 0.751171 + 1.480129) - (-647184.4329)$	404.4593
	PA	$(-646855.2087 + 1.480129) - (-647184.4329)$	330.7043
	ETE	$(-646782.2049 + 0.751171) - (-646855.2087)$	73.7549
9	BDE	$(-863328.2447 + (-313.74725)) - (-863732.5020)$	90.5100
	SET-PT	$(-863328.2447 + 0.751171 + 1.480129) - (-863732.5020)$	406.4886
	PA	$(-863408.2622 + 1.480129) - (-863732.5020)$	325.7199
	ETE	$(-863328.2447 + 0.751171) - (-863408.2622)$	80.7687
10	BDE	$(-477605.6494 + (-313.74725)) - (-478002.7700)$	83.3733
	SET-PT	$(-477605.6494 + 0.751171 + 1.480129) - (-478002.7700)$	399.3519
	PA	$(-477663.4750 + 1.480129) - (-478002.7700)$	340.7751
	ETE	$(-477605.6494 + 0.751171) - (-477663.4750)$	58.5768
Asam askorbat	BDE	$(-429136.5352 + (-313.74725)) - (-429538.4373)$	88.1549
	SET-PT	$(-429136.5352 + 0.751171 + 1.480129) - (-429538.4373)$	404.1334

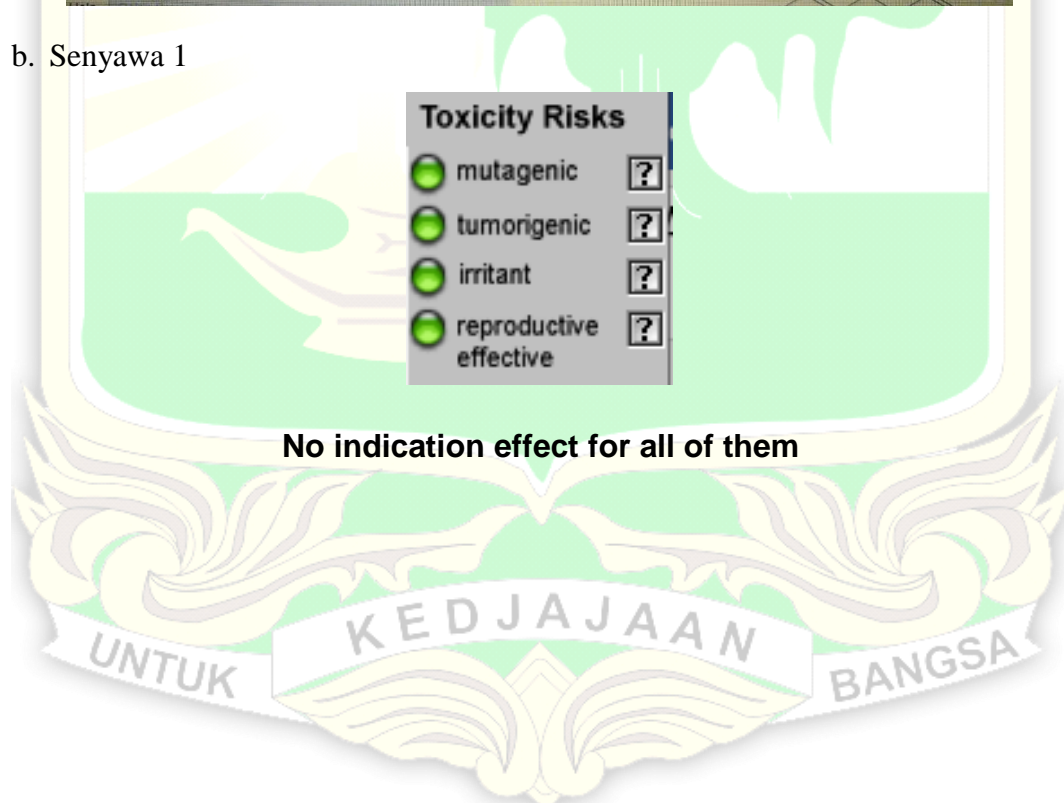


**Lampiran 4.** Data toksisitas dari scopoletin dan scopoletin termodifikasi menggunakan aplikasi OSIRIS Property Explorer

a. Scopoletin



b. Senyawa 1



**Prediction Detail** [X]

The drug score value combines all other predictions into one grand total.

Score from cLogP: 0.992 (cLogP = 0.16)  
 Score from logS: 0.92 (logS = -2.552)  
 Score from molweight: 0.959 (molweight = 237.0)  
 Score from drug-likeness: 0.0 (drug-likeness = -8.042)  
 No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0  
 No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0  
 No Risk of Irritating effects, Score: 1.0  
 No Risk of Reproductive effects, Score: 1.0

The drug-score is 0.468

OK

c. Senyawa 2

Enter compound name, SMILES or CAS-no: Senyawa 3

**Toxicity Risks**

- mutagenic [?]
- tumorigenic [?]
- irritant [?]
- reproductive effective [?]

**cLogP** [?] 0.4

**Solubility** [?] -2.17

**Molweight** [?] 207.0

**TPSA** [?] 81.78

**Druglikeness** [?] -2.83

**Drug-Score** [?] 0.5

**Prediction Detail**

The drug score value combines all other predictions into one grand total.

Score from cLogP: 0.99 (cLogP = 0.404)  
 Score from logS: 0.944 (logS = -2.167)  
 Score from molweight: 0.971 (molweight = 207.0)  
 Score from drug-likeness: 0.055 (drug-likeness = -2.826)  
 No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0  
 No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0  
 No Risk of Irritating effects, Score: 1.0  
 No Risk of Reproductive effects, Score: 1.0

The drug-score is 0.503

OK

d. Senyawa 3

**Toxicity Risks**

- mutagenic [?]
- tumorigenic [?]
- irritant [?]
- reproductive effective [?]

No indication effect for all of them

**Prediction Detail** [X]

The drug score value combines all other predictions into one grand total.

Score from cLogP: 0.993 (cLogP = -0.023)  
Score from logS: 0.927 (logS = -2.449)  
Score from molweight: 0.959 (molweight = 237.0)  
Score from drug-likeness: 0.002 (drug-likeness = -6.062)  
No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0  
No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0  
No Risk of Irritating effects, Score: 1.0  
No Risk of Reproductive effects, Score: 1.0

The drug-score is 0.471

OK

e. Senyawa 4

**Toxicity Risks**

- mutagenic [?]
- tumorigenic [?]
- irritant [?]
- reproductive effective [?]

**No indication effect for all of them**

**Prediction Detail** [X]

The drug score value combines all other predictions into one grand total.

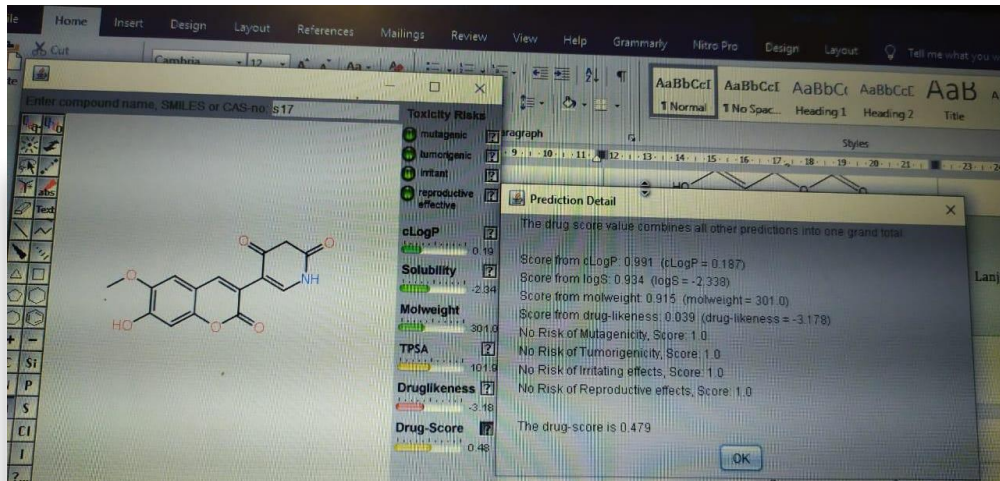
Score from cLogP: 0.991 (cLogP = 0.184)  
Score from logS: 0.947 (logS = -2.098)  
Score from molweight: 0.971 (molweight = 207.0)  
Score from drug-likeness: 0.001 (drug-likeness = -6.757)  
No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0  
No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0  
No Risk of Irritating effects, Score: 1.0  
No Risk of Reproductive effects, Score: 1.0

The drug-score is 0.478

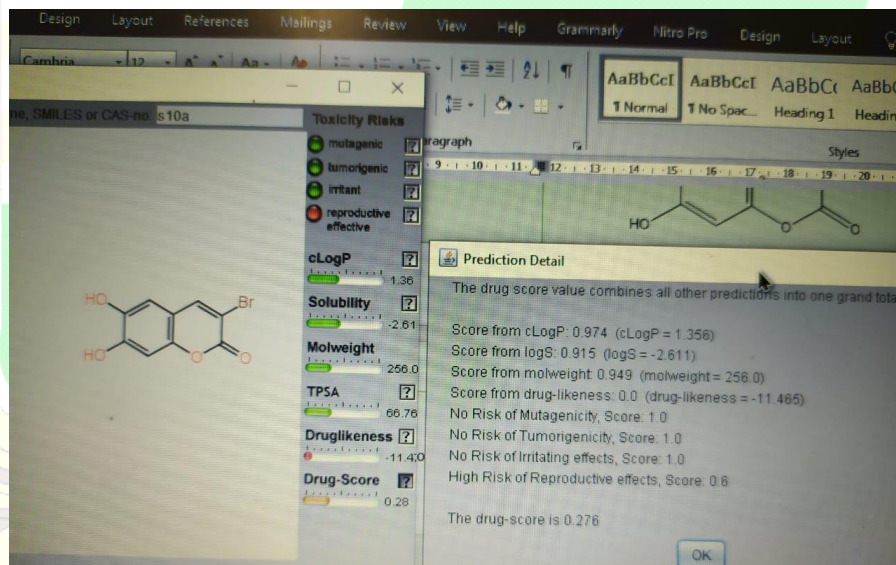
OK



f. Senyawa 5



g. Senyawa 6

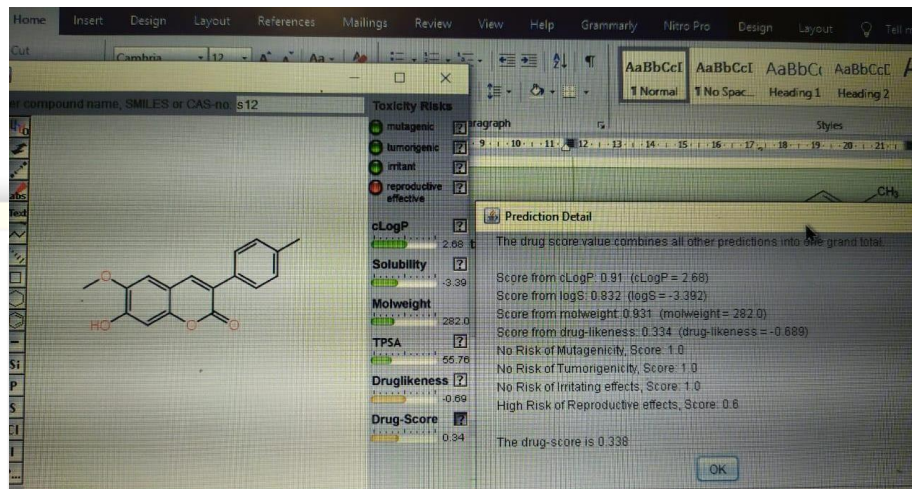


UNTUK

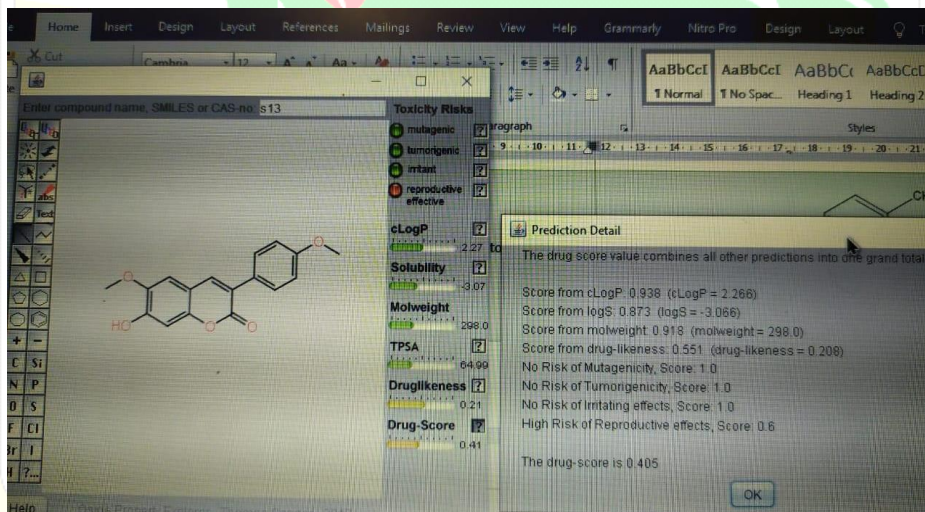
KEDJAJAAN

BANGSA

h. Senyawa 7



i. Senyawa 8



j. Senyawa 9

The screenshot shows a software interface with a chemical structure of compound 9, which is a substituted coumarin. The structure features a coumarin core with a methoxy group at position 7, a hydroxyl group at position 8, and a 4-chlorophenyl group at position 3. The interface includes a 'Toxicity Risks' panel with the following data:

Property	Score
cLogP	2.94
Solubility	-3.78
Molweight	302.0
TPSA	56.76
Druglikeness	1.45
Drug-Score	0.43

The 'Prediction Detail' window provides a breakdown of the drug score:

- Score from cLogP: 0.886 (cLogP = 2.942)
- Score from logS: 0.771 (logS = -3.784)
- Score from molweight: 0.914 (molweight = 302.0)
- Score from drug-likeness: 0.81 (drug-likeness = 1.453)
- No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0
- No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0
- No Risk of Irritating effects, Score: 1.0
- High Risk of Reproductive effects, Score: 0.6

The final drug-score is 0.434.

k. Senyawa 10

The screenshot shows a 'Toxicity Risks' panel with the following data:

Risk Category	Score
mutagenic	?
tumorigenic	?
irritant	?
reproductive effective	?

Below the panel, the text states: **No indication for all of them**

The 'Prediction Detail' window provides a breakdown of the drug score:

- Score from cLogP: 0.986 (cLogP = 0.736)
- Score from logS: 0.96 (logS = -1.796)
- Score from molweight: 0.97 (molweight = 208.0)
- Score from drug-likeness: 0.044 (drug-likeness = -3.061)
- No Risk of Mutagenicity, Score: 1.0
- No Risk of Tumorigenicity, Score: 1.0
- No Risk of Irritating effects, Score: 1.0
- No Risk of Reproductive effects, Score: 1.0

The final drug-score is 0.501.

## 1. Asam askorbat

