

STUDI KOMPUTATIF JALUR SINTESIS ASAM ELAGAT DARI ASAM GALAT

COMPUTATIVE STUDY OF SYNTHESIS PATHWAY ELLAGIC ACID FROM GALLIC ACID

*Defitiana Wanita dan I Gusti Made Sanjaya**

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

State University of Surabaya

Jl. Ketintang Surabaya (60231), telp 031-8298761

*Corresponding author, email: igmasanjaya@unesa.ac.id

Abstrak. Telah dilakukan studi teoritis jalur sintesis asam elagat dari asam galat. Usulan jalur sintesis asam elagat dan turunannya dari asam galat belum pasti secara teoritis hanya berdasarkan hasil eksperimen di laboratorium, sehingga terbentuknya struktur keadaan transisi belum seluruhnya diungkapkan. Hal ini dikarenakan melalui eksperimen, keadaan transisi yang menghubungkan antara reaktan dan produk tidak dapat diidentifikasi. Oleh karena itu akan dikaji secara teori menggunakan kimia komputasi untuk membuktikan secara teori berdasarkan hasil komputasi yang dilakukan dengan menggunakan DFT. Pendekatan komputasi dilakukan dengan metode Mekanika Molekul (MM) untuk memastikan secara geometri molekul yang diperkuat dengan metode Teori Fungsional Kerapatan (Density Functional Theory, DFT) menggunakan Becke's three-parameter hybrid functional (B3LYP) and basis set 6-31G sebagai pendukung secara elektronik. Komputasi dilakukan menggunakan software Gabedit dimana telah terinstall MPQC dan NwChem. Berdasarkan data hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa, dari berbagai fenomena yang terjadi pada jalur sintesis, terbukti bahwa jalur-jalur sintesis asam elagat tersebut terbukti rasional secara teori berdasarkan hasil komputasi yang dilakukan dengan menggunakan DFT. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai energi aktivasi yang bernilai positif dan energi transisinya lebih besar daripada energi reaktan maupun produknya, dengan demikian semua usulan jalur sintesis asam elagat dari asam galat terbukti rasional jika dikaji secara komputasi dengan menggunakan DFT yang sebelumnya telah dilakukan komputasi dengan menggunakan metode MM.

Kata kunci : Asam galat, asam elagat, DFT, Ea.

Abstract. A theoretical study has been carried out for the ellagic acid synthesis pathway from gallic acid. The proposed pathway for the synthesis of ellagic acid from gallic acid is theoretically uncertain only based on the results of experiments in the laboratory, so that the formation of the structure of the transition state has not been fully revealed. This is because through experiments, the transition state that connects reactants and products cannot be identified. Therefore, it will be studied in theory using computational chemistry to prove theoretically based on computational results performed using DFT. The computational approach is carried out using the Molecular Mechanics (MM) method to ensure molecular geometry that is strengthened by the Density Functional Theory (DFT) method using Becke's three-parameter hybrid functional (B3LYP) and base set 6-31G as an electronic support. Computing is done using Gabedit software which has installed MPQC and NwChem. Based on the research data obtained, it can be concluded that, from various phenomena that occur in the synthesis pathway, it is evident that the pathways for the synthesis of ellagic acid are proven to be rationally theoretically based on computational results performed using DFT. This can be seen from the positive activation energy value and the transition energy is greater than the reactant energy and its products, thus all the proposed ellagic acid synthesis pathways from gallic acid are proven to be rational if studied computationally using DFT which has previously been done computationally using the method MM.

Keywords: Gallic acid, ellagic acid, DFT, Ea.

PENDAHULUAN

Asam elagat dan turunannya memiliki berbagai aktivitas biologis yang berguna seperti anti-kanker [1], anti-inflamasi [2], dan anti-oksidan [3]. Asam elagat termasuk dalam senyawa golongan fenolik. Asam elagat dapat disintesis dari asam galat. Usulan atau hipotesis jalur sintesis asam elagat dari asam galat telah banyak dilaporkan oleh peneliti sebelumnya berdasarkan hasil isolasi dan karakterisasi di laboratorium (eksperimen), misalnya dalam [4], [5], dan [6]. Perubahan asam galat menjadi asam elagat dalam usulan jalur tersebut belum pasti secara teoritis, hanya berdasarkan hasil eksperimen di laboratorium, sehingga terbentuknya struktur keadaan transisi belum seluruhnya diungkapkan. Hal ini dikarenakan melalui eksperimen, keadaan transisi yang menghubungkan antara reaktan dan produk tidak dapat diidentifikasi. Oleh karena itu akan dikaji secara teori menggunakan kimia komputasi untuk membuktikan secara teori berdasarkan hasil komputasi yang dilakukan dengan menggunakan DFT.

Dari tiap struktur baik reaktan, keadaan transisi (intermediet) dan produk pada jalur hipotesis yang diajukan dihitung energi optimasinya, sehingga diperoleh grafik energi potensial terhadap koordinat reaksi. Sehingga perhitungan secara termodinamika bisa dilakukan [7].

Dalam penelitian ini, perhitungan dilakukan dengan menggunakan metode Mekanika Quantum (QM) dengan Teori Fungsional Kerapatan (*Density Functional Theory*, DFT). Set basis yang digunakan adalah 6-31G. Notasi 6-31G menandakan di dalam set basis ini terdapat enam fungsi Gaussian yang mewakili orbital ini, tiga fungsi Gaussian untuk orbital elektron valensi bagian yang berkontraksi, dan satu untuk bagian yang berdifusi [8]. Metode ini dipilih karena dapat mengurangi masalah interaksi elektron yang rumit menjadi cukup mudah untuk diselesaikan. Metode DFT juga memerlukan waktu perhitungan lebih singkat dan kapasitas penyimpanan lebih sedikit dibandingkan metode lain seperti *Ab initio* [9].

METODE PENELITIAN

Alat

Beberapa alat yang digunakan pada penelitian ini, yaitu Perangkat Keras Prosesor

Intel® Core(TM) i3-2350M CPU @2.30Ghz, *Installed memory* (RAM) 2,00 GB, *System Tipe* 32-bit *Operating System*. Perangkat Lunak Sistem operasi Windows 8.1 Pro, Komputasi Avogadro, NwChem, *CambridgeSoft ChemOffice Ultra 2008 v11.0*.

Bahan

Beberapa bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu Jalur sintesis oleh [5]; Jalur sintesis oleh [4]; Jalur sintesis oleh [6].

PROSEDUR PENELITIAN

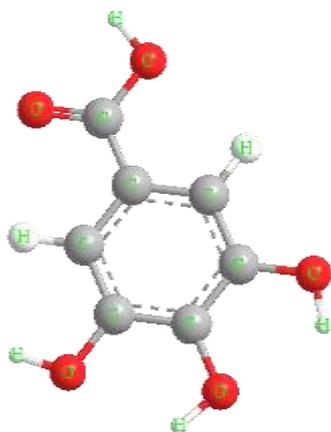
Struktur molekul pada setiap usulan jalur sintesis dibuat struktur molekul 3D dengan menggunakan software avogadro. Dilakukan optimasi geometri pada struktur molekul tersebut. Disiapkan *input file* MPQC pada setiap struktur molekul. Selanjutnya simpan *file* tersebut dalam format nama_file.com. Setelah itu submit perhitungan dan komputasi MPQC melalui software Gabedit. Tunggu hingga proses perhitungan selesai. Setelah perhitungan selesai, salin *output file* MPQC dari Gabedit ke dalam direktori kerja pada komputer. *Output file* tersebut dalam format nama_file.out. Selanjutnya dilakukan analisis hasil perhitungan pada *output file* MPQC yang berisi besaran-besaran kimia, fisika, dan matematika. Salah satu besaran yang akan diolah menjadi sebuah data atau parameter adalah besaran termodinamika, yaitu Entalpi (H), Energi aktivasi (E_a).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan studi komputatif jalur sintesis asam elagat dari asam galat. Perhitungan dilakukan dengan menggunakan metode Mekanika Quantum (QM) dengan Teori Fungsional Kerapatan (*Density Functional Theory*, DFT). Fungsi koreksi yang digunakan adalah tiga parameter Becke (B3LYP) pada himpunan basis 6-31G. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah parameter besaran termodinamika, yaitu Entalpi (H) dan energi aktivasi (E_a), serta deskriptor elektronik yaitu HOMO, LUMO, momen dipol dan visualisasi rapatannya. Pemodelan komputasi *ab initio* dilakukan dalam 3 tahapan utama, yaitu penyiapan *input file*, *submit job* (proses perhitungan), dan analisis hasil komputasi. Secara lebih rinci dijelaskan sebagai berikut:

1. Pemodelan dan Optimasi Struktur Molekul Awal serta Penyiapan *Input File*

Pembuatan struktur awal ini dilakukan untuk memperoleh *input file*, dimana *input file* ini akan digunakan untuk perhitungan optimasi dan deskriptor elektronik. Langkah-langkah pembuatan struktur 3D molekul diberikan dua cara yaitu melalui bantuan software visualisasi dan internal koordinat. Software yang digunakan yaitu Avogadro. Setelah menggambar struktur 3D dilakukan optimasi molekul dengan metode mekanika molekul (MM) dengan cara menekan Ctrl+Alt+O. Contohnya seperti struktur asam galat sebagai berikut:



Gambar 1. Struktur Asam Galat

Pada tahap penyiapan *input file* dibutuhkan koordinat struktur. Pada reaksi sintesis asam elagat dari asam galat, perhitungan struktur yang paling stabil (reaktan dan produk) dilakukan dengan menentukan koordinat awal struktur yang akan dihitung. Koordinat struktur tersebut kemudian dioptimasi sehingga menghasilkan panjang dan sudut ikatan aktual yang optimal dan didapatkan struktur paling stabil dengan energi potensial minimum.

2. Proses Perhitungan (*Submit Job*)

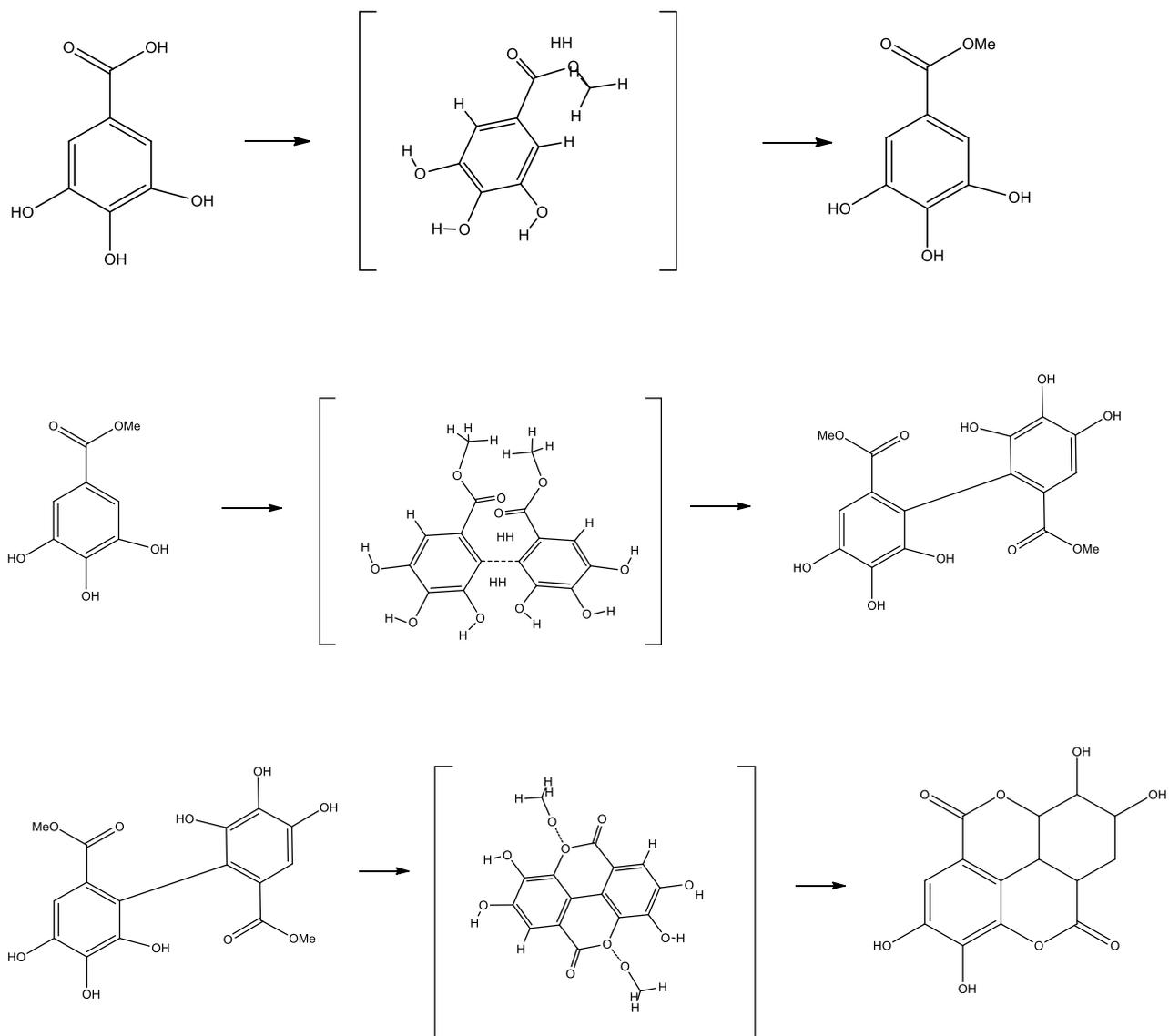
Submit job adalah proses pengiriman job untuk optimasi geometri oleh software NwChem dalam melakukan perhitungan komputasi. Pada proses pencarian besaran termodinamika seperti entalpi dan energi aktivasi ini, dilakukan submit perhitungan dan komputasi MPQC menggunakan *software* Gabedit. Perhitungan dilakukan dengan metode B3LYP dan basis set 6-31G. Proses perhitungan selesai ditandai dengan tulisan “*end time*” pada output file. Energi HOMO dan LUMO dapat dicari dengan menggunakan *software* NwChem melalui server, sedangkan untuk momen dipol dapat dicari dengan menggunakan *software* Gamess secara online pada website chemcompute.org. Untuk visualisasi rapatatan elektron dan visualisasi HOMO LUMO menggunakan *software* ArgusLab.

3. Analisis Hasil Perhitungan

Pada bagian ini, output file hasil perhitungan MPQC yang berisi besaran termodinamika akan diolah menjadi sebuah parameter yang bisa menjelaskan makna fisis dan fenomena kimia. Salah satu besaran yang akan diolah menjadi sebuah data atau parameter adalah besaran termodinamika, yaitu Entalpi (H) dan energi aktivasi (E_a).

Energi potensial yang didapatkan berupa data *self confidence field* (SCF) energi dari term kerapatan elektron totalnya. Dari energi minimum yang didapatkan pada setiap struktur dibuat grafik energi potensial terhadap koordinat reaksi sehingga perhitungan secara termodinamika dapat dilakukan. Entalpi (ΔH) diperoleh dari selisih antara Entalpi produk dengan reaktan, sedangkan energi pengaktifan reaksi (E_a) adalah $E_{(\text{keadaan transisi})} - E_{(\text{total reaktan})}$.

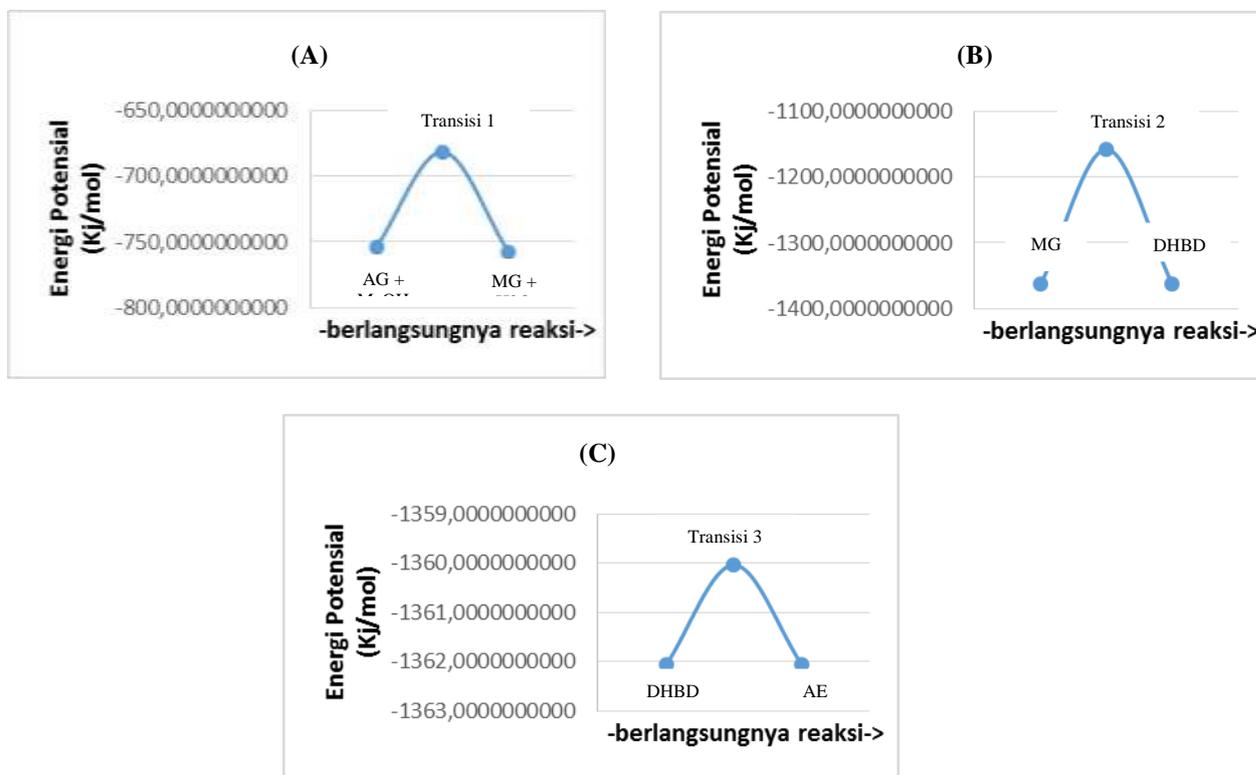
1. Jalur Sintesis Asam Rlagat dari Asam Galat



Gambar 2. Jalur Sintesis Asam Elagat dari Asam Galat pada Jalur Pertama beserta Keadaan Transisinya

Tabel 1. Hasil Perhitungan Energi Jalur Pertama

	Senyawa	Energi (Kj/mol)	ΔH (Kj/mol)	Ea (Kj/mol)
Jalur 1 tahap 1	Asam galat + MeOH	-2110049,371	-12210,51989	201559,4476
	Transisi 1	-1908489,924		
	Metil galat + H ₂ O	-2122259,891		
Jalur 1 tahap 2	Metil galat	-3816979,847	-3186,44457	575064,2581
	Transisi 2	-3241915,589		
Jalur 1 tahap 3	Dimetil		-57,84874284	5704,949345
	4,4',5,5',6,6'-heksahidroksi-bifenil-2,2'-dikarboksilat	-3813793,403		
	Dimetil			
	4,4',5,5',6,6'-heksahidroksi-bifenil-2,2'-dikarboksilat	-3813793,403		
	Transisi 3	-3808088,453		
	Asam elagat	-3813735,554		



Gambar 3. Grafik Energi Potensial Jalur Sintesis Asam Elagat dari Asam Galat (a) Jalur 1 Tahap 1 (b) Jalur 1 Tahap 2 (c) Jalur 1 Tahap 3

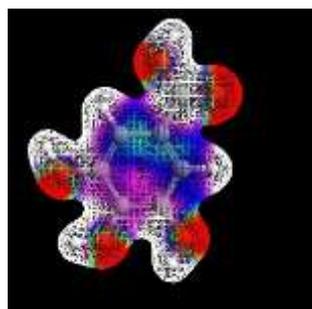
Berdasarkan hasil tersebut nilai H untuk produk hasilnya lebih rendah dibandingkan dengan reaktan. Hal ini menunjukkan bahwa produk lebih stabil dibandingkan reaktan. Hasil yang didapatkan pada Tabel 4.1, untuk ΔH pada jalur sintesis asam elagat dari asam galat jalur pertama semuanya bernilai negatif (-) baik pada perhitungan menggunakan basis set B3LYP/6-31G, menunjukkan bahwa reaksi berlangsung secara eksoterm dan entalpi produk lebih rendah dibandingkan entalpi reaktan, maka selama reaksi berlangsung disertai dengan pelepasan kalor. Pemilihan struktur intermediet/transisi dipilih pada struktur yang memiliki harga energi aktivasi paling kecil dikarenakan secara teori bahwa semakin kecil harga energi aktivasi maka reaksi tersebut akan lebih cepat dan mudah terjadi reaksi. Selanjutnya energi pengaktifan (E_a) yang dihitung merupakan selisih antara energi keadaan transisi dengan energi reaktan. Berdasarkan hasil perhitungan pada Tabel 4.1 didapatkan E_a untuk TS1 sebesar 201559,4476 kJ/mol, E_a untuk TS2 sebesar 575064,2581 kJ/mol dan E_a untuk TS3 sebesar 5704,949345 kJ/mol. Energi pengaktifan reaksi dan tetapan laju reaksi merupakan besaran kinetika yang merepresentasikan kereaktifan reaksi. Energi pengaktifan yang tinggi, maka reaksinya kurang reaktif [3]. Semakin kecil rapatannya elektron total suatu molekul akan menyebabkan suatu molekul tersebut menjadi kurang stabil dan lebih reaktif yang ditunjukkan oleh harga energi aktivasi yang sangat besar.

Dari berbagai fenomena yang terjadi pada jalur sintesis di atas, terbukti bahwa jalur-jalur sintesis asam elagat tersebut terbukti rasional secara teori berdasarkan hasil komputasi yang dilakukan dengan menggunakan metode DFT. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai energi aktivasi yang bernilai positif dan energi transisinya lebih besar daripada energi reaktan maupun produknya, dengan demikian semua usulan jalur sintesis asam elagat dari asam galat pada jalur pertama terbukti rasional jika dikaji secara komputasi dengan menggunakan metode DFT yang sebelumnya telah dilakukan komputasi dengan menggunakan metode MM.

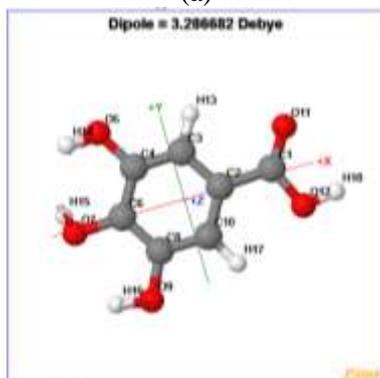
Tabel 2. Hasil Perhitungan Deskriptor Elektronik Jalur Pertama

Senyawa	Momen Dipol	HOMO	LUMO
Asam galat	3,286682	- 0,233575	- 0,017638
Metil galat	2,667472	- 0,206562	- 0,003572
Dimetil 4,4',5,5',6,6'- heksahidroksi- bifenil-2,2'- dikarboksilat	2,624859	- 0,178964	- -0,00901

Momen dipol adalah momen yang disebabkan oleh perbedaan keelektronegatifan dari atom-atom pada suatu molekul dan merupakan ukuran kepolaran molekul secara keseluruhan. Suatu molekul bersifat polar bila momen dipolnya $\mu > 0$ atau $\mu \neq 0$ dan bersifat nonpolar jika $\mu = 0$. Dapat dilihat pada tabel 4.2 bahwa harga momen dipol senyawa tersebut > 0 sehingga semua senyawa tersebut merupakan senyawa polar. Adanya perbedaan keelektronegatifan antara dua atom yang membentuk ikatan kovalen menyebabkan atom yang lebih elektronegatif kekurangan rapatannya elektron, sebaliknya atom yang lebih elektronegatif kelebihan rapatannya elektron. Akibatnya pada atom yang lebih elektronegatif terjadi muatan parsial positif, sedangkan pada atom yang lebih elektronegatif terjadi muatan parsial negatif. Momen dipol dapat digunakan untuk membantu menentukan geometri molekul suatu senyawa. Elektronegatifitas memberikan kemampuan suatu molekul dalam bersaing untuk mendapatkan elektron dan berguna dalam meramalkan dan menerangkan kereaktifan kimia. Kereaktifan ini dipengaruhi oleh kestabilan dan struktur senyawa tersebut. Kestabilan struktur dari senyawa ditentukan pada proses optimasi geometrinya. Kereaktifan suatu struktur senyawa dapat mempengaruhi harga perubahan energi antara energi HOMO dan energi LUMO. Perubahan energi antara energi HOMO dan energi LUMO yang lebih kecil akan mengakibatkan semakin besarnya reaktifitas dari struktur senyawa akibat terjadi ionisasi elektron pada senyawa tersebut.

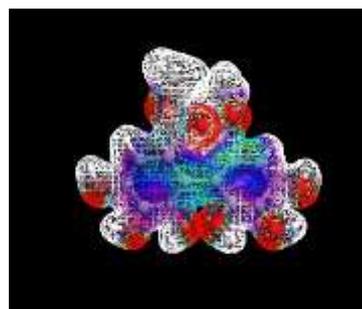


(a)



(b)

Gambar 3. (a) Struktur Molekul dan (b) Rapatan Elektron Senyawa Asam Galat

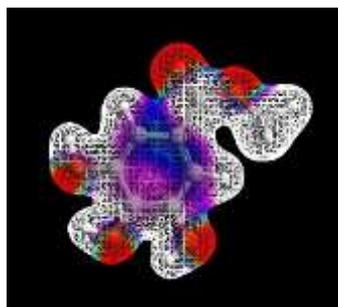


(a)



(b)

Gambar 5. (a) Struktur Molekul dan (b) Rapatan Elektron Senyawa Dimetil 4,4',5,5',6,6'-heksahidroksi-bifenil-2,2'-dikarboksilat

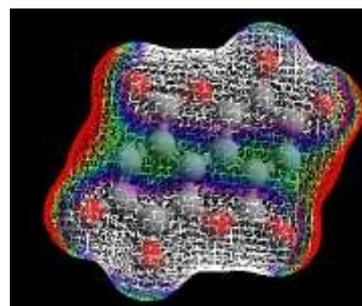


(a)



(b)

Gambar 4. (a) Struktur Molekul dan (b) Rapatan Elektron Senyawa Metil Galat



(a)



(b)

Gambar 6. (a) Struktur Molekul dan (b) Rapatan Elektron Senyawa Asam Elagat

Hasil perhitungan potensial elektrostatik dipetakan dalam bentuk kerapatan elektron dengan menggunakan warna untuk menyatakan nilai potensialnya. Dari pemetaan tersebut juga diketahui bahwa warna kerapatan elektron menunjukkan distribusi elektron pada molekul. Warna merah yang dihasilkan merupakan warna dengan tingkat energi tertinggi, sedangkan warna putih merupakan warna dengan tingkat energi terendah. Atom O memiliki elektronegatifan tertinggi sedangkan atom H memiliki elektronegatifan terendah. Dari warna kerapatan elektron untuk senyawa asam galat diketahui bahwa potensial elektrostatik berharga negatif pada atom-O dalam gugus hidroksil (-OH) dan gugus karbonil (C=O), sedangkan potensial elektrostatik berharga positif pada atom-C dalam gugus benzena. Hal ini menandakan bahwa pada daerah sekitar gugus-OH lebih memungkinkan terjadinya serangan elektrofil. Pada senyawa metil galat diketahui bahwa potensial elektrostatik berharga negatif pada atom-O dalam gugus hidroksil (-OH), gugus metoksi (-OCH₃) dan gugus karbonil (C=O), sedangkan potensial elektrostatik berharga positif pada atom-C dalam gugus benzena. Hal ini menandakan bahwa daerah sekitar gugus hidroksil, gugus metoksi dan gugus karbonil lebih memungkinkan terjadinya serangan elektrofil. Pada senyawa Dimetil 4,4',5,5',6,6'-heksahidroksi-bifenil-2,2'-dikarboksilat diketahui bahwa potensial elektrostatik berharga negatif pada atom-O dalam gugus hidroksil (-OH), gugus metoksi (-OCH₃) dan gugus karbonil (C=O), sedangkan potensial elektrostatik berharga positif pada atom-C dalam gugus benzena. Hal ini menandakan bahwa daerah sekitar gugus hidroksil, gugus metoksi dan gugus karbonil lebih memungkinkan terjadinya serangan elektrofil. Pada senyawa asam elagat diketahui bahwa potensial elektrostatik berharga negatif pada atom-O dalam gugus hidroksil (-OH), gugus karbonil (C=O) dan gugus alkoksi (R-O-R'), sedangkan potensial elektrostatik berharga positif pada atom-C dalam gugus benzena. Hal ini menandakan bahwa pada daerah sekitar gugus-OH, C=O, dan R-O-R' lebih memungkinkan terjadinya serangan elektrofil.

SIMPULAN

Berdasarkan data hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa, dari berbagai fenomena yang terjadi pada jalur sintesis di atas, terbukti bahwa jalur-jalur sintesis asam elagat tersebut terbukti rasional secara teori berdasarkan hasil komputasi yang dilakukan dengan menggunakan DFT. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai energi aktivasi yang bernilai positif dan energi transisinya lebih besar daripada energi reaktan maupun produknya, dengan demikian semua usulan jalur sintesis asam elagat dari asam galat terbukti rasional jika dikaji secara komputasi dengan menggunakan DFT yang sebelumnya telah dilakukan komputasi dengan menggunakan metode MM.

SARAN

Perlu dilakukannya pemodelan yang memperhitungkan adanya efek pelarut, enzim, dan hal-hal lain yang mempengaruhi reaksi, karena pada reaksi yang sesungguhnya hal-hal tersebut pasti ada kontribusi dalam berlangsungnya suatu reaksi dalam suatu sistem biologis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cooper, G. 1993. *The Cancer Book*. Boston USA: JB Publisher.
2. Mistiriyani, Riyanto, S., & Rohman, A. 2018. Antioxidant Activities of Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Peel In Vitro. *Food Research*, vol. 2, no. 1, 119–123.
3. Sayuti, K. dan R. Y. 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Padang: Andalas University Press.
4. Alam, A., & Tsuboi, S. 2007. Total synthesis of 3,3',4-tri-O-methylellagic acid from gallic acid. *Tetrahedron*, vol. 63, no. 42, 10454–10465.
5. Alam, A., Takaguchi, Y., & Tsuboi, S. 2005. Synthesis of Ellagic Acid and its 4,4'-di-O-alkyl Derivates from Gallic Acid. *Journal of the Faculty of Environmental Science and Technology*, vol. 10, no. 1, 111–117.
6. Schulenburg, K., Feller, A., Hoffmann, T., Schecker, J. H., Martens, S., & Schwab, W. 2016. Formation of β -glucogallin, the precursor of ellagic acid in strawberry and raspberry. *Journal of Experimental Botany*, vol. 67, no. 8, 2299–2308.
7. Pamungkas, Gawang & Sanjaya, I Gusti Made. 2013. *Kajian Teoritis Untuk*

- Menentukan Celah Energi Porfirin Terkonjugasi Logam Kalsium Menggunakan Teori Fungsional Kerapatan (DFT). *Unesa Journal Of Chemistry*, vol. 2, no. 1, 54-61.
8. Rahman, Ahmad Zainur & Sanjaya, I Gusti Made. 2012. Rasionalisasi Jalur Sintesis Laevifonol Dari Trans-Resveratrol Dengan Menggunakan Teori Fungsional Kerapatan (DFT). *Unesa Journal Of Chemistry*, vol. 1, no. 1, 2-9.
 9. Foresmen, J., and B., Frisch, A. 1996. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Method* (2th ed.). Pittsburg.