

# Studi Termokimia Kuantum untuk Derivatif Flavonoid: Perbandingan Stabilitas Energi dan Aktivitas Antiradikal berdasarkan Metodologi DFT/B3LYP

Ahmad Pratama<sup>a,1,\*</sup>, Lilis Kurniawati<sup>a</sup>, Dwi Handayani<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>1</sup> Email: [ahmad.pratama@ui.ac.id](mailto:ahmad.pratama@ui.ac.id)\*

\*Corresponding author

| ARTICLE INFO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ABSTRACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Article history</b></p> <p>Received May 2, 2025<br/>Revised May 23, 2025<br/>Accepted June 19, 2025<br/>Published June 22, 2025</p> <p><b>Keywords</b></p> <p>flavonoid<br/>DFT<br/>B3LYP<br/>quantum thermochemistry<br/>antioxidant</p> <p><br/>License by CC-BY-SA<br/>Copyright © 2025, The Author(s).</p> | <p>Flavonoids are a class of natural phenolic compounds with broad biological activities, particularly as antioxidants. Understanding the mechanism and efficiency of the antiradical activity of flavonoids can be achieved through the density functional theory (DFT) approach, which enables the analysis of bond energies and molecular reactivity parameters. This study employed the DFT/B3LYP method with the 6-31G(d,p) basis set to evaluate the energy stability and antiradical activity of several flavonoid derivatives. The analysis focused on ionization energy, electron affinity, HOMO–LUMO energy, and hydrogen atom donation potential. The computational results indicated that hydroxyl group substitution at specific positions influences antiradical capacity through resonance stabilization and reduction of O–H bond energy. Derivatives bearing hydroxyl groups at the ortho and para positions tend to be more stable and possess higher antiradical potential compared to other substitutions. These findings reinforce the role of DFT as a predictive tool for understanding the structure–antioxidant activity relationship in flavonoids, which is valuable for the development of bioactive compounds in pharmaceutical and food applications.</p> |
| <p><b>How to cite:</b> Pratama, A., Kurniawati, L., &amp; Handayani, D. (2025). Studi Termokimia Kuantum untuk Derivatif Flavonoid: Perbandingan Stabilitas Energi dan Aktivitas Antiradikal berdasarkan Metodologi DFT/B3LYP. <i>Pure Chemistry Research</i>, 1(1), 11-14. <a href="https://doi.org/10.70716/purechem.v1i1.266">https://doi.org/10.70716/purechem.v1i1.266</a></p>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## PENDAHULUAN

Flavonoid telah lama dikenal sebagai salah satu kelompok senyawa fenolik yang dominan pada tanaman dan memiliki kontribusi besar dalam aktivitas biologis, terutama dalam menangkal radikal bebas yang berhubungan dengan penyakit degeneratif. Peran flavonoid sebagai antioksidan sangat ditentukan oleh struktur kimianya, khususnya posisi dan jumlah gugus hidroksil yang memengaruhi kestabilan radikal fenoksil (Rice-Evans et al., 1996). Pemahaman mengenai aktivitas antiradikal tidak cukup hanya berdasarkan pengujian eksperimental, melainkan juga perlu didukung oleh analisis teoritis yang komprehensif.

Perkembangan teori fungsional kerapatan atau density functional theory (DFT) memberikan landasan metodologis untuk memahami reaktivitas senyawa organik, termasuk flavonoid, melalui perhitungan energi ikatan, distribusi kerapatan elektron, serta stabilitas struktur molekul (Parr & Yang, 1995). Salah satu pendekatan yang paling banyak digunakan adalah hibrid fungsional B3LYP yang mampu memberikan keseimbangan antara akurasi dan efisiensi komputasi (Becke, 1993; Lee et al., 1988). Studi terdahulu menunjukkan bahwa parameter teoritis seperti energi HOMO–LUMO, afinitas elektron, dan energi ionisasi dapat digunakan sebagai indikator kemampuan molekul dalam mendonorkan elektron maupun atom hidrogen (Wright et al., 2001). Dengan demikian, perhitungan termokimia kuantum berbasis DFT dapat menjadi alat prediktif yang kuat untuk mengevaluasi potensi antioksidan suatu senyawa flavonoid.

Kajian teoritis mengenai flavonoid juga menekankan pentingnya lokasi substitusi gugus hidroksil dalam memengaruhi aktivitas antioksidan. Posisi orto atau para dari gugus hidroksil terhadap gugus karbonil dilaporkan meningkatkan stabilisasi radikal melalui resonansi elektron (Trouillas et al., 2006). Hal ini konsisten dengan konsep bahwa semakin rendah energi ikatan O–H, semakin mudah suatu flavonoid melepaskan atom hidrogen untuk menetralkan radikal bebas. Walaupun penelitian eksperimental seperti uji DPPH atau ABTS dapat memberikan gambaran kemampuan antioksidan, pendekatan komputasi menawarkan keuntungan berupa pemahaman mekanistik yang lebih rinci. Misalnya, metode DFT telah digunakan untuk mengevaluasi kestabilan radikal dan mekanisme reaksi pada senyawa polifenol, vitamin E, dan derivatif flavonoid (Klein et al., 2007; Galano & Alvarez-Idaboy, 2013). Oleh karena itu, integrasi pendekatan teoritis dan eksperimental sangat penting untuk menghasilkan pemahaman yang utuh.

Flavonoid pertama kali diidentifikasi sebagai pigmen tumbuhan yang berfungsi melindungi tanaman dari sinar ultraviolet dan patogen. Senyawa ini kemudian diketahui memiliki peran fisiologis penting pada manusia sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan agen kardioprotektif. Variasi aktivitas biologis tersebut ditentukan oleh perbedaan substituen pada kerangka flavonoid. Teori fungsional kerapatan (DFT) merupakan metode kuantum yang banyak digunakan dalam kimia komputasi untuk memprediksi sifat elektronik molekul. Prinsip dasar DFT didasarkan pada hubungan antara energi sistem elektron dengan kerapatan elektronnya, sebagaimana dijelaskan oleh Parr dan Yang (1995). Metode B3LYP, yang merupakan hibrid fungsional dari Becke (1993) dan pengembangan formula korelasi Lee, Yang, dan Parr (1988), telah terbukti memberikan hasil akurat dalam studi stabilitas energi molekul organik.

Flavonoid sebagai senyawa fenolik memiliki struktur dasar yang memungkinkan delokalisasi elektron  $\pi$ , yang berperan penting dalam aktivitas antioksidan. Hubungan antara struktur flavonoid dan aktivitas antioksidan telah lama diteliti, dengan kesimpulan bahwa jumlah dan posisi gugus hidroksil merupakan faktor utama yang menentukan kapasitas antioksidan (Rice-Evans et al., 1996). Studi eksperimental memperkuat hal ini dengan menunjukkan bahwa flavonoid dengan gugus hidroksil orto atau para lebih efektif dalam menetralkan radikal bebas (Foti, 2007). Kajian teoritis menggunakan DFT telah menunjukkan bahwa energi HOMO-LUMO dan parameter termodinamika lain, seperti entalpi ikatan O–H, dapat digunakan untuk memprediksi reaktivitas antioksidan (Wright et al., 2001). Misalnya, penelitian Trouillas et al. (2006) menemukan bahwa quercetin dengan substitusi hidroksil di posisi 3-OH dan 4'-OH memiliki kemampuan antioksidan lebih tinggi karena kestabilan radikal yang terbentuk. Hal ini sejalan dengan hasil simulasi lain yang menunjukkan peran penting stabilisasi resonansi dalam memperkuat aktivitas antiradikal (Valgimigli & Pratt, 2012).

Selain itu, uji metode teoritis pada senyawa lain seperti vitamin E dan kromanol telah menunjukkan efektivitas DFT dalam memahami mekanisme donasi hidrogen (Klein et al., 2007). Pendekatan ini juga dilengkapi dengan studi kinetika komputasi untuk memperkirakan konstanta laju reaksi antiradikal (Galano & Alvarez-Idaboy, 2013). Dengan demikian, tinjauan pustaka menunjukkan bahwa integrasi teori dan eksperimen sangat penting untuk memperluas pemahaman tentang aktivitas flavonoid dan aplikasinya di bidang pangan maupun farmasi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara komputasi menggunakan pendekatan teori fungsional kerapatan (DFT). Optimasi geometri molekul dan perhitungan energi dilakukan dengan menggunakan paket program Gaussian 09. Fungsional yang digunakan adalah B3LYP (Becke, 1993; Lee et al., 1988) dengan basis set 6-31G(d,p) yang telah banyak diaplikasikan dalam studi senyawa organik dan antioksidan.

Derivatif flavonoid yang dianalisis meliputi quercetin, kaempferol, luteolin, apigenin, dan beberapa senyawa turunannya dengan variasi jumlah dan posisi gugus hidroksil. Semua struktur awal diperoleh dari basis data literatur dan dioptimasi hingga mencapai kondisi minimum energi tanpa frekuensi imajiner.

Parameter kuantum kimia yang dihitung meliputi energi HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), energi ionisasi (IP), afinitas elektron (EA), serta entalpi ikatan O–H (BDE). Selain itu, dilakukan analisis kestabilan radikal yang terbentuk setelah pelepasan atom hidrogen. Semua perhitungan dilakukan dalam fase gas untuk memperoleh gambaran dasar termodinamika.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil optimisasi geometri menunjukkan bahwa seluruh derivatif flavonoid yang diteliti mencapai kondisi energi minimum dengan tidak adanya frekuensi imajiner. Struktur dasar flavonoid dengan gugus hidroksil di posisi orto pada cincin B memperlihatkan formasi ikatan hidrogen intramolekul yang kuat, sehingga meningkatkan kestabilan struktur. Efek stabilisasi ini juga berdampak pada penurunan energi total molekul dibandingkan derivatif tanpa ikatan hidrogen intramolekul. Optimasi geometri menunjukkan bahwa semua derivatif flavonoid yang dianalisis berada pada kondisi kestabilan minimum, ditandai dengan tidak ditemukannya frekuensi imajiner pada hasil perhitungan. Bentuk planar cincin aromatik flavonoid memfasilitasi delokalisasi elektron  $\pi$  yang berperan penting dalam stabilisasi radikal fenoksil.

Hasil perhitungan energi frontier orbital menunjukkan bahwa quercetin memiliki energi HOMO tertinggi dibandingkan derivatif lainnya, yaitu sekitar  $-5,89$  eV. Energi HOMO yang lebih tinggi mengindikasikan kemampuan lebih besar dalam mendonorkan elektron, sehingga quercetin diprediksi memiliki aktivitas antioksidan yang paling kuat. Sebaliknya, apigenin yang hanya memiliki dua gugus hidroksil menunjukkan energi HOMO lebih rendah, sekitar  $-6,12$  eV, sehingga reaktivitas antiradikalnya relatif lebih rendah.

Perbedaan energi HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ) juga dianalisis untuk memahami kestabilan elektronik. Kaempferol dan luteolin menunjukkan nilai  $\Delta E$  sekitar  $3,01$  eV, sedikit lebih rendah dibandingkan apigenin dengan  $\Delta E$   $3,20$  eV. Nilai  $\Delta E$  yang lebih kecil umumnya menunjukkan kestabilan elektronik lebih tinggi serta reaktivitas yang lebih baik dalam interaksi dengan radikal bebas.

Perhitungan entalpi ikatan O–H (BDE) menunjukkan bahwa posisi gugus hidroksil sangat berpengaruh terhadap aktivitas antiradikal. Gugus hidroksil pada posisi 3'-OH dan 4'-OH dari quercetin memiliki BDE lebih rendah (sekitar  $76$ – $80$  kcal/mol) dibandingkan posisi lain, menunjukkan bahwa hidrogen lebih mudah dilepaskan untuk menetralkan radikal bebas. Hal ini sesuai dengan hasil studi eksperimen yang melaporkan aktivitas antioksidan quercetin lebih tinggi dibanding flavonoid lain (Rice-Evans et al., 1996; Trouillas et al., 2006).

Selain itu, analisis resonansi elektron menunjukkan bahwa keberadaan gugus hidroksil berpasangan dalam posisi orto mampu menstabilkan radikal fenoksil melalui delokalisasi. Hal ini konsisten dengan kajian teori sebelumnya bahwa stabilisasi resonansi merupakan faktor kunci dalam memperkuat kemampuan antioksidan (Valgimigli & Pratt, 2012).

Studi ini mempertegas bahwa metode DFT/B3LYP dapat digunakan secara efektif untuk memprediksi potensi aktivitas antioksidan flavonoid berdasarkan parameter kuantum kimia. Keberadaan substitusi gugus hidroksil orto dan para terhadap gugus karbonil meningkatkan kestabilan radikal, sedangkan flavonoid dengan sedikit gugus hidroksil menunjukkan aktivitas yang lebih lemah.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa analisis termokimia kuantum menggunakan metode DFT/B3LYP mampu memberikan pemahaman yang mendalam mengenai hubungan struktur flavonoid dengan aktivitas antiradikalnya. Derivatif flavonoid dengan gugus hidroksil lebih banyak dan berada pada posisi orto maupun para terhadap gugus karbonil memiliki energi HOMO lebih tinggi, energi ikatan O–H lebih rendah, dan kestabilan radikal yang lebih baik. Quercetin muncul sebagai derivatif dengan potensi antioksidan paling kuat, diikuti oleh luteolin dan kaempferol. Studi ini menegaskan bahwa pendekatan komputasi berbasis DFT merupakan alat prediktif yang efektif dalam mendukung pengembangan senyawa flavonoid sebagai kandidat antioksidan dalam bidang pangan dan farmasi.

## DAFTAR PUSTAKA

Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>

- Foti, M. C. (2007). Antioxidant properties of phenols. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(12), 1673–1685. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.12.0010>
- Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. *Journal of Computational Chemistry*, 34(28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23387>
- Klein, E., Lukes, V., & Ilcin, M. (2007). DFT/B3LYP study of tocopherols and chromans antioxidant action energetics. *Chemical Physics*, 336(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2007.04.006>
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- Parr, R. G., & Yang, W. (1995). *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780195092769.001.0001>
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7), 933–956. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9)
- Trouillas, P., Fagnere, C., Lazzaroni, R., Calliste, C., Marfak, A., & Duroux, J. L. (2006). A theoretical study of the conformational behavior and electronic structure of quercetin. *Food Chemistry*, 97(4), 679–688. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.034>
- Valgimigli, L., & Pratt, D. A. (2012). Antioxidants in chemistry and biology. *Chemical Communications*, 48(40), 6233–6241. <https://doi.org/10.1039/c2cc30155h>
- Wright, J. S., Johnson, E. R., & DiLabio, G. A. (2001). Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 123(6), 1173–1183. <https://doi.org/10.1021/ja002455u>