

N-METIL LAUROTETANIN DAN BOLDIN, DUA SENYAWA TURUNAN ALKALOID APORFIN DARI *Cryptocarya tawaensis* Merr (Lauraceae)

Fera Kurniadewi^a, Yana M. Syah^b, Lia D. Juliawaty^b dan Euis H. Hakim^b

^aJurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Jakarta, Rawamangun 13220, Jakarta

^bKelompok Penelitian Kimia Organik Bahan Alam, Departemen Kimia, Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganeca 10 Bandung 40132, Indonesia

*Corresponding author: ehhakim@yahoo.com

Abstrak

Cryptocarya (Lauraceae), yang dikenal dengan nama daerah “medang” merupakan salah satu kelompok tumbuhan endemik hutan tropik Indonesia. Kelompok tumbuhan ini secara fitokimia merupakan penghasil metabolit sekunder golongan alkaloid, α -piron, flavonoid dan triterpen. Berkaitan dengan hal tersebut di atas, kajian fitokimia terhadap senyawa alkaloid dari spesies *Cryptocarya tawaensis* Merr (Lauraceae) belum pernah dilaporkan sebelumnya. Hasil penelitian terhadap spesies ini telah berhasil diisolasi dan diidentifikasi dua senyawa turunan alkaloid aporfin, yaitu *N*-metillaurotetanin (**1**) dan boldin (**2**), dimana struktur molekul kedua senyawa tersebut ditetapkan berdasarkan sifat fisika, data spektroskopi UV, IR, ¹H-NMR dan serta perbandingan dengan data senyawa standar yang telah dilaporkan. Senyawa **1** pernah dilaporkan sebelumnya dari spesies *C. longifolia*, sementara senyawa **2** baru pertama kali ditemukan dalam tumbuhan *Cryptocarya*. Berdasarkan penemuan kedua senyawa tersebut, dapat disimpulkan bahwa *C. tawaensis* dapat dikelompokkan ke dalam tumbuhan *Cryptocarya* penghasil alkaloid.

Kata kunci: Alkaloid, Aporfin, *N*-metil laurotetanin, boldin, *Cryptocarya tawaensis* Merr, Lauraceae

1. Pendahuluan

Tumbuhan *Cryptocarya* yang di Indonesia lebih dikenal dengan nama daerah “medang” atau “huru” termasuk dalam tumbuhan famili Lauraceae. Genus *Cryptocarya* memiliki sekitar 200 spesies yang tersebar di daerah Asia, Australia dan Melanesia.¹ Hasil penelusuran literatur memperlihatkan bahwa kajian fitokimia telah dilakukan terhadap 37 dari 200 spesies *Cryptocarya*, 13 spesies diantaranya berasal dari Indonesia.² Dari hasil penelitian tersebut diketahui bahwa *Cryptocarya* menghasilkan beberapa jenis metabolit sekunder antara lain yang termasuk golongan senyawa alkaloid, α -piron, flavonoid, lignan, terpenoid, dan steroid dimana kandungan kimia yang paling banyak ditemukan dari genus ini adalah senyawa turunan alkaloid dan α -piron.³ Salah satu spesies *Cryptocarya* yaitu *C. tawaensis* Merr., dipilih sebagai sampel penelitian ini, karena kajian fitokimianya belum pernah dilaporkan sebelumnya. Dalam makalah ini akan disampaikan penemuan senyawa turunan alkaloid aporfin, yaitu *N*-

metillaurotetanin (**1**) dan boldin (**2**) dari ekstrak metanol kulit batang *C. tawaensis* Merr. Struktur molekul senyawa-senyawa tersebut ditetapkan berdasarkan data spektroskopi UV, IR, NMR 1-D, dan NMR 2-D serta perbandingan dengan data sejenis yang telah dilaporkan. Sedangkan sifat sitotoksiknya ditentukan dengan menggunakan sel murin leukemia P-388.

2. Metodologi Penelitian

Umum. Titik leleh ditentukan dengan ‘micro melting point apparatus’. Putaran optik diukur dengan polarimeter Perkin-Elmer 341 dalam MeOH. Spektrum UV dan IR ditetapkan dengan Cary Varian 100 Conc. dan Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrophotometers. Spektrum ¹H ditentukan dengan spektrofotometer JEOL ECP400, yang beroperasi pada 400 MHz (¹H). Kromatografi cair vakum menggunakan Si-gel 60 GF₂₅₄ (Merck), kromatografi kolom tekan menggunakan Si-gel 60 (230-400 mesh) (Merck), kromatografi radial menggunakan Si-gel 60 PF₂₅₄ (Merck), dan analisis KLT menggunakan plat KLT Kieselgel 60 GF₂₅₄ 0,25

mm (Merck). Pelarut yang digunakan semuanya berkualitas teknis yang didestilasi.

Bahan. Sampel tumbuhan berupa kulit batang *C. tawaensis* Merr. dikumpulkan dari daerah Taman Nasional Kalimantan Barat. Tumbuhan tersebut diidentifikasi oleh staf Herbarium Bogorensis, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Bogor.

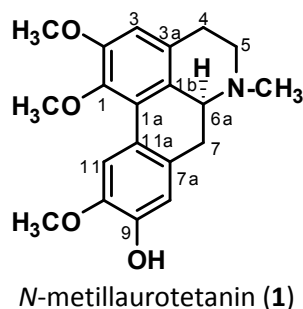
Ekstraksi dan Isolasi. Serbuk kulit batang *C. tawaensis* Merr. seberat 1.5 Kg dimaserasi dengan MeOH kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada tekanan rendah menghasilkan ekstrak MeOH kering seberat 111 gram. Ekstrak MeOH tersebut dilarutkan dalam campuran MeOH dan air (1:1) kemudian ditambahkan asam tartarat 1% sehingga terbentuk endapan. Setelah dilakukan penyaringan untuk memisahkan endapan yang terbentuk, dilakukan partisi cair-cair terhadap fasa MeOH-air dengan menambahkan EtOAc (3x200mL). Fraksi yang terlarut dalam EtOAc kemudian diuapkan sehingga mendapatkan ekstrak EtOAc kering yang mengandung senyawa non alkaloid seberat 11 gram. Fraksi yang terlarut dalam MeOH-air dibasakan dengan menambahkan NH_3 sampai pH mencapai 8-9. Fasa MeOH-air tersebut dipartisi cair-cair dengan menambahkan EtOAc (3x200mL) menghasilkan ekstrak EtOAc yang mengandung senyawa alkaloid seberat 3.086 gram. Terhadap ekstrak EtOAc tersebut dilakukan fraksinasi menggunakan kromatografi vakum cair dengan eluen campuran heksan:EtOAc yang ditingkatkan kepolarannya menghasilkan 7 fraksi: A(5 mg), B(3 mg), C(211 mg), D(306 mg), E(260 mg), F(652 mg) dan G(151 mg). Fraksi C dan D digabung, terhadap fraksi tersebut dilakukan fraksinasi dengan kromatografi radial menggunakan eluen campuran $\text{CHCl}_3/\text{H}/\text{MeOH}$ (6:3.5:0.5) menghasilkan 4 fraksi: CD_1 (72 mg), CD_2 (53 mg), CD_3 (23 mg), dan CD_4 (276 mg). Fraksi CD_1 difraksinasi menggunakan kromatografi radial dengan eluen campuran $\text{CHCl}_3/\text{H}/\text{MeOH}$ (6:3.8:0.2) menghasilkan senyawa **1** (20 mg). Fraksi E difraksinasi dengan kromatografi radial menggunakan eluen H/CHCl_3 (9:1) menghasilkan 4 fraksi: E_1 (1 mg), E_2 (14 mg), E_3 (14 mg) dan E_4 (180 mg). Selanjutnya, dengan metoda pemisahan yang sama, fraksi CD_4 difraksinasi menggunakan eluen campuran

$\text{CHCl}_3/\text{H}/\text{MeOH}$ (6:3:1) menghasilkan 5 fraksi: CD_{41} (2 mg), CD_{42} (97 mg), CD_{43} (13 mg), CD_{44} (4 mg) dan CD_{45} (180 mg). Gabungan fraksi E_4 dan CD_{45} dimurnikan dengan menggunakan kromatografi radial dengan eluen $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9.5:0.5) menghasilkan senyawa **2**.

Uji sifat biologis. Aktivitas biologis kedua senyawa tersebut dilakukan terhadap sel murin leukemia P-388 (sitotoksitas).

1. Hasil dan Pembahasan

Senyawa **1** diperoleh sebagai gum berwarna coklat dan mempunyai putaran optik $[\alpha]_D^{20} = +100.0$ (c 0,1 MeOH). Spektrum UV senyawa **1** dalam MeOH menunjukkan serapan pada λ_{maks} 218, 281 dan 302 nm. Spektrum UV ini memperlihatkan adanya kromofor alkaloid aporfin. Penambahan pereaksi geser NaOH mengindikasikan bahwa senyawa **1** memiliki hidroksil bebas yang ditunjukkan dengan adanya pergeseran batokromik sebesar 26 nm. Dugaan senyawa alkaloid aporfin diperkuat spektrum IR yang memperlihatkan adanya vibrasi ulur C-O aril eter dan C-N pada ν_{maks} 1084 dan 1238 cm^{-1} sedangkan serapan dari vibrasi ulur C-H alifatik muncul pada ν_{maks} 2933 cm^{-1} dan vibrasi ulur C=C aromatik terlihat pada ν_{maks} 1587-1464 cm^{-1} , selain itu adanya vibrasi ulur O-H terlihat pada ν_{maks} 3420 cm^{-1} . Spektrum ^1H NMR senyawa **1** memperlihatkan 3 sinyal proton aromatik singlet pada δ_{H} 6,56, 6,77, dan 8,02 ppm yang sesuai dengan karakteristik sinyal proton aromatik singlet pada C-3, C-8, dan C-11. Adanya ketiga sinyal proton aromatik singlet tersebut menunjukkan cincin aromatik dari alkaloid aporfin tersebut tersubstitusi pada C-1, C-2, C-9, dan C-10 sebagaimana lazimnya aporfin pada tumbuhan Berdasarkan data spektroskopi tersebut maka struktur senyawa **1** disarankan *N*-metillaurotetanin (9-hidroksi 1,2,10-trimetoksiaporfin) (**1**).



Nilai pergeseran kimia dari spektrum $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ dan korelasi HMBC senyawa **1** dapat dilihat pada Tabel 1 berikut:

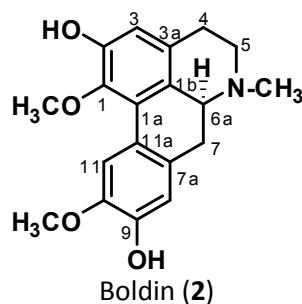
Tabel 1 Data spektrum ^1H , ^{13}C -NMR dan HMBC *N*-Metillaurotetanin (**1**)

No	δ_{H} (mult. <i>J</i> in Hz)	δ_{C} ppm	HMBC ($^1\text{H} \leftrightarrow ^{13}\text{C}$)
1	-	151,8	-
1a	-	126,3	-
1b	-	126,9	-
2	-	144,0	-
3	6,56 (<i>s</i>)	110,1	C-1, C-1a, C-2, C-4
3a	-	128,7	-
4	2,64 (<i>dd</i> , 3,3 & 16,1) 3,13 (<i>dd</i> , 4,8 & 16,1)	28,9	C-3, C-3a, C-5
5	2,48 (<i>dd</i> , 4,8 & 12,1) 3,03 (<i>dd</i> , 3,3 & 12,1)	53,2	C-4, C-6a
6a	3,01 (<i>dd</i> , 5,1 & 13,5)	62,4	-
7	2,54 (<i>dd</i> , 9,5 & 13,5) 2,93 (<i>dd</i> , 5,1 & 9,5)	34,0	C-1a, C-6a, C-8
7a	-	123,7	-
8	6,77 (<i>s</i>)	113,9	C-7, C-7a, C-9
9	-	145,3	-
10	-	144,9	-
11	8,02 (<i>s</i>)	112,1	C-9, C-10, C-11a
11a	-	129,8	-
N-CH ₃	2,51 (<i>s</i>)	43,8	-
1-OCH ₃	3,65 (<i>s</i>)	60,0	C-1
2-OCH ₃	3,85 (<i>s</i>)	55,9	C-2
10-OCH ₃	3,65 (<i>s</i>)	55,7	C-10

*Senyawa **1** diukur dalam aseton-*d*₆

Pembuktian lebih lanjut berkenaan dengan struktur senyawa **1** dilakukan dengan analisis spektrum HMBC dan NOESY. Spektrum HMBC senyawa **1** memperlihatkan adanya korelasi jarak jauh antara sinyal proton pada δ 6.77 ppm (H-8) dengan sinyal-sinyal karbon pada δ 145,3 (C-9) dan 123,7 (C-7a) ppm. Hal ini membuktikan bahwa gugus hidroksi terikat pada posisi C-9. Posisi gugus metoksi pada C-10 dapat dibuktikan dengan adanya korelasi jarak jauh antara sinyal proton pada δ_{H} 8,02 ppm (H-11) dengan sinyal karbon pada δ_{C} 129,8 (C-11a) dan 144,9 (C-10) dan diperkuat spektrum NOESY yang memperlihatkan adanya korelasi antara proton pada δ_{H} 8,02 ppm (H-11) dengan sinyal proton dari gugus metoksi pada δ_{H} 3,65 ppm (10-OCH₃). Dua gugus metoksi lainnya ditentukan berdasarkan adanya korelasi jarak jauh antara sinyal proton pada δ_{H} 6,56 ppm (H-3) dengan sinyal-sinyal karbon pada δ_{C} 144 (C-2) dan 151,8 (C-1) ppm.

Sementara itu, dengan cara yang sama, struktur senyawa **2** ditentukan. Hasil perbandingan data UV, IR, NMR dari senyawa **2** dan senyawa *N*-metillaurotetanin (**1**) memiliki tingkat kemiripan yang tinggi. (Tabel 2). Hal yang membedakan terlihat dari hilangnya sinyal dari satu gugus metoksil, dengan demikian maka substituen metoksil diganti dengan gugus hidroksil. Berdasarkan data spektroskopi tersebut dapat disimpulkan bahwa senyawa **2** adalah boldin (2,9-dihidroksi 1,10-dimetoksiaporfin) (**2**).



Tabel 2 Data spektrum ^1H , dan ^{13}C - NMR boldin (2)

No. C	δ_{H} (multiplisitas, J dlm Hz)	δ_{C}	
	2	2	2*
1	-	143,6	142,1
1a	-	127,3	125,9
1b	-	127,2	125,9
2	-	149,9	148,2
3	6,78 (s)	114,6	113,3
3a	-	131,1	129,8
4	2,87 (dd, 4 & 13,6) 2,55 (dd, 4 & 10,3)	30,4	28,4
5	2,96 (m)	54,1	53,1
6a	2,97 (m)	63,7	62,4
7	2,37 (d, 12,1) 2,33 (d, 10,1)	35,3	33,8
7a	-	131,9	130,2
8	6,55 (s)	115,6	114,2
9	-	146,8	145,1
10	-	147,0	145,6
11	7,96 (s)	112,1	110,1
11a	-	124,2	123,5
N-CH ₃	2,43 (s)	44,2	43,4
1-OCH ₃	3,84 (s)	60,1	60,3
10-OCH ₃	3,57 (s)	56,4	56,1

Senyawa 2 diukur dalam aseton- d_6 , senyawa 2 diambil dari Guinaudeau dkk. (1975)

Pembuktian lebih lanjut penetapan struktur senyawa 2 ditentukan dengan membandingkan data ^{13}C NMR antara senyawa 2 dan boldin (2*) yang dilaporkan oleh Guinaudeau dkk. (1975) dimana pergeseran kimia dari masing-masing karbon memperlihatkan nilai yang mirip (Tabel 2).

Penemuan dua senyawa turunan alkaloid ini, yaitu *N*-metillaurotetanin (1) dan boldin (2) pada *C. tawaensis* telah memberikan kontribusi penting terhadap fitokimia genus *Cryptocarya*. Penemuan ini memberikan informasi bahwa spesies *C. tawaensis* merupakan spesies dari Genus *Cryptocarya* yang menghasilkan senyawa alkaloid dan secara kemotaksonomi dapat menjelaskan hubungan kekerabatan tumbuhan penghasil metabolit sekunder golongan alkaloid yaitu antara genus *Cryptocarya* dengan genus *Litsea*, *Neolitsea*, *Aniba*, *Nectandra* dan *Ocotea*, dalam famili Lauraceae.

Sifat sitotoksik dari senyawa *N*-metillaurotetanin (1) dan boldin (2) ditunjukkan dari nilai nilai IC₅₀ berturut-turut 18.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan 21.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dari data tersebut memperlihatkan bahwa kedua senyawa tersebut tidak bersifat sitotoksik terhadap sel murine leukemia (P-388)

Kesimpulan

Dua senyawa alkaloid aporfin, *N*-metillaurotetanin (1) dan boldin (2) telah berhasil diisolasi dari kulit batang *Cryptocarya tawaensis* Merr. *N*-metillaurotetanin (1) sebelumnya pernah ditemukan dalam *Cryptocarya longifolia* sedangkan senyawa boldin (2) baru pertama kali ditemukan dalam genus tumbuhan *Cryptocarya*. Dengan ditemukannya kedua senyawa dalam *C. tawaensis* Merr., dapat disimpulkan bahwa spesies ini dapat dikelompokkan ke dalam tumbuhan *Cryptocarya* penghasil alkaloid.

Daftar Pustaka

- [1] Bick, R.C., dan Sinchai, W. (1978): Alkaloids of the Lauraceae, *Heterocycles*, **9**(7), 903.
- [2] Juliawaty, L.D., Aimi,N., Ghisalberty, E.L., Kitajima, M., Makmur, L., Syah, Y.M., Siallagan, J., Tahayaka, H., Achmad, S.A., dan Hakim, E.H. (2006) : Chemistry of Indonesian *Cryptocarya* plants (Lauraceae), *Chemistry of Natural products: Recent Trends & Developments*, 339-423.
- [3] Gottlieb, O. R. (1972) : Chemosystematics of the Lauraceae, *Phytochemistry*, **11**, 1537-1570
- [4] Guinaudeau,, H., Leboeuf, M., dan Cave´, A. (1975): Aporphine alkaloids. *Lloydia*, **38**, 275–338.