STIRILLAKTON TERASETILISASI DARI DAUN TENDANI (*Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms) ASAL KALIMANTAN TIMUR

Agung Rahmadani

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Farmaka Tropis
Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman
email : agung@farmasi.unmul.ac.id

ABSTRAK

Senyawa turunan stirillakton terasetilisasi telah berhasil diisolasi dari daun tendani (*Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms) asal Kalimantan Timur. Isolasi dimulai dengan maserasi menggunakan metanol, kemudian difraksinasi dengan n-heksana dan etil asetat. Ekstrak etil asetat diisolasi dengan teknik kromatografi kolom. Struktur isolat ditentukan strukturnya berdasarkan Spektroskopi Massa (MS), NMR (1D dan 2D). Struktur turunan stirillakton yang berhasil diisolasi diketahui sebagai 9-deoksigonipipiron asetat.

Kata Kunci: Daun tendani, *goniothalamus macrophyllus*, stirillakton, 9-deoksigonipipiron asetat

PENDAHULUAN

Genus *Goniothalamus* (*Annonaceae*) terdiri dari 130 spesies, kebanyakan tersebar sepanjang negara tropis dan subtropis [1]. Salah satu spesies dari genus ini ialah tumbuhan tendani (*Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms). Tumbuhan ini hidup di daerah hutan dan lahan perdu, dapat tumbuh baik di tanah agak basah dan mampu tumbuh pada musim hujan serta kemarau. Tumbuhan tendani diketahui tumbuh di daerah Semenanjung Malaysia, Thailand dan Kalimantan [2]. Masyarakat Thailand, Malaysia, dan Kalimantan sering menggunakan tumbuhan ini sebagai obat.

Kelompok metabolit sekunder yang telah berhasil diisolasi dari *Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms yaitu kelompok stirillakton, flavonoid, dan alkaloid. Stirillakton merupakan metabolit utama dari spesies ini seperti goniothalamine dan goniothalamine oksida yang telah diisolasi dari kulit batang kayu *Goniothalamus*

macrophyllus Hook.f. & Thoms dan bersifat embriotoksik dan teratogenik [3]. Pada bagian akarnya, berhasil diisolasi senyawa yang bersifat sitotoksik yaitu goniodiol, 8-metoksi goniodiol, goniolandren A dan B [4]. Senyawa flavonoid yang berhasil diisolasi dari tumbuhan ini ialah pinocembrin [2] dan linderaton [4]. Sedangkan senyawa alkaloid yang berhasil diisolasi ialah markanin, dielskuinon dan liriodenin [2]. Tumbuhan ini juga mengandung minyak atsiri dan telah teridentifikasi diantaranya α -pinena, linalool dan geraniol yang bersifat sebagai antimikroba [5]. Secara umum ada 4 golongan metabolit sekunder yang terdapat pada genus *Annonaceae* diantaranya asetogenin, stirillakton, alkaloid dan flavonoid [4].

METODE

ALAT DAN BAHAN

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu seperangkat alat gelas,

kolom kromatografi, rotary evaporator, UV 254 dan 366 nm, NMR JEOL JNMECA 500 MHz, dan MS QP2010S Shimadzu. Bahan penelitian ini yaitu silika gel GF 60, metanol, n-heksana, etil asetat, kloroform, plat KLT.

EKSTRAKSI DAN ISOLASI

Sampel penelitian yaitu daun tendani (*Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms) yang diambil dari hutan di kecamatan Babulu darat, Kabupaten Penajam Paser Utara, Kalimantan Timur. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol. Sebanyak 1 kg daun tendani kering dimaserasi dengan metanol selama 3 hari. Maserat dipekatkan dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C. Ekstrak kasar metanol difraksinasi dengan n-heksana : air (1:1), kemudian residunya difraksinasi kembali dengan etil asetat. Sehingga didapatkan ekstrak etil asetat dengan berat 3,8 g.

Ekstrak etil asetat diisolasi dengan menggunakan kromatografi kolom. Sampel dilusi secara bertingkat kepolarannya dengan eluen n-heksana : etil asetat (9:1 ; 8,5:1,5 ; 7:3 ; 6:4 ; 1:1). Kromatografi kolom ekstrak etil asetat menghasilkan 7 fraksi. Fraksi 4 (302 mg) dikromatografi kolom ulang dengan eluen n-heksana : etil asetat (8:2) menghasilkan 5 isolat fraksi. Fraksi 4.1 (46 mg), 4.2 (78 mg), 4.3 (9 mg), 4.4 (44 mg), 4.5 (116 mg). Fraksi 4.3 berbentuk kristal jarum bening dan dielusidasi strukturnya.

PENENTUAN STRUKTUR

Struktur isolat fraksi 4.3 ditetapkan berdasarkan hasil analisis data spektroskopi, yang meliputi spektroskopi massa (MS) dan NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HMQC, dan HMBC). Spektra massa menggunakan metode EI-MS dan spektrum NMR diukur dalam pelarut CDCl₃

HASIL DAN DISKUSI

Daun tendani diekstraksi menggunakan metode maserasi. Selama maserasi, metanol akan menembus dinding sel dan masuk ke rongga sel yang mengandung senyawa aktif di dalam sel, sehingga senyawa yang diinginkan akan terdesak keluar sel. Proses ini disebabkan perbedaan tekanan antara di dalam dan luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut. Dengan mengalirnya pelarut ke dalam sel dapat menyebabkan protoplasma membengkak dan senyawa dalam sel akan terlarut sesuai dengan kelarutannya dan berpindah secara osmosis melalui rongga antar sel.

Fraksinasi dilakukan untuk mempersempit keberadaan senyawa yang akan diisolasi. Fraksinasi mengelompokkan senyawa berdasarkan kesamaan sifat fisik terhadap pelarut yang digunakan. Fraksinasi yang biasa digunakan ialah fraksinasi cair-cair. Senyawa-senyawa non polar akan terdistribusi ke pelarut n-heksana, selain itu juga pelarut ini akan menarik klorofil yang banyak berada di daun sehingga nantinya klorofil tidak mengganggu pada saat isolasi.

Senyawa yang berhasil diisolasi dari daun tendani (*Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms) dengan menggunakan kromatografi kolom yaitu 9-deoksigoniopipiron asetat berbentuk kristal jarum bening. Spektra massa menunjukkan m/z 276 sebagai massa molekul 9-deoksigoniopipiron asetat. Fragmentasi massa dengan m/z 43 dengan kelimpahan 100% menunjukkan bahwa struktur memiliki gugus asetil

9-deoksigoniopipiron asetat,
¹H-NMR (CDCl₃, ppm) δ_H (3H, 1,83; s ; H2'') (1H, 1.93; dd : J = 14, 4 Hz ; H9a); (1H, 2.50; ddt : J = 14, 4, 2 Hz ; H9b); (1H, 2.91; dd : J = 19.5; 5.5 Hz ; H4a); (1H, 3.03; d ; J = 19.5 Hz ; H4b); (1H, 4.59 ; brs ; H5); (1H, 4.80 - 4.84 ; m ; H1); (1H, 5.03; d ; J = 1.5 Hz ; H7); (1H, 5.21; dd ; J = 3, 1.5 Hz ; H8); (5H, 7.27-7.33; m ;

H1'-H6'). **^{13}C -NMR** (CDCl_3 , ppm) δ_{C} 20.6 (C2''), 25.0 (C9), 36.4 (C4), 66.2 (C5), 68.5 (C8), 69.7 (C7), 72.7 (C1), 126.5 (C2'/C6'), 128.3 (C3'/C5'), 128.4 (C4'), 136.6 (C1'), 168.8 (C3), 169.2 (C1'). **EI-MS** (70 eV) m/z (rel. int.): 276(M^+) (3%), 233 (16%), 216 (10%), 145 (5%), 128 (3%), 107 (46%), 105 (40%), 91 (20%), 77 (22%), 43 (100%).

Spektra ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) 9-deoksigonipipiron asetat menunjukkan bahwa terdapat 13 sinyal atom karbon yang tidak ekuivalen secara kimia. Pergeseran kimia δ_{C} 126,5 ; 128,3 ; 128,4 ; dan 136,6 ppm menunjukkan ciri khas dari suatu benzena monosubstitusi dengan memberikan 4 sinyal yang berbeda dan ini merupakan sinyal dari 6 atom karbon sp^2 . Pada δ_{C} 126,5 ppm terdapat 2 atom karbon yang ekuivalen secara kimia sehingga 1 sinyal memberi arti 2 atom karbon begitu pula halnya pada δ_{C} 128,3 ppm terdapat 2 atom karbon yang ekuivalen secara kimia sehingga 1 sinyal memberi makna 2 atom karbon. Sinyal δ_{C} 168,8 dan 169,2 ppm menunjukkan dua atom karbon sp^2 . Kedua sinyal ini merupakan sinyal khas dari suatu ester. Pergeseran kimia antara 66-72 ppm disebabkan atom karbon terikat secara sp^3 dengan atom yang bersifat elektronegatif

seperti oksigen sehingga pergeseran menuju medan yang lebih lemah (δ besar). Berbeda halnya dengan δ_{C} 20-36 ppm dimana karbon berikatan secara sp^3 dengan atom karbon sehingga berada pada medan yang kuat (δ kecil). Dari spektrum ^{13}C -NMR menunjukkan 15 atom karbon dengan 7 atom karbon sp^3 dan 8 atom karbon sp^2 .

Spektra ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) 9-deoksigonipipiron asetat menunjukkan terdapat 16 proton. Pada δ_{H} 7,27-7,33 ppm terdapat spektra multiplet dengan jumlah integrasi sebanyak 5. Spektra ini membuktikan bahwa terdapat benzena monosubstitusi dengan jumlah proton sebanyak 5. Didukung juga dengan spektra ^{13}C -NMR sebelumnya yang menunjukkan terdapat signal khas dari benzena monosubstitusi. Pada δ_{H} 1,83 ppm terdapat spektra proton singlet dengan integrasi sebanyak 3, menandakan jumlah proton sebanyak 3. Signal ini menunjukkan ciri khas dari suatu gugus metil (CH_3), dimana proton ini muncul pada medan yang kuat (δ yang kecil). Sedangkan δ_{H} 4,59-5,21 ppm menandakan proton yang berikatan dengan karbon yang terikat secara sp^3 dengan atom elektronegatif seperti oksigen sehingga proton tidak terlindungi.

Gambar.1. Senyawa 9-deoksigonipipiron asetat

Spektra $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 9-deoksigonipipiron asetat menunjukkan pada δ_{H} 1,93 ppm dan δ_{H} 2,50 ppm terdapat 2 proton yang tidak ekuivalen. Proton H9a (1,93 ; *dd* ; $J = 14$; 4 Hz ; 1H) dan proton H9b (2,50 ; *ddt* ; $J = 14$; 4 ; 2 Hz ; 1H). Proton H9a membentuk spektra *doublet of doublet* dengan 2 tetapan kopling. Proton H9a saling mengkopling dengan proton H9b dengan tetapan kopling yang sama yaitu 14 Hz. Tetapan kopling ini menunjukkan bahwa proton H9a dan H9b terikat melalui penjadohan geminal. Proton H9a juga saling mengkopling dengan H1 dimana memiliki tetapan kopling yang lebih kecil yaitu 4 Hz. Ini menunjukkan bahwa terjadi penjadohan visinal. Hal lain juga mengindikasikan bahwa dalam sistem siklik proton H1 dengan Proton H9a dalam posisi ekuatorial-ekuatorial(e-e), ekuatorial-aksial(e-a), atau aksial-ekuatorial(a-e). Pada konformasi kursi dari sikloheksana nilai $^3J_{\text{a-e}}$ atau $^3J_{\text{e-e}} = 2-5$ Hz, sedangkan $^3J_{\text{a-a}} = 7-12$ Hz [6]. Dari nilai tetapan kopling dapat ditunjukkan bahwa proton H9a dan H1 pada konformasi relatif e-e.

Proton H9b menunjukkan tipe pola penjadohan yang berbeda dengan membentuk spektra *double of doublet triplet* dengan 3 tetapan kopling. Proton H9b juga saling mengkopling kembali proton H9a dengan tetapan kopling yang sama yaitu 14 Hz. Proton H9b juga mengkopling secara visinal dengan proton H5 dalam posisi konformasi relatif aksial-ekuatorial dengan tetapan kopling 4 Hz. Sedangkan H9b juga melakukan kopling dengan H4a dengan $J = 2$ Hz. Korelasi kopling jarak jauh akan terlihat jelas di spektra COSY. Untuk sistem sikloheksana kopling jarak jauh dapat membentuk sistem W, dimana nilai $J = 1-3$ Hz [6].

Pada δ_{H} 2,91 ppm dan δ_{H} 3,03 ppm terdapat 2 proton yang tidak ekuivalen. Proton H4a (2,91 ; *dd* ; $J = 19,5$; 5,5 Hz ; 1H) dan proton H4b (3,03 ; *d* ; $J = 19,5$ Hz ; 1H). Proton H4a menunjukkan spektra *doublet of doublet* dengan 2 tetapan kopling. Proton H4a saling mengkopling dengan proton H4b dengan tetapan kopling yang sama yaitu 19,5 Hz. Tetapan kopling ini menunjukkan bahwa proton H4a dan H4b terikat melalui penjadohan geminal. Proton H4a juga mengalami kopling dengan proton H5, dimana kedua proton terikat secara visinal dengan $J = 5,5$ Hz. Sedangkan proton H4b menunjukkan spektra *doublet* dengan $J = 19,5$ Hz, hal ini menunjukkan bahwa proton H4b mengkopling juga proton H4a dengan tetapan yang sama dan ini membuktikan H4a dan H4b merupakan proton geminal.

Pada δ_{H} 4,59 ppm dengan integrasi 1 proton H5 mengalami spektra yang melebar. Sedangkan pada δ_{H} 4,80-4,84 ppm dengan integrasi 1 proton H1 menunjukkan spektra *multiplet*. Pada δ_{H} 5,03 ppm dengan integrasi 1 proton H7 menunjukkan spektra *doublet* dengan $J = 1,5$ Hz. Tetapan kopling ini menunjukkan bahwa proton H7 mengkopling proton H8 terikat secara visinal dengan konformasi relatif ekuatorial-aksial pada sistem sikloheksana. Proton H8 pada δ_{H} 5,21 ppm dengan integrasi 1 menunjukkan spektra *doublet of doublet* dengan $J = 3$; 1,5 Hz. Proton H8 mengkopling H1 dengan nilai tetapan kopling yaitu 3 Hz. Hal ini menunjukkan proton H8 dan H1 terikat secara visinal dengan konformasi relatif ekuatorial-ekuatorial. Sedangkan proton H8 mengkopling jarak jauh H9a dengan tetapan kopling 1,5 Hz.

Tabel.1. Data $^{13}\text{C-NMR}$ dan $^1\text{H-NMR}$ senyawa 9-deoksigonipipiron asetat.

Posisi	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)
1	4,80-4,84 m	72,7
3		168,7

4a	2,91 dd, $J = 19,5 ; 5,5$ Hz	36,4
4b	3,03 d, $J = 19,5$ Hz	36,4
5	4,59 br, s	66,2
7	5,03 d, $J = 1,5$ Hz	69,7
8	5,21 dd, $J = 3 ; 1,5$ Hz	68,5
9a	1,93 dd, $J = 14 ; 4$ Hz	25,0
9b	2,50 ddt, $J = 14 ; 5 ; 2$ Hz	25,0
1'		136,5
2', 6'	7,27-7,33 m	126,5
3', 5'	7,27-7,33 m	128,3
4'	7,27-7,33 m	128,4
8-OCOCH ₃		169,2
8-OCOCH ₃	1,83 s	20,6

Spektra COSY dari 9-deoksigonipipiron asetat menunjukkan adanya korelasi antara proton H9a dan H9b dengan $J = 14$ Hz serta korelasi antara proton H9a dan H1 dengan $J = 4$ Hz. Proton H8 berkorelasi terhadap proton H1 dengan $J = 3$ Hz. Proton H8 berkorelasi dengan proton H9a dengan $J = 1,5$ Hz. Proton H4a dan H4b saling berkorelasi dengan $J = 19,5$ Hz. Proton H4a berkorelasi juga terhadap proton H5 dengan $J = 5,5$ Hz dan dengan proton H9b dengan $J = 2$ Hz. Spektra COSY menunjukkan adanya korelasi jarak jauh dengan 4 ikatan (4J) proton H8 dengan H9a dan proton H4a dengan H9b. Pada sistem bisiklik pola korelasi jarak jauh ini dapat membentuk orientasi W. Senyawa bisiklik pirano-pyran (deoksigonipipiron) dengan cincin yang sama juga mengalami korelasi jarak jauh dengan orientasi W [6]. Berdasarkan hasil interpretasi ini dapat diprediksi konformasi cincin bisiklik dalam bentuk kursi-kursi.

Spektra HMQC 9-deoksigonipipiron asetat menunjukkan

adanya korelasi proton pada δ_H 2,91 ppm dan 3,03 ppm dengan karbon δ_C 36,42 ppm. Hal ini menunjukkan bahwa proton H4a dan H4b terikat pada atom karbon yang sama (geminal). Pada δ_H 1,93 ppm dan 2,50 ppm berkorelasi dengan karbon δ_C 25,01 ppm. Korelasi ini juga menunjukkan bahwa H9a dan H9b terikat pada atom karbon yang sama (geminal).

Spektra HMBC dari 9-deoksigonipipiron asetat menunjukkan terdapat korelasi antara karbon C3 dengan proton H4a dan H4b ($^2J_{C,H}$). Proton H4b juga berkorelasi terhadap C5 ($^2J_{C,H}$) dan karbon C9 ($^3J_{C,H}$). Proton H7 menunjukkan korelasi terhadap C1' dan C8 ($^2J_{C,H}$), serta H7 juga berkorelasi terhadap C2' dan C6' ($^3J_{C,H}$). Proton H2' dan H6' berkorelasi terhadap C7 ($^3J_{C,H}$). Sedangkan proton H2' dan H6' berkorelasi juga terhadap C8 ($^4J_{C,H}$). Proton-proton fenil juga saling berkorelasi dengan karbon-karbon dari fenil dan proton metil dari gugus asetil berkorelasi dengan C1'' ($^2J_{C,H}$).

Gambar.2. Korelasi HMBC senyawa 9-deoksigoniopipiron asetat

Senyawa dengan konfigurasi berbeda sebelumnya telah dilaporkan dari *Goniothalamus scortechinii* [7]. Senyawa 9-deoksigoniopipiron memiliki 4 nama yang berbeda berdasarkan konfigurasi pada karbon kiral dari struktur ini yaitu C1, C5, C7 dan C8. Penentuan konfigurasi atom kiral biasanya dilakukan dengan metode Mosher [8]. Pada tumbuhan *Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms, baru pertama kali dilaporkan keberadaan senyawa 9-deoksigoniopipiron asetat dan senyawa ini termasuk golongan stirillakton.

KESIMPULAN

Telah berhasil diisolasi senyawa 9-deoksigoniopipiron asetat dari daun tendani (*Goniothalamus macrophyllus* Hook.f. & Thoms) asal Kalimantan Timur. Senyawa 9-deoksigoniopipiron asetat termasuk di dalam kelompok metabolit sekunder stirillakton.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saunders, R. M. K., and Chalermglin, P., 2008, A Synopsis of *Goniothalamus* Species (Annonaceae) in Thailand, with Descriptions of Three New Species, *Bot. J. of the Linn. Soc.*, 156 : 1101-1103
2. Phetkul, U, 2009. Chemical Constituents from The Stems of *Goniothalamus macrophyllus*, *Thesis*, Prince of Songkla University, Thailand
3. Sam, T. W., Chew, S. Y., Matsjeh, S., Gan, E. K., Razak, D., and Mohamed, A. L., 1987, Goniothalamine oxide: an Embryotoxic Compound from *G. macrophyllus* (Annonaceae), *Tetra. Lett.*, 28 : 2541-2544
4. Abdullah N., Anwar SH., Ideris S., Hasuda T., Hitotsuyanagi Y., Takeya K., Diedrich M., and Choo CY., 2013, Goniolandrene A and B from *Goniothalamus macrophyllus*. *Fitoterapia*, 88 : 1-6

5. Humeirah, S. A. G., Nor Azah, M. A., Mastura, M., Mailina, J., Saiful, J, A.,
6. Muhajir, H., and Puad, A. M., 2010, Chemical Constituents and Antimicrobial Activity of *Goniothalamus macrophyllus* (Annonaceae) from Pasoh Forest Reserve, Malaysia. *Africa. J. of Biotech.* 9(34) : 5511-5515
7. Bui, H, T., Vu, T, H., Tran, T, H., Nguyen, X, N., Eun, M, C., Jeong, A, K., Pham, Q, L., Nguyen, M, C., and Young, H, K., 2010, New Pyrano-Pyrone from *Goniothalamus tamirensis* Enhances the Proliferation and Differentiation of Osteoblastic MCT3T3-E1 Cells. *Chem. Pharm. Bull.* 58(4) : 521-525
8. Prawat, Uma., Sawitree, C., Akkarapol, B., Abdul, W, S., and Pittaya, T., 2012, Bioactive Styryllactones, Two New Napthaquinones and One New Styryllactone, and Other Constituents from *Goniothalamus scortechinii*. *Phyto. Lett.* 5 : 529-534
9. Yu, H, L., Fang, R, C., Chih, C, L., Chin, C, W., Michael, Y, C., and Yang, C, W., 2004, Digoniodiol, Deoxygoniopypyrone A, and Goniofupyrone A : Three New Styryllactones from *Goniothalamus amuyon*. *Planta Med.*, 71 : 153-159