

## Senyawa Alkaloid Furokuinolin dari Kulit Batang *Zanthoxylum acanthopodium* DC

Tjitjik Srie Tjahjandarie\*, Alfiah Nur Irza Gunawan, Ratih Dewi Saputri, Mulyadi Tanjung

Natural Products Chemistry Research Group, Organic Chemistry Division,  
Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Universitas Airlangga, Surabaya 60115, Indonesia  
\*Email: [tjitjiktjahjandarie@fst.unair.ac.id](mailto:tjitjiktjahjandarie@fst.unair.ac.id)

### Abstract

Two furoquinoline alkaloid, dictamine (1) and skimmianine (2) were isolated from the stem bark of *Zanthoxylum acanthopodium* DC. Their structures were determined based on spectroscopic data such as UV, IR, MS, 1D and 2D NMR. Compounds 1–2 were evaluated for their anticancer against murine P-388 cells showing their IC<sub>50</sub> were 10.41 and 4.85 µg/ml, respectively.

**Keywords:** *Zanthoxylum acanthopodium* DC., dictamine, skimmianine, anticancer

### Abstrak

Dua senyawa alkaloid furokuinolin, diktammin (1) dan skimmianin (2) telah berhasil diisolasi dari kulit batang *Zanthoxylum acanthopodium* DC. Penentuan struktur kedua senyawa alkaloid ditetapkan berdasarkan analisis spektrum UV, IR, MS, 1D dan 2D NMR. Uji aktivitas antikanker senyawa 1–2 terhadap sel murine leukemia P-388 memperlihatkan nilai IC<sub>50</sub> 10,41 dan 4,85 µg/ml.

**Kata Kunci:** *Zanthoxylum acanthopodium* DC., diktammin, skimmianin, antikanker.

**Submitted:** 26 Februari 2019

**Accepted:** 11 November 2019

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i2.121>

### ■ Pendahuluan

*Z. acanthopodium* DC. merupakan satu satu tumbuhan rempah yang termasuk dalam famili Rutaceae (jeruk-jerukan). Di Indonesia tumbuhan dikenal masyarakat dengan nama andaliman dan dimanfaatkan sebagai rempah dalam masakan. Bumbu andaliman memberi rasa pedas dan aroma yang khas terutama dalam masakan gulai ikan [1].

Ekstrak petroleum eter dari buah andaliman memperlihatkan aktivitas antioksidan terhadap santin oksidase dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 9,90 µg/ml dan uji sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D sebesar 149,40 µg/ml [2]. Senyawa alkaloid, kantonin-6-on dan dua senyawa kumarin yakni imperatorin dan isopimpinelin dari kulit batang *Z. ovalifolium* memperlihatkan aktivitas antioksidan terhadap radikal DPPH [3].

Tujuan penelitian ini, mengisolasi senyawa alkaloid furokuinolin yang terdapat dalam kulit batang *Z. acanthopodium* DC. Dua senyawa alkaloid furokuinolin, diktammin (1) dan skimmianin (2) telah berhasil dipisahkan dari kulit batang *Z. acanthopodium*. Uji aktivitas antikanker kedua senyawa alkaloid furokuinolin terhadap sel murine leukemia P-388 juga akan dilaporkan.

## Metode Penelitian

### Prosedur umum

Analisis gugus fungsi senyawa ditentukan dengan spektrofotometer IR Shimadzu. Spektrum UV ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1900. Analisis massa senyawa dan rumus molekul senyawa ditetapkan dengan spektrometer HR-ESI-MS merck Waters LCT XE ESI. Penentuan struktur senyawa alkaloid ditentukan dengan menggunakan spektrometer NMR JEOL ECA 400. Pemisahan senyawa dalam ekstrak menggunakan kromatografi kolom gravitasi dengan silika gel 60 (Merck) sebagai fasa diam. Pemurnian senyawa menggunakan kromatografi radial dengan silika gel 60 PF<sub>254</sub> (Merck) sebagai fasa diam.

### Sampel penelitian

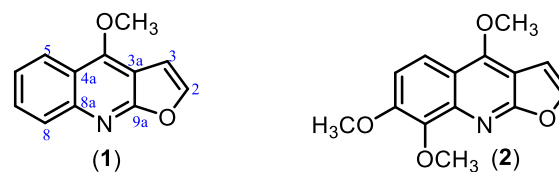
Bahan tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit batang *Z. acanthopodium* DC yang berasal dari Sabungan Jae, Kec. Padangsidempuan Barat, Kab. Padangsidempuan, Sumatera Utara. Identifikasi tumbuhan ditetapkan oleh Ismail Rachman, staff Herbarium Bogoriensis, LIPI Biologi, Cibinong, Bogor, Jawa Barat.

### Ekstraksi dan isolasi alkaloid furokuinolin

Ekstraksi senyawa alkaloid furokuinolin yang terdapat dalam kulit batang kering *Z. acanthopodium* DC sebanyak 2,7 kg diekstraksi dengan metanol (2 × 8L) pada suhu ruang selama 24 jam. Penguapan pelarut menggunakan alat penguap bertekanan rendah menghasilkan ekstrak metanol sebanyak 320 g. Pemisahan senyawa nonpolar yang terdapat dalam ekstrak metanol dipartisi dengan *n*-heksana sebanyak tiga kali [4,5]. Analisis KLT ekstrak metanol sisa memperlihatkan adanya senyawa alkaloid dengan pereaksi Dragendorff ditandai adanya spot orange kemerahan [6]. Senyawa alkaloid yang terdapat dalam ekstrak metanol dengan penambahan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5% pH 3-4 menghasilkan garam alkaloid. Partisi dengan etil asetat dari fasa asam sebanyak tiga kali bertujuan untuk mengekstrak senyawa fenolik. Penambahan NH<sub>4</sub>OH pH 8-9 pada fasa asam

bertujuan untuk mengubah garam alkaloid menjadi alkaloid bebas dan selanjutnya dipartisi dengan etil asetat sebanyak tiga kali menghasilkan ekstrak alkaloid sebanyak 9,0 g [7,8].

Pemisahan ekstrak alkaloid (8,6 g) dengan kromatografi kolom gravitasi menggunakan eluen campuran *n*-heksana:etil asetat (9:1, 4:1, 1:1 dan 1:4) yang kepolarannya ditingkatkan secara gradien menghasilkan tiga fraksi utama A-C. Berdasarkan analisis KLT, fraksi B memperlihatkan adanya alkaloid dengan pereaksi Dragendorff serta memperlihatkan pendaran ungu dengan lampu UV. Pemisahan dan pemurnian fraksi B dengan kromatografi radial dengan fasa gerak *n*-heksana:aseton (9:1; 4:1 dan 2:3) menghasilkan senyawa diktammin (1) sebanyak 23 mg dan skimmianin (2) sebanyak 18 mg.



Gambar 1. Struktur (1) diktammin dan (2) skimmianin

### Uji aktivitas antikanker

Uji aktivitas antikanker senyawa 1-2 terhadap sel murin leukemia P-388 menggunakan metode MTT secara *in vitro* [8,9]. Sel murin P-388 dibiakkan dalam media RPMI 1640 diinkubasi dalam inkubator CO<sub>2</sub> pada suhu 37°C selama 24 jam. Senyawa 1-2 sebanyak 1 mg dilarutkan dengan DMSO 1% menghasilkan larutan induk 1000 µg/ml. Larutan induk diencerkan dan dibuat variasi larutan uji (100; 50; 10; 5; 50 dan 1; 0,5 dan 0,1 µg/ml) dengan replikasi triplo. Artonin E digunakan sebagai kontrol positif sedangkan kontrol negatif adalah sel P-388 tanpa larutan uji. Penentuan konsentrasi daya hambat senyawa diukur pada λ 540 nm. Nilai IC<sub>50</sub> senyawa ditetapkan berdasarkan analisis statistik menggunakan program SPSS.

## Hasil dan Pembahasan

Dua alkaloid furokuinolin, diktammin (1) dan skimmianin (2) telah diisolasi dari kulit batang *Z. acanthopodium* DC. Penentuan struktur kedua senyawa alkaloid ditentukan berdasarkan analisis spektroskopi UV, IR, MS, 1D dan 2D NMR.

Diktammin (**1**) berwujud padatan kuning dan mempunyai titik leleh t.l. 133-134 °C. Analisis spektrum HRESIMS, senyawa **1** memperlihatkan ion kuasi molekul positif pada  $[M+H]^+$  pada  $m/z$  200,0599 yang sesuai dengan rumus molekul  $C_{12}H_9NO_2$ . Analisis spektrum UV senyawa **1** dalam MeOH memperlihatkan serapan panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{maks}$ ,  $\log \epsilon$ ): 236 (3,89), 242 sh (3,86), 270 (2,50), 308 (3,10), 315 (3,09) dan 330 (3,05) yang khas untuk serapan alkaloid furokuinolin [10,11]. Spektrum IR senyawa **1** dalam KBr menunjukkan pita serapan pada bilangan gelombang ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3110 (C-H aromatik), 1571-1490 (C=C aromatik) dan 1091 (C-O-C eter). Analisis spektrum  $^1H$ -NMR (Tabel-1) senyawa **1** dalam  $CDCl_3$  memperlihatkan empat buah sinyal proton yang khas untuk benzena 1,2-disubstitusi pada pergeseran kimia  $\delta_H$  8,25 (1H, *dd*,  $J = 8,4$  dan  $1,2$  Hz) ;  $\delta_H$  8,00 (1H, *d*,  $J = 8,7$  Hz) ;  $\delta_H$  7,70 (1H, *m*) dan  $\delta_H$  7,43 (1H, *m*). Sepasang sinyal proton *cis* vinilik dari cincin furo 1,2-disubstitusi terlihat pada  $\delta_H$  7,60 dan  $\delta_H$  7,02 yang masing-masingnya mempunyai konstanta kopling  $J = 2,8$  Hz. Senyawa **1** memperlihatkan satu sinyal singlet metoksi pada  $\delta_H$  4,42. Adanya sinyal proton benzena 1,2-disubstitusi, cincin furo 1,2-disubstitusi dan sinyal metoksi menunjukkan senyawa **1** merupakan alkaloid furokuinolin monosubstitusi. Analisis spektrum  $^{13}C$  NMR (percobaan APT, Tabel-1), senyawa **1** memperlihatkan 12 sinyal karbon yang terpisah sempurna. Distribusi sinyal karbon senyawa **1** terdiri dari satu sinyal karbon metil dari metoksi, enam sinyal karbon metin dan lima sinyal karbon kuarternar. Penempatan gugus metoksi pada senyawa **1** ditetapkan berdasarkan analisis spektrum HMQC dan HMBC seperti terlihat pada Gambar 2. Korelasi sinyal proton benzena 1, 2-disubstitusi pada  $\delta_H$  8,25 dengan satu sinyal karbon metin aromatik ( $\delta_C$  129,7) dan dua sinyal karbon kuarternar ( $\delta_C$  156,9;  $\delta_C$  145,6) serta korelasi sinyal proton metoksi pada  $\delta_H$  4,42 dengan sinyal karbon  $\delta_C$  156,9 menunjukkan kedudukan metoksi di C-4. Berdasarkan analisis spektrum 1D dan 2D NMR maka senyawa **1** adalah diktammin [12]. Penempatan sinyal proton dan sinyal karbon senyawa **1** didukung oleh spektrum HMQC dan HMBC seperti terlihat pada Gambar 2.

Skimmiann (**2**) berwujud padatan kuning kecoklatan dengan t.l. 176-178 °C. Analisis spektrum UV dan IR senyawa **2** mirip dengan senyawa **1**. Spektrum UV senyawa **2** menunjukkan  $\lambda_{maks}$ ,  $\log \epsilon$ : 238 (3,86), 241 sh (3,82), 269 (2,51), 293 (3,01), 319 (3,07) dan 331 (3,05) serta spektrum IR menunjukkan pita serapan ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3120 (C-H aromatik), 1587-1510 (C=C aromatik) dan 1092 (C-O-C eter). Analisis spektrum massa senyawa **2** memperlihatkan ion kuasi

molekul positif  $[M+H]^+$  pada  $m/z$  260,0863 yang sesuai dengan rumus formula  $C_{14}H_{13}NO_4$  berdasarkan analisis spektrum HRESIMS. Spektrum  $^1H$ -NMR senyawa **2** (Tabel-2) dalam  $CDCl_3$  memperlihatkan sinyal proton yang mirip dengan senyawa **1**. Perbedaan yang mendasar antara senyawa **1** dan **2** terletak pada sinyal proton cincin benzenanya. Sinyal proton aromatik senyawa **2** memperlihatkan sepasang sinyal proton doublet ( $J = 9,3$  Hz) pada  $\delta_H$  8,01 dan  $\delta_H$  7,22. Jika pada senyawa **1** mempunyai satu sinyal metoksi maka senyawa **2** mempunyai tiga sinyal metoksi ( $\delta_H$  4,22;  $\delta_H$  4,10;  $\delta_H$  4,02). Dengan adanya tambahan dua sinyal metoksi pada senyawa **2** maka kedudukan kedua metoksi di C-7 dan C-8 atau di C-5 dan C-6. Analisis spektrum  $^{13}C$  NMR senyawa **2** (Tabel-1) memperlihatkan 14 sinyal karbon yang terpisah sempurna. Penempatan kedua gugus metoksi di inti aromatik ditetapkan berdasarkan analisis spektrum HMQC dan HMBC.

Tabel 1. Data spektrum NMR senyawa diktammin (**1**) dalam  $CDCl_3$ .

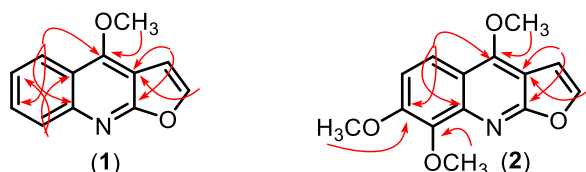
No. C	$\delta_H$ (mult, J dalam Hz)	$\delta_C$	HMBC
2	7,60 (d, 2,8)	143,6	C-3a; C-9a
3	7,05 (d, 2,8)	104,8	C-2; C3a; C-9a
3a	-	103,4	-
4	-	156,9	-
4a	-	118,7	-
5	8,25 (dd, 8,4; 1,2)	122,4	C-4; C-7; C-8a
6	8,00 (d, 8,7)	127,8	C-4a; C-8
7	7,70 (m)	129,7	C-5; C-8a
8	7,43 (m)	123,8	C-4a, C-6
8a	-	145,6	-
9a	-	163,9	-
4-OCH <sub>3</sub>	4,42 (s)	59,0	C-4

Tabel 2. Data spektrum NMR senyawa skimmiannin (**2**) dalam  $CDCl_3$ .

No. C	$\delta_H$ (mult, J dalam Hz)	$\delta_C$	HMBC
2	7,57 (d, 2,8)	143,1	C-3; C-3a, C-9a
3	7,03 (d, 2,8)	104,7	C-2; C3a; C-9a
3a	-	103,4	-
4	-	157,3	-
4a	-	114,9	-
5	8,01 (d, 9,3)	118,3	C-4; C-7; C-8a
6	7,22 (d, 9,3)	112,0	C-4a; C-7; C-8
7	-	152,2	-
8	-	141,9	-
8a	-	141,5	-
9a	-	164,4	-
4-OCH <sub>3</sub>	4,42 (s)	59,1	C-4
7-OCH <sub>3</sub>	4,02 (s)	56,8	C-7
8-OCH <sub>3</sub>	4,10 (s)	61,7	C-8

Korelasi sinyal proton aromatik pada  $\delta_H$  8,01 dengan satu sinyal karbon kuarternar ( $\delta_C$  141,5) dan dua sinyal karbon oksiaril ( $\delta_C$  157,3;  $\delta_C$  152,2). Sinyal proton metoksi pada  $\delta_H$  4,42 (H-4)

berkorelasi dengan sinyal karbon  $\delta_C$  157,3 (C-4) sedangkan sinyal metoksi pada  $\delta_H$  4,02 (H-7) berkorelasi dengan sinyal karbon  $\delta_C$  152,2 (C-7). Berdasarkan analisis spektrum 1D dan 2D NMR maka senyawa **2** adalah skimmianin [12]. Kedudukan sinyal proton dan sinyal karbon senyawa **2** didukung oleh spektrum HMQC dan HMBC seperti terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Korelasi HMBC yang penting pada senyawa **1** dan **2**

Uji aktivitas antikanker kedua senyawa alkaloid, diktammin (**1**) dan skimmianin (**2**) terhadap sel murine leukemia P-388 menunjukkan nilai daya hambat konsentrasi  $IC_{50}$  masing-masing senyawa sebesar 10,41 dan 4,85  $\mu\text{g/ml}$ . Senyawa skimmianin dikategorikan memiliki aktivitas moderat sedangkan senyawa diktammin tidak aktif. Adanya gugus metoksi di C-7 dan C-8 pada senyawa skimmianin meningkatkan aktivitas antikanker.

## ■ Kesimpulan

Dua senyawa alkaloid furokuinolin, diktammin (**1**) dan skimmianin (**2**) telah berhasil diisolasi dari kulit batang *Zanthoxylum acanthopodium* DC. Senyawa skimmianin memperlihatkan aktivitas moderat terhadap sel murine leukemia P-388.

## ■ Daftar Pustaka

- [1] Asbur, Y., Khairunnisyah, (2018). Pemanfaatan andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) sebagai tanaman penghasil minyak atsiri, *J. Kultivasi*, 17(1), 537-542.
- [2] Kristanty, R.E., Suriawati, J., (2014). Cytotoxic and antioxidant activity of petroleum extract of andaliman fruits (*Zanthoxylum acanthopodium* DC). *International J. Pharm.Tech. Res.* 6(3), 1064–1069.
- [3] Khasanah, S.N.N., Imaniah, N., Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., (2018),

Kumarin terisoprenilasi dan alkaloid indol dari kulit batang *Zanthoxylum ovalifolium* Tutcher, *J. Kimia Mulawarman*, 15(2), 76-82.

- [4] Marliana, E., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., (2016). Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid dari *Macaranga pearsonii* Merr. *J. Kimia Mulawarman*. 13(2), 97-100.
- [5] Saputri, R.D., Tanjung, M., Tjahjandarie, T.S., (2018). Cytotoxic activity of quinolinone alkaloids and acylphloroglucinol from the leaves of *Melicope denhamii*. *J. Physics: Conference Series*, 1095(1), 012031.
- [6] Tanjung, M., Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., (2017). 4-Methoxy-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-7-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy) quinolin-2(1H)-one from *Melicope moluccana* T.G. Hartley. *Molbank*. M939. 2, 1-5.
- [7] Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., (2015). Lead compound antimalaria dan antioksidan senyawa alkaloid, flavonoid, dan kumarin dari *Limonia accidisima* L.. *Laporan Akhir Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi, Universitas Airlangga*. 1-45.
- [8] Tjahjandarie, T.S., Saputri, R.D., Wahjoedi, R.A., Tanjung, M., (2018). Melimoluccanin, a new isoprenylated quinolinone alkaloid from the leaves of *Melicope moluccana* T.G. Hartley. *J. Physics: Conference Series*, 1095(1), 012042.
- [9] Tanjung, M., Rachmadiarti, F., Saputri, R.D.; Tjahjandarie, T.S., (2018). Mesucalophylloidin, a new isoprenylated 4-phenylcoumarin from *Mesua calophylloides* (Ridl.) Kosterm. *Nat. Prod. Res.*, 32(9), 1062-1067.
- [10] Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., (2019). Alkaloid furokuinolin dan asam sinamat ter-*O*-geranilasi dari *Melicope hookeri* T.G. Hartley. *J. Sains dan Kesehatan*, 2(1), 1-7.
- [11] Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., (2018). Alkaloid kuinolin dari *Melicope denhamii* dan uji aktivitas antikankernya. *J. Sains dan Kesehatan*, 1(9), 505-509.
- [12] Parhoodeh, P., Rahmani, M., Hashim, N.M., Sukari, M.A., Ee, G.C.L., (2012), Alkaloid constituents of *Haplophyllum laeviusculum* (Rutacea), *Sains Malay.*, 41(1), 47-52.