

# ALKALOID KUINOLIN DARI *Melicope denhamii* DAN UJI AKTIVITAS ANTIKANKERNYA

Ratih Dewi Saputri\*, Tjitjik Srie Tjahjandarie, Mulyadi Tanjung

Natural Products Chemistry Research Group, Organic Chemistry Division,  
Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Universitas Airlangga, Surabaya 60115,  
Indonesia

Corresponding author email: [duffputri@gmail.com](mailto:duffputri@gmail.com)

## ABSTRAK

Dua senyawa alkaloid kuinolin terisoprenilasi yakni N-metilflindersin (**1**) dan flindersin (**2**) telah diisolasi dari daun *Melicope denhamii*. Struktur kedua senyawa ditetapkan berdasarkan analisis spektroskopi UV, IR, MS dan NMR. Uji aktivitas antikanker senyawa **1–2** terhadap murin leukemia P-388 memperlihatkan  $IC_{50}$  21,06 ± 0,85 dan 4,86 ± 0,30 µg/ml dan senyawa **2** mempunyai aktivitas moderat

**Kata kunci:** *Melicope denhamii*, alkaloid kuinolin terisoprenilasi, sel P-388, antikanker

---

Submitted on: 8 November 2017      Accepted on: 8 December 2017

---

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i9.61>

## PENDAHULUAN

*Melicope denhamii* merupakan salah satu spesies dari famili Rutaceae. Tumbuhan ini dikenal dengan nama ‘Ki Sampang’. Secara tradisional, tumbuhan ini dimanfaatkan masyarakat sebagai obat seperti diare, disentri, tumor dan hepatitis. Genus *Melicope* terdiri dari 280 spesies yang penyebarannya ditemukan di Asia, Afrika, Australia dan Polynesia (Heyne, 1987). *Melicope* menghasilkan senyawa alkaloid (Li, 2001; Tanjung, 2017a), flavonoid (Simonsen, 2004), kumarin (Kasim, 2013) dan memperlihatkan aktivitas antikanker, antifungal dan antioksidan.

Dalam rangka penelitian fitokimia senyawa alkaloid dari *Melicope denhamii* tumbuhan endemik Indonesia. Pada kesempatan kali ini akan dilaporkan penemuan dua senyawa alkaloid kuinolin terisoprenilasi yakni N-metilflindersin (**1**) dan flindersin (**2**) dari daun *M. denhamii*. Selain itu juga akan dilaporkan aktivitas antikanker kedua senyawa alkaloid terhadap sel murin leukemia P-388.

## METODE PENELITIAN

### Prosedur Umum

Spektrum UV ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1800. Spektrum IR ditentukan dengan spektrofotometer IR Perkin Elmer. Spektrum massa ditentukan dengan spektrometer HR-ESI-MS merk Waters LCT XE ESI. Spektrum NMR ditentukan dengan spektrometer NMR JEOL ECA 400 yang beroperasi pada 400 MHz (<sup>1</sup>H-NMR) dan 100 MHz (<sup>13</sup>C-NMR). Kromatografi kolom gravitasi menggunakan silika gel 60 (Merck), kromatografi radial menggunakan silika gel 60 PF<sub>254</sub> (Merck) dan kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan plat KLT silika gel 60 GF<sub>254</sub> 0.25 mm (Merck).

### Bahan tumbuhan

Daun *M. denhamii* diperoleh dari Kawasan Konservasi, Gunung Salak, Bogor, Jawa Barat. Spesimen tumbuhan diidentifikasi di Herbarium Bogorienses, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia

(LIPI) Biologi, Cibinong, Bogor, Jawa Barat.

### Ekstraksi dan isolasi alkaloid kuinolin terisoprenilasi

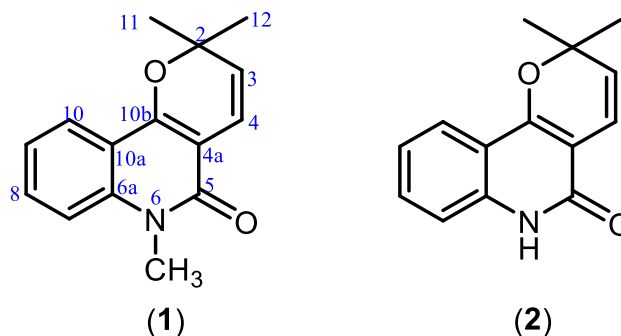
Ekstraksi daun *M. denhamii* sebanyak 3,5 kg menggunakan metanol pada suhu kamar sebanyak dua kali selama 24 jam. Ekstrak metanol yang diperoleh dipekatan dengan alat penguap bertekanan rendah sehingga diperoleh ekstrak kental metanol berwarna coklat (250 g). Ekstrak metanol selanjutnya dipartisi dengan *n*-heksana menghasilkan dua lapisan, ekstrak *n*-heksana dan ekstrak metanol. Ekstrak metanol selanjutnya ditambahkan asam sulfat 5% pH 3-4 kemudian dipartisi dengan etil asetat menghasilkan ekstrak etil asetat dan fasa asam. Fasa asam ditambahkan ammoniak NH<sub>4</sub>OH pekat sampai pH 8-9 untuk mengubah garam alkaloid menjadi alkaloid bebas (Tjahjandarie, 2015). Ekstraksi fasa basa dengan etil asetat menghasilkan ekstrak kasar alkaloid sebanyak 7,5 g.

Pemisahan ekstrak kasar alkaloid (7 g) dengan kolom kromatografi menggunakan campuran eluen *n*-heksana:etil asetat (9:1, 8:2, dan 1:1) menghasilkan tiga fraksi utama A-C. Berdasarkan analisis KLT, fraksi C memperlihatkan spot berwarna coklat

kemerahan dengan pereaksi Dragendorf. Hasil KLT ini menunjukkan bahwa fraksi C mengandung alkaloid. Pemisahan fraksi C (625 mg) dengan kolom kromatografi gravitasi dengan eluen *n*-heksana:etil asetat (9:1, 8:2, 1:1 dan 3:7) menghasilkan tiga subfraksi yakni C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Pemisahan dan pemurnian subfraksi C<sub>2</sub> (125 mg) dengan planar kromatografi radial dengan eluen *n*-heksana-CHCl<sub>3</sub> (9:1, 8:2 dan 1:1) menghasilkan senyawa **1** (50 mg) dan **2** (10 mg).

### Uji aktivitas antikanker terhadap sel murin leukemia P-388

Penentuan uji aktivitas antikanker senyawa **1-2** terhadap sel kanker murin leukemia P-388 menggunakan metode MTT assay (Tanjung, 2013; Tjahjandarie, 2017). Jumlah sel yang terinhibisi oleh masing-masing senyawa **1** dan **2** diukur serapannya dengan menggunakan *microplate reader* pada  $\lambda$  540 nm setelah diinkubasi selama 24 jam dalam incubator CO<sub>2</sub> pada suhu 37° C. Senyawa hasil isolasi dengan variasi konsentrasi 1000; 100; 30; 10; 3; 1; 0,3 dan 0,1  $\mu$ g/ml dengan perlakuan triplo diuji pada kultur sel murin leukemia P-388. Nilai IC<sub>50</sub> dapat dihitung melalui ekstrapolasi garis 50% serapan senyawa uji terhadap berbagai konsentrasi menggunakan analisis regresi.



Gambar 1. Struktur kuinolin terisoprenilasi *M. denhamii*

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dua senyawa alkaloid kuinolin terisoprenilasi, yakni N-metilflindersin (**1**) dan flindersin (**2**) telah berhasil diisolasi dari *M. denhamii*.

N-Metilflindersin (**1**) berwujud padatan kuning muda dengan titik leleh t.l. 84-86°C. Spektrum massa senyawa **1** memperlihatkan ion kuasimolekul positif  $[M+H]^+$  pada  $m/z$  242,1180 yang sesuai dengan rumus molekul  $C_{15}H_{15}NO_2$  berdasarkan hasil pengukuran HR-ESI-MS. Spektrum UV senyawa **1** dalam MeOH memperlihatkan serapan maksimum pada  $\lambda_{maks}$  ( $\log \epsilon$ ): 226 (4,29), 285 (3,20), 333 (3,65), 348 (3,69) dan 365 (3,52) nm yang merupakan ciri khas senyawa kuinolin terisoprenilasi (Tanjung, 2017a). Spektrum IR senyawa **1** dalam KBr memperlihatkan pita serapan pada  $\nu_{maks}$ : 1641  $cm^{-1}$  (karbonil terkonyugasi), 1581, 1411  $cm^{-1}$  (C=C aromatik) and 1188  $cm^{-1}$  (C-O-C eter) (Marliana, 2016; Tanjung, 2014). Spektrum  $^1H$ -NMR (400 MHz, Tabel-1) senyawa **1** dalam  $CDCl_3$  memperlihatkan empat sinyal proton aromatik yang saling terkopling *orto*, *meta* dan *para* [ $\delta_H$  7,95 (1H, *dd*,  $J = 7,8$ ; 1,5 Hz, H-10), 7,53 (1H, *t*,  $J = 7,8$  Hz, H-8), 7,30 (1H, *d*,  $J = 8,5$  Hz, H-7), 7,21 (1H, *t*,  $J = 7,8$  Hz, H-9)] merupakan ciri khas benzena 1,2-disubstitusi (Kamperdick, 1999). Sepasang sinyal *doublet cis*-vinilik ( $J = 9,8$  Hz) pada  $\delta_H$  6,74 (H-4) dan 5,52 (H-3) serta satu sinyal metil pada  $\delta_H$  1,50 (11- $CH_3$  dan 12- $CH_3$ ) merupakan sinyal proton dari gugus 2,2-dimetilpirano (Tanjung, 2017b; 2016). Sinyal singlet pada  $\delta_H$  3,68 (6 N- $CH_3$ ) merupakan sinyal proton dari N-metil. Spektrum  $^{13}C$ -NMR (percobaan APT, 100 MHz, Tabel-1) senyawa **1** dalam memperlihatkan 14 sinyal atom karbon yang mewakili 15 atom karbon dan telah dikonfirmasi dengan spektrum HMQC dan HMBC. Berdasarkan pengukuran HMBC (Tabel-

1), sinyal singlet proton N-metil pada  $\delta_H$  3,68 (6 N- $CH_3$ ) memperlihatkan korelasi dengan satu sinyal karbon amida pada  $\delta_C$  160,9 (C-5) dan satu sinyal karbon kuarternar pada  $\delta_C$  139,2 (C-6a). Sinyal proton aromatik pada  $\delta_H$  7,21 (H-9) menunjukkan korelasi dengan sinyal karbon kuarternar pada  $\delta_C$  115,9 (C-10a) dan sinyal karbon metin pada  $\delta_C$  113,9 (C-7). Dua sinyal karbon kuarternar pada  $\delta_C$  139,2 (C-6a) dan  $\delta_C$  115,9 (C-10a) merupakan sinyal karbon kuarternar dari benzena 1,2-disubstitusi (Kamperdick, 1999). Sinyal proton aromatik pada  $\delta_H$  7,95 (H-10) menunjukkan korelasi dengan sinyal karbon oksiaril pada  $\delta_C$  155,1 (C-10b) dan sinyal karbon metin pada  $\delta_C$  130,8 (C-8) menunjukkan cincin 2,2-dimetilpirano terhubung pada C-4a dan C-10b. Sinyal proton *cis* vinilik pada  $\delta_H$  6,74 (H-4) menunjukkan korelasi dengan C-10b dan karbon eter pada  $\delta_C$  78,6 (C-2). Sinyal proton metil pada  $\delta_H$  1,50 (11- $CH_3$  dan 12- $CH_3$ ) berkorelasi dengan C-2 dan  $\delta_C$  126,2 (C-3). Berdasarkan spektrum HMBC tersebut maka disimpulkan bahwa senyawa **1** adalah senyawa N-metilflindersin (Kamperdick, 1999). Korelasi antara sinyal proton dengan sinyal karbon dalam dua atau tiga ikatan pada spektrum HMBC yang utama untuk mendukung struktur senyawa N-metilflindersin hasil isolasi dapat dilihat pada Tabel-1 dan Gambar-2.

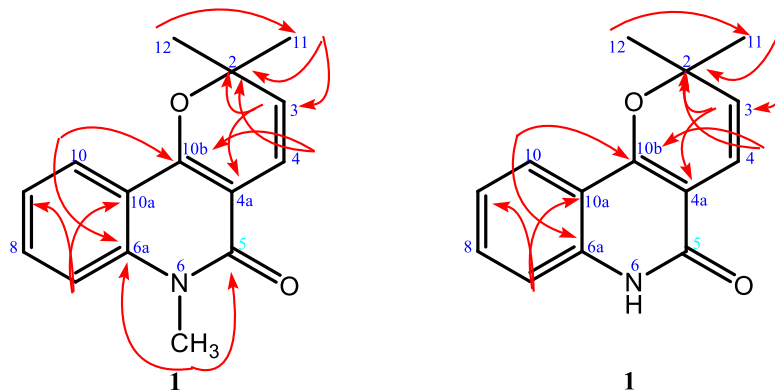
Flindersin (**2**) berwujud padatan kuning muda dengan titik leleh t.l. 197-199°C. Spektrum massa senyawa **2** memperlihatkan ion kuasimolekul positif  $[M+H]^+$  pada  $m/z$  229,1180 yang sesuai dengan rumus molekul  $C_{14}H_{13}NO_2$ . Spektrum UV spectrum ( $\lambda_{max}$  225, 282, 330, 347 and 363 nm) dan spektrum IR (1645, 1590, 1461 and 1196  $cm^{-1}$ ) sangat mirip dengan senyawa **1**. Spektrum  $^1H$ -NMR (Tabel-1) senyawa **2** dalam  $CDCl_3$  memperlihatkan empat sinyal proton

aromatik pada [ $\delta_H$  7,89 (1H, *d*,  $J = 8,0$  Hz, H-10), 7,48 (1H, *t*,  $J = 7,6$  Hz, H-8), 7,30 (1H, *d*,  $J = 8,2$  Hz, H-7), 7,19 (1H, *t*,  $J = 7,6$  Hz, H-9)] dan sinyal proton cincin 2,2-dimetilpirano [ $\delta_H$  6,76 (1H, *d*,  $J = 10,0$  Hz, H-4), 5,56 (1H, *d*,  $J = 10,0$  Hz, H-3), 1,54 (11-CH<sub>3</sub> dan 12-CH<sub>3</sub>)]. Spektrum <sup>1</sup>H NMR senyawa **2** sangat mirip dengan senyawa **1**. Perbedaan yang utama adalah pada senyawa **2** merupakan demetilasi dari senyawa **1**. Spektrum

<sup>13</sup>C-NMR (Tabel-1) senyawa **2** dalam memperlihatkan 13 sinyal atom karbon yang mewakili 14 atom karbon. Berdasarkan analisis spektrum HMQC dan HMBC maka senyawa **2** adalah flindersin (Munoz, 1982). Korelasi antara sinyal proton dengan sinyal karbon pada spektrum HMBC yang mendukung struktur senyawa dapat dilihat pada Tabel-1 dan Gambar-2.

Tabel-1. Data spektroskopi NMR senyawa **1** dan **2** dalam CDCl<sub>3</sub>.

No	N-Metilflindersin (1)			Flindersin (2)		
	$\delta_H$ (multiplisitas)	$\delta_C$	HMBC	$\delta_H$ (multiplisitas)	$\delta_C$	HMBC
2	-	78,6	-	-	79,2	-
3	5,52 ( <i>d</i> , 9,8)	126,2	C-2; C-4a	5,56 ( <i>d</i> , 10,0)	126,3	C-2; C-4a; C-11; C-12
4	6,74 ( <i>d</i> , 9,8)	117,8	C-2; C-10b	6,76 ( <i>d</i> , 10,0)	117,2	C-2; C-5; C-10b
4a	-	105,6	-	-	105,8	-
5	-	160,9	-	-	162,3	-
6a	-	139,2	-	-	137,8	-
7	7,30 ( <i>d</i> , 8,5)	113,9	C-9, C-10a	7,30 ( <i>d</i> , 8,2)	115,9	C-9, C-10a
8	7,53 ( <i>t</i> , 7,8)	130,8	C-6a, C-10	7,48 ( <i>t</i> , 7,6)	130,9	C-6a, C-10
9	7,21 ( <i>t</i> , 7,8)	121,6	C-7, C-10a	7,19 ( <i>t</i> , 7,6)	122,2	C-7
10	7,95 ( <i>d</i> , 7,8)	123,0	C-8, C-10b	7,89 ( <i>d</i> , 8,0)	122,7	C-6a, C-8, C-10b
10a	-	115,9	-	-	115,4	-
10b	-	155,1	-	-	157,3	-
11	1,50 ( <i>s</i> )	28,1	C-2, C-3; C-12	1,54 ( <i>s</i> )	28,4	C-2, C-3; C-12
12	1,50 ( <i>s</i> )	28,1	C-2, C-3; C-11	1,54 ( <i>s</i> )	28,4	C-2, C-3; C-11
N-CH <sub>3</sub>	3,68 ( <i>s</i> )	29,2	C-5, C-6a	-	-	-

Gambar 2. HMBC yang utama pada senyawa **1-2**

Uji aktivitas antikanker senyawa **1** dan **2** terhadap sel murin leukemia P-388 memperlihatkan nilai konsentrasi daya hambat IC<sub>50</sub> adalah 21,06 ± 0,85 dan 4,86 ± 0,30 µg/ml. Senyawa **2** dikategorikan memiliki keaktifan moderat sedangkan **1** tidak aktif. Senyawa **2** mengalami demetilasi dan meningkatkan aktivitas antikanker.

## KESIMPULAN

Dua alkaloid kuinolin terisoprenilasi yakni N-metilflindersin (**1**) dan flindersin (**2**) telah berhasil dipisahkan dari daun *Melicope denhamii*. Senyawa **2** memperlihatkan aktivitas moderat dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 21,06 ± 0,85 µg/ml.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Ismail Rachman, staff Botani, LIPI Biologi, Cibinong, Bogor atas voucher dan identifikasi tumbuhan.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Heyne, K., 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia, Jilid II, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- [2]. Li, S-G., Tian, H-Y., Ye, W-C., Jiang, R-W. 2011. Benzopyrans and furoquinoline alkaloids from *Melicope ptelefolia*. *Biochem. Sys. Ecol.* 39: 64-67.
- [3]. Kamperdick, C., Van, N. H.; Sung, T. V., Adam, G. 1999. Bisquinolinone alkaloids from *Melicope ptelefolia*, *Phytochem.* 50: 177-181.
- [4]. Kassim, N.K., Rahmani, M., Ismail, A., Sukari, M.A., Ee, G.C.L., Nasir, N.M., Awang, K., 2013. Antioxidant activity-guided separation of coumarins and lignan from *Melicope glabra* (Rutaceae). *Food Chem.* 139: 87-92.
- [5]. Marlina, E., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., 2016. Aktivitas antioksidan senyawa flavonoid dari *Macaranga pearsonii* Merr. *J. Kimia Mulawarman.* 13(2): 97-100.
- [6]. Munoz, M.A., Torres, R., Cassels, B.K. 1982, Auraptene and flindersine from *Zanthoxylum coco*, *J. Nat. Prod.* 45(3): 367-369.
- [7]. Simonsen, H.T., Adersen, A., Bremner, P., Heinrich, M., Smitt, U.W., Jaroszewski, J.W. 2004. Antifungal constituents of *Melicope borbonica*. *Phytoter. Res.* 18: 542-545.
- [8]. Tanjung, M., Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., 2017a. 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.
- [9]. Tanjung, M., Rachmadiarti, F., Prameswari, A., Agyani, V.U.W., Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., Syah, Y.M. 2017b. Airlangins A-B, two new isoprenylated benzofuran-3-ones from the stem bark of *Calophyllum soulattri*. *Nat. Prod. Res.* 1-6, <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2017.1380027>
- [10]. Tanjung, M., Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., 2016. Antimalarial and antioxidant of isoprenylated coumarins from the stem bark of *Mesua borneensis* L.. *J Biol Active Prod from Nature.* 6: 95-100.
- [11]. Tanjung, M., Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., 2014. Antioxidant activity of two isomeric benzoxepin derivatives from the stem bark of *Bauhinia aculeata* L. *J. Chem. Pharm. Res.* 6: 705-708.
- [12]. Tanjung, M., Tjahjandarie, T.S., Sentosa, M.H., 2013. Antioxidant and cytotoxic agent from the rhizomes of *Kaempferia pandurata*. *Asian Pacific J. Tropical Disease.* 3(5): 401-404.
- [13]. 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.
- [14]. Tjahjandarie, T.S.; Saputri, R.D.; Tanjung, M. 2017. 5,9,11-Trihydroxy-2,2-dimethyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)pyrano[2,3-a]xanthen-12(2H)-one from the stem bark of *Calophyllum tetrapterum* Miq. *Molbank.* M936. 1: 1-5.