

Keanekaragaman metabolit sekunder Genus *Artocarpus* (Moraceae)

ALIEFMAN HAKIM[♥]

Hakim A. 2011. The diversity of secondary metabolites from Genus Artocarpus (Moraceae). Several species of the *Artocarpus* genus (Moraceae) have been investigated their natural product. The secondary metabolites successfully being isolated from *Artocarpus* genus consist of terpenoid, flavonoids, stilbenoid, arylbenzofuran, neolignan, and adduct Diels-Alder. Flavonoid group represent the compound which is the most found from *Artocarpus* plant. The flavonoids compound which are successfully isolated from *Artocarpus* plant consist of the varied frameworks like chalcone, flavanone, flavan-3-ol, simple flavone, prenylflavone, oxepinoflavone, pyranoflavone, dihydrobenzo-xanthone, furanodihydrobenzoxanthone, pyranodihydrobenzoxanthone, quinonoxanthone, cyclopentenoxanthone, xanthonolide, dihydroxanthone.

Key words: *Artocarpus*, Moraceae, flavonoid, Diels-Alder, secondary metabolites

Hakim A. 2011. Keanekaragaman metabolit sekunder Genus Artocarpus (Moraceae). Beberapa spesies dari genus *Artocarpus* (Moraceae) telah diteliti kandungan bahan alamnya. Metabolit sekunder yang berhasil diisolasi dari genus *Artocarpus* terdiri dari terpenoid, flavonoid, stilbenoid, arylbenzofuran, neolignan, dan adduct Diels-Alder. Kelompok flavonoid merupakan senyawa yang paling banyak ditemukan dari tumbuhan *Artocarpus*. Senyawa flavonoid yang telah berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* memiliki kerangka yang beragam seperti calkon, flavanon, flavan-3-ol, flavon sederhana, prenilflavon, oksepinoflavon, piranoflavon, dihidrobenzosanton, furanodihidrobenzosanton, piranodihidrobenzosanton, kuinonosanton, siklolopentenosanton, santonolid, dihidrosanton.

Kata kunci: *Artocarpus*, Moraceae, flavonoid, Diels-Alder, metabolit sekunder

♥ **Alamat korespondensi:**

¹ Program Studi Pendidikan Kimia,
Fakultas Keguruan dan Ilmu
Pendidikan, Universitas Mataram. Jl.
Majapahit 62 Mataram, Nusa
Tenggara Barat, Indonesia. Tel./Fax.:
+62-370-623873, Fax: +62-370-634918.
Email: aliefmanhakim27@gmail.com

Manuskrip diterima: 28 Agustus
2010. Revisi disetujui: 4 Oktober 2010.

♥♥

Edisi bahasa Indonesia dari:
**Hakim A. 2010. The diversity of
secondary metabolites from Genus
Artocarpus (Moraceae). Nusantara
Bioscience 2:146-156**

PENDAHULUAN

Salah satu famili tumbuhan di hutan tropis yang berpotensi sebagai sumber bahan kimia bioaktif dan jumlahnya relatif besar adalah Moraceae. Famili Moraceae terdiri dari 60 genus dan meliputi 1400 spesies. Genus utama dari famili Moraceae adalah *Artocarpus* yang terdiri dari 50 spesies dan tersebar mulai dari Asia Selatan, Asia Tenggara hingga kepulauan Solomon, kepulauan Pasifik, Australia Utara dan Amerika Tengah (Kochummen 1987; Verheij dan Coronel 1992). Di pulau Kalimantan terdapat 25 spesies, dimana 13 spesies di antaranya endemic, namun baru dua spesies yang dimanfaatkan, yaitu: *Artocarpus heterophyllus* dan *A. integer* (Verheij dan Coronel 1992).

Di Indonesia *Artocarpus* dikenal sebagai nangka-nangkaan yang mempunyai ciri yaitu pohon tinggi dengan getah putih di seluruh bagian tumbuhan, kayunya keras, buah berdaging dan berbiji banyak. Semua bagian tumbuhan *Artocarpus* telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat untuk berbagai keperluan

misalnya kayu batang digunakan untuk bahan bangunan dan buahnya sebagai bahan makanan. Selain itu, *Artocarpus* dapat juga digunakan sebagai obat tradisional, seperti daun dari *A. communis* Frost yang dibakar dan dicampur dengan minyak kelapa ditambah kunyit dapat digunakan untuk penyembuhan penyakit kulit. Bunganya untuk menyembuhkan sakit gigi sedang akarnya digunakan untuk menghentikan pendarahan (Kochummen 1987; Heyne 1987).

Berdasarkan studi literatur, diketahui bahwa sejumlah spesies *Artocarpus* banyak menghasilkan senyawa golongan terpenoid, flavonoid, dan stilbenoid. Keunikan struktur metabolit sekunder pada *Artocarpus* menghasilkan efek fisiologis yang luas, antara lain sebagai anti bakteri (Khan *et al.* 2003), anti platelet (Weng *et al.* 2006), anti fungal (Jayasinghe *et al.* 2004), antimalaria (Widyawaruyanti *et al.* 2007; Boonlaksiri *et al.* 2000) dan sitotoksik (Ko *et al.* 2005, Hakim *et al.* 2002, Syah *et al.* 2006), sehingga penelitian mengenai bioaktivitas antimalaria metabolit sekunder dari *Artocarpus* dapat memberikan manfaat dalam pencarian obat baru dari senyawa

bahan alam, sekaligus memberikan penjelasan ilmiah penggunaan bahan tumbuhan tersebut dalam pengobatan tradisional.

Informasi ini melahirkan konsekuensi tentang kebutuhan akan adanya keberkelanjutan penyelidikan atas kandungan kimia genus *Artocarpus*. Artikel ini memberikan tinjauan ulang dari riset-riset yang telah dilakukan pada tumbuhan *Artocarpus* yang terdapat di Indonesia.

Ekstraksi, isolasi, dan pemurnian

Metode pembuatan ekstrak terdiri dari empat tahap yaitu pembuatan serbuk, proses ekstraksi, pemisahan pelarut dan tahap pemekatan ekstrak. Tumbuhan *Artocarpus* kering dihaluskan kemudian diekstraksi secara maserasi pada temperatur kamar selama 24 jam dengan pelarut metanol, kemudian disaring. Proses penyarian diulang sampai diperoleh supernatan yang kurang berwarna. Pemisahan pelarut dilakukan menggunakan *rotary evaporator* dan selanjutnya dipekatkan dalam penangas air sehingga menghasilkan ekstrak kental.

Ekstrak yang diperoleh kemudian di KLT (Kromatografi Lapis Tipis) menggunakan berbagai eluen, tahap ini dilakukan untuk mengetahui komponen kimia pada ekstrak. Selanjutnya kromatogram hasil KLT tersebut digunakan sebagai dasar untuk melakukan pemisahan/fraksinasi dengan metode kromatografi cair vakum (KCV).

Fraksi-fraksi utama yang diperoleh dari hasil KCV selanjutnya dianalisis kembali dengan KLT. Fraksi yang memiliki spot (R_f) yang sama disatukan dan dianalisis kembali dengan KLT. Proses pemurnian terhadap fraksi-fraksi utama dilakukan berulang kali dengan kromatografi radial sambil dimonitor dengan KLT hingga diperoleh isolat murni. Kromatogram KLT digunakan untuk uji kemurnian suatu isolat, di mana isolat murni harus menunjukkan noda tunggal pada tiga sistem eluen yang berbeda, selain itu uji kemurnian juga dapat dilakukan dengan pengukuran titik lelehnya.

Penentuan struktur

Isolat murni yang diperoleh ditentukan strukturnya dengan menggunakan metode spektroskopi: (i) Analisa dengan UV-Vis untuk mengetahui ada tidaknya konyugasi ikatan rangkap pada struktur senyawa tersebut. (ii) Analisa dengan infrared untuk mengetahui jenis gugus fungsi yang dimiliki oleh senyawa tersebut, misalnya apakah atom O yang ada pada molekul tersebut eksis sebagai gugus alkohol,

eter keton, aldehid dan sebagainya. (iii) Selanjutnya sampel tersebut dianalisa dengan ^1H dan ^{13}C NMR (*Nuclear Magnetic Resonances*). (iv) Analisa struktur ini harus dilakukan secara komprehensif dari semua data yang ada, untuk menghindari adanya kesalahan dalam penentuan struktur suatu senyawa.

METABOLIT SEKUNDER ARTOCARPUS

Kandungan metabolit sekunder dari famili Moraceae telah lama diteliti dan beberapa tahun belakangan ini banyak kelompok penelitian yang meneliti metabolit sekunder spesies *Artocarpus* (Nomura *et al.* 1998; Sultanbawa *et al.* 1989; Hakim *et al.* 1999, 2006). Hasil penelitian tersebut telah menemukan banyak metabolit sekunder yang tergolong ke dalam kelompok senyawa-senyawa terpenoid, flavonoid, stilbenoid, arilbenzofuran, neolignan, dan *adduct* Diels-Alder

Terpenoid

Senyawa terpenoid dengan kerangka sikloarten berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* antara lain, sikloartenol (**1**) yang telah berhasil diperoleh dari *A. champeden* (Achmad *et al.* 1996) dan *A. altilis* (Altman dan Zito 1976). Senyawa-senyawa terpenoid lainnya yang telah berhasil diisolasi dari tumbuhan yang sama yaitu sikloekalenol (**2**), 2,4-metilensikloartenon (**3**), dan sikloartenon (**4**) (Achmad *et al.* 1996) yang juga telah berhasil diisolasi dari *A. heterophyllus* (Dayal dan Seshadri 1974). Senyawa (24R) dan (24S)-9,19-siklolanol-3-on-24,25-diol (**5**) telah berhasil diisolasi dari *A. heterophyllus* (Barik *et al.* 1997). Senyawa glutinol (**6**) sejauh ini merupakan satu-satunya senyawa triterpenoid pentasiklik dengan kerangka glutan yang telah diisolasi dari *Artocarpus* yaitu dari *A. champeden* (Achmad *et al.* 1996).

Flavonoid

Kandungan senyawa-senyawa flavonoid dengan kerangka yang beragam seperti turunan calcon, flavanon, flavan-3-ol, flavon sederhana, prenilflavon, oksepinoflavon, piranoflavon, dihidrobenzosanton, furanodihidrobenzosanton, piranodihidrobenzosanton, kuinonosanton, siklopentenosanton, santonolid, dihidrosanton, dan siklopentenokromon telah berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus*.

Calkon

Senyawa calkon ditemukan sebagai calkon dan dihidrocalkon. Prenilasi calkon oleh gugus isoprenil maupun geranil dapat ditemukan dalam cincin A maupun B namun tidak ditemukan pada C α yang sebanding dengan C3 pada flavon. Beberapa senyawa *aduct* Diels-Alder juga berasal dari calkon. Menarik diketahui bahwa kebanyakan senyawa calkon yang ditemukan berasal dari bagian daun. Senyawa kanzonol C (7) dan artoindonesianin J (8) diisolasi oleh Ersam (2001) dari kulit batang *A. bracteata*.

Senyawa golongan calkon yang lain adalah dihidrocalkon. Senyawa tersebut beberapa diantaranya memiliki aktivitas sitotoksik. Beberapa senyawa dihidrocalkon yang berhasil di isolasi oleh Wang *et al.* (2007) dari *Artocarpus altilis* yaitu, 1-(2,4-dihidroksifenil)-3-(8-hidroksi-2-metil-2-(4-metil-3-pentenil)-2H-1-benzopiran-5-il)-1-propanon (9), 1-(2,4-dihidroksifenil)-3-{4-hidroksi-6,6,9-trimetil-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-dibenzo(b,d)piran-5-il}-1-propanon (10), 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksidihidrocalkon (11).

Flavanon

Senyawa flavanon ditemukan terdapat pada semua bagian tumbuhan *Artocarpus*. Beberapa senyawa yang telah diisolasi antara lain oleh Djakaria (1999) yaitu artokarpanon (12) dari kayu akar *A. champeden*. Hakim *et al.* (2001) mengisolasi artoindonesianin E (13) dan heteroflavanon A (14) dari kulit batang *A. champeden*, senyawa 14 juga berhasil diisolasi dari kulit akar *A. champeden* oleh Nomura *et al.* (1998), sedangkan Jayasinghe *et al.* (2006) dari buah *A. nobilis* mengisolasi 8-geranil-4',7-dihidroksiflavanon (15), 3'-geranil-4',5,7-trihidroksiflavanon (16) dan isonimfaeol-B (17).

Senyawa 15 dan 17 dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang kuat. Senyawa flavanon memiliki pola oksigenasi pada cincin B yang unik yaitu ada monohidroksi pada posisi 4'; dioksidogenasi 2',4'; 3',4' atau trioksidogenasi 2',4',6'.

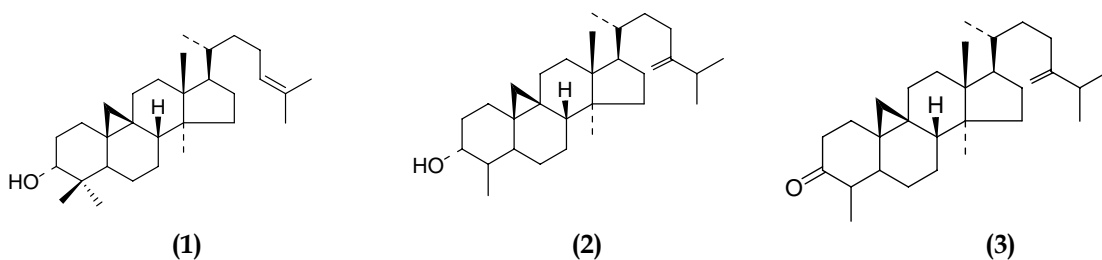
Flavan-3-ol

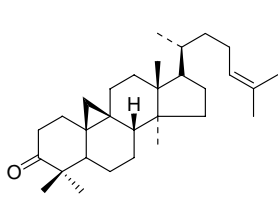
Senyawa dengan kerangka flavan-3-ol yang ditemukan tak ada yang terprenilasi. Tiga senyawa flavan-3-ol tersebut yaitu afzelecin (18) dan katecin (19) dari kulit akar *A. reticulatus* (Udjiana 1997). Senyawa 19 sebelumnya juga pernah diisolasi dari *A. integrata* oleh Yamazaki *et al.* (1987). Afzelecin ramnoside (20) diisolasi dari kulit batang *A. reticulatus* oleh Murniana (1995). Meninjau struktur (18, 19, 20) tampak perbedaan yang nyata pada pola oksigenasi struktur tersebut dibandingkan dengan senyawa flavon sederhana. Pada flavan-3-ol oksidasi pada cincin B adalah monohidroksi atau 3',4'' dihidroksi.

Flavon sederhana

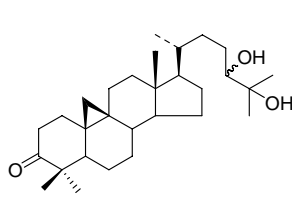
Senyawa flavon sederhana yang tak terprenilasi tidak banyak, salah satunya yaitu artokarpetin (21) dan norartokarpetin (22) yang diisolasi dari kayu akar *A. heterophyllum* oleh Lin *et al.* (1995). Senyawa 21 juga berhasil diperoleh dari *A. hirsutus* (Venkataraman 1972), *A. Integrifolia* (Dave *et al.* 1962), sedangkan senyawa 22 juga berhasil diisolasi dari kulit batang *A. scortechinii* oleh Ferlinahayati (1999) sedangkan. Senyawa tersebut diduga menjadi prekursor untuk biosintesis flavon terprenilasi.

Senyawa flavon sederhana yang ditemukan memiliki ciri pola oksigenasi cincin B pada posisi 2',4' dihidroksi. Fakta ini menarik karena flavon terprenilasi yang ditemukan ada yang memiliki pola mono oksigenasi pada C4' dan trioksidogenasi pada C2', C4' dan C6'.

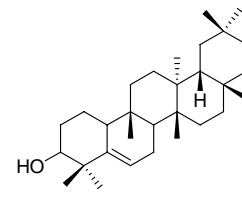




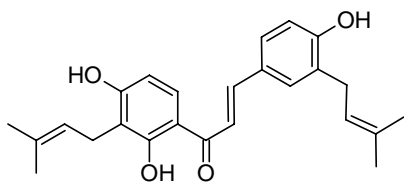
(4)



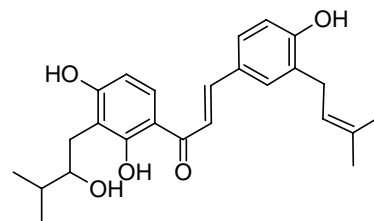
(5)



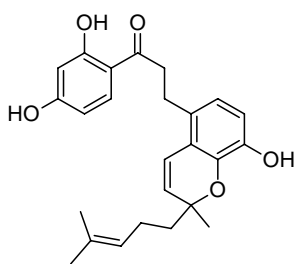
(6)



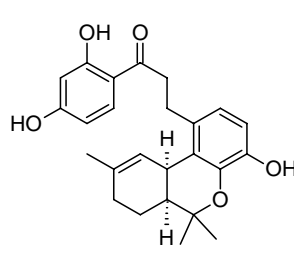
(7)



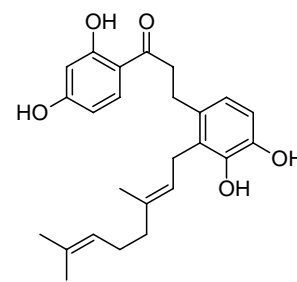
(8)



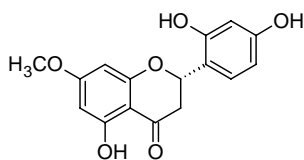
(9)



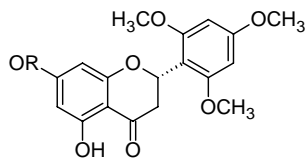
(10)



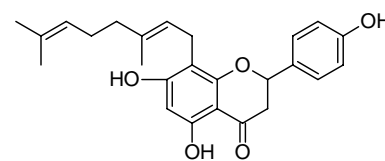
(11)



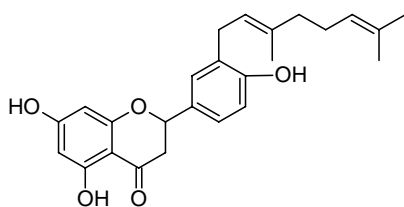
(12)



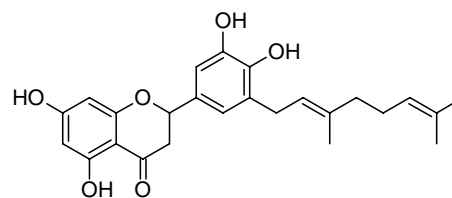
(13) R=H
(14) R=CH₃



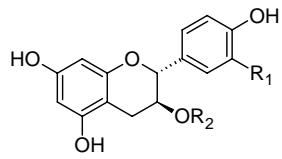
(15)



(16)



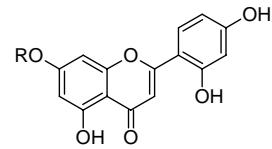
(17)



(18) $R_1=H$; $R_2=H$

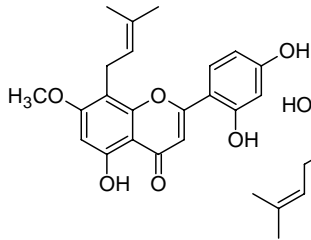
(19) $R_1=H$; $R_2=ramnosid$

(20) $R_1=OH$; $R_2=H$

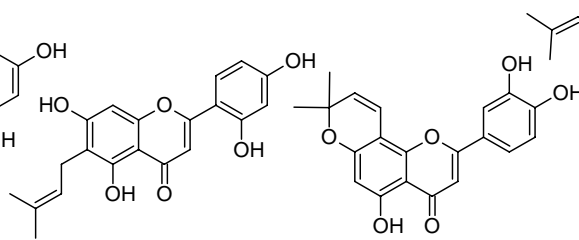


(21) $R=CH_3$

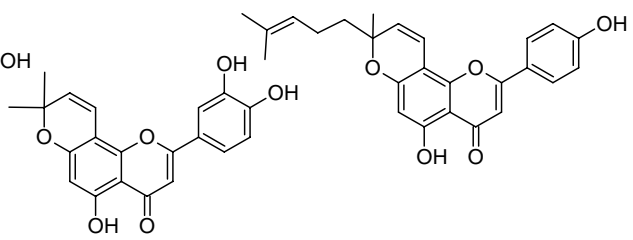
(22) $R=H$



(23)

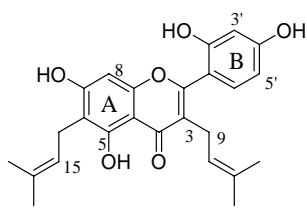


(24)

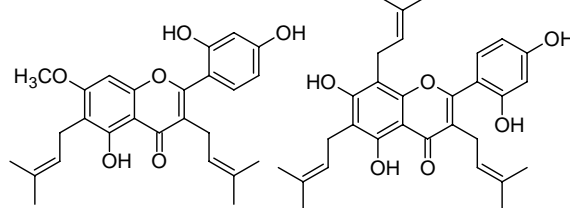


(25)

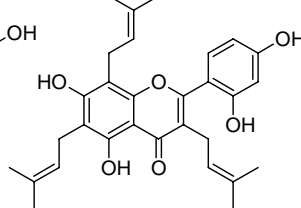
(26)



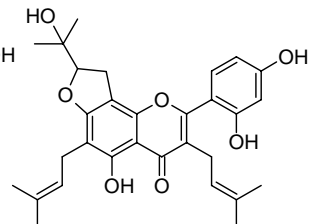
(27)



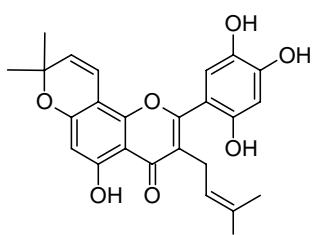
(28)



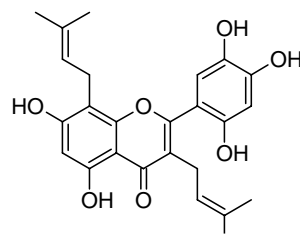
(29)



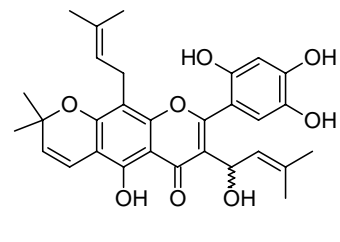
(30)



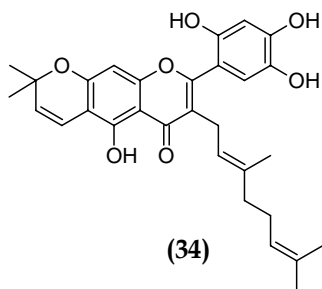
(31)



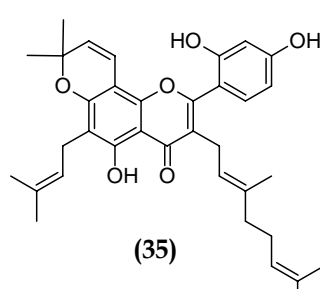
(32)



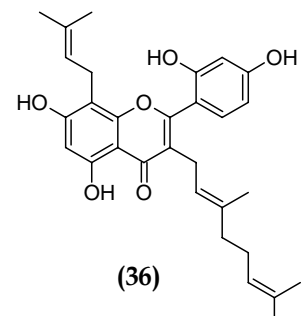
(33)



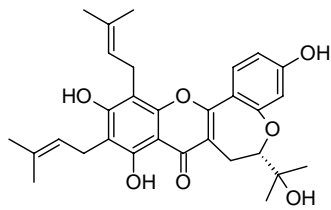
(34)



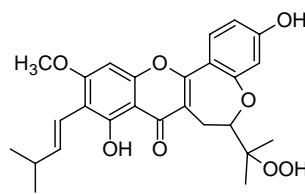
(35)



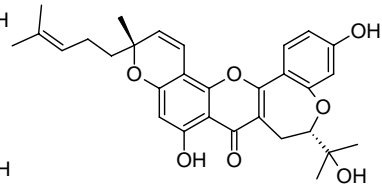
(36)



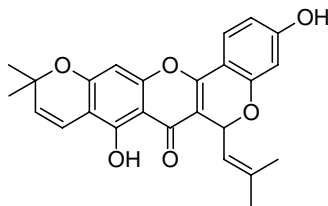
(37)



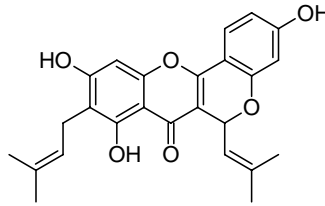
(38)



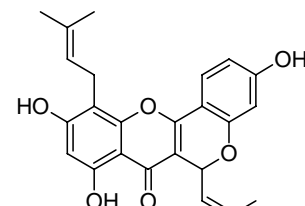
(39)



(40)



(41)



(42)

Prenilflavon

Senyawa flavon terprenilasi baik oleh gugus isoprenil atau geranil yang telah diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* cukup banyak. Prenilasi terutama pada cincin A (C6 dan C8) dan posisi C3. Senyawa flavon terprenilasi ini merupakan senyawa antara untuk biosintesis lebih lanjut. Senyawa prenil flavon ditemukan pada bagian kulit atau kayu baik batang maupun akar. Senyawa flavon terprenilasi hanya pada C6 atau C8 yang telah diisolasi antara lain sikloartokarpin A (**23**) oleh Lin *et al.* (1995) dari kayu akar *A. heterophyllum*. Kijjoa *et al.* (1996) mengisolasi artokarpesin (**24**) dari kayu batang *A. elasticus*. Wang *et al.* (2004) mengisolasi artocamin C (**25**) dari akar *A. chama*, senyawa ini dilaporkan bersifat aktif sebagai antitumor. Sikloaltilisin (**26**) yang diisolasi dari *bud covers A. altilis* oleh Patil *et al.* (2002) dilaporkan bersifat sebagai *inhibitor cathepsin*.

Senyawa flavon terprenilasi pada C6 atau C8 yang ditemukan memiliki pola monooksigenasi pada C4' atau dioksigenasi pada C3', C4' atau C2', C4'. Pembentukan cincin kromen merupakan hal yang biasa terjadi pada senyawa golongan ini.

Senyawa prenilflavon yang lain adalah golongan 3-prenil flavon. Prenilasi pada C3 inilah yang memberikan banyak modifikasi struktur senyawa flavon yang ditemukan pada genus *Artocarpus*. Keragaman struktur senyawa hasil modifikasi juga tergantung pola oksigenasi pada

cincin B. Senyawa flavon dengan pola oksigenasi 2',4' dan 5' menghasilkan modifikasi struktur yang lebih banyak. Senyawa 3-prenil flavon dengan mono atau dihidroksi pada cincin B yang telah diisolasi tersebut antara lain yaitu cudraflavon C (**27**) berhasil diisolasi dari *A. scortechinii* oleh Hakim (2008). Senyawa **27** sebelumnya juga berhasil diisolasi dari *A. communis* oleh Han *et al.* (2006). Artokarpin (**28**) dari kayu akar *A. heterophyllum* oleh Lin *et al.* (1995). Kijjoa *et al.* (1996) dari kayu batang *A. elasticus* berhasil mengisolasi artelastisin (**29**) dan artelastofuran (**30**). Senyawa **30** juga berhasil diisolasi dari *A. scortechinii* oleh Hakim (2009).

Senyawa 3-prenil flavon yang lain adalah dengan pola oksigenasi pada C2',C4' dan C5'. Senyawa kelompok ini yang memiliki tingkat oksidasi tertinggi. Banyak senyawa yang telah dilaporkan keberadaannya terutama dalam subgenus *Artocarpus*. Beberapa diantaranya yang telah berhasil diisolasi antara lain artonin E (**31**) dari kulit batang *A. scortechinii* oleh Ferlinahayati (1999), artonin E (**31**) juga diisolasi dari kulit akar *A. nobilis* (Jayasinghe *et al.* 2008), *A. lanceifolius* (Cao, *et al.* 2003), *A. kemando* (Seo *et al.*), dan *A. communis* (Aida *et al.* 1997). Artonin V (**32**) diisolasi dari kulit akar *A. altilis* oleh Hano *et al.* (1994). Ko (2008) mengisolasi artelastoheterol (**33**) dari kulit akar *A. elasticus*.

Gugus geranil yang terikat pada C3 juga ditemukan pada senyawa flavon yang diisolasi dari genus *Artocarpus*. Seperti 3-prenil flavon yang lain pola oksigenasi pada cincin B senyawa

ini juga ada yang dioksidasi atau trioksidasi. Beberapa senyawa yang ditemukan antara lain artoindonesianin L (34) kulit akar *A. rotunda* (Suhartati *et al.* 2001). Senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik. Chan (2003) dari kulit akar *A. communis* mengisolasi arto-communol CB (35) dan artocommunol CD (36).

Oksepinoflavon

Senyawa dengan kerangka oksepinoflavon berasal dari 3-prenilflavon, dimana gugus prenil mengalami siklisasi oksidatif dengan gugus hidroksi pada C2' membentuk cincin segi tujuh. Senyawa yang pernah ditemukan tidak banyak. Senyawa oksepinoflavon yang ditemukan kebanyakan memiliki pola 2', 4' dioksidasi pada cincin B. Senyawa dengan struktur oksepinoflavon antara lain artelastinin (37) yang diisolasi dari kayu batang *A. elasticus* (Kijjoa *et al.* 1998). Artoindonesianin B (38) yang diisolasi dari kulit akar *A. champeden* oleh Hakim *et al.* (1999) memiliki sifat sitotoksik. Chan *et al.* (2003) dari kulit akar *A. communis* mengisolasi arto-communol CC (39).

Piranoflavon

Kerangka piranoflavon berbeda dari oksepinoflavon dari segi cincin yang terbentuk dari siklisasi gugus prenil pada C3 dengan hidroksi pada C2'. Piranoflavon membentuk cincin segi enam. Beberapa senyawa piranoflavon dengan dioksidasi pada cincin B yang telah diisolasi dari kayu batang *A. altilis* antara lain isosiklomorusin (40), isosiklomullberin (41), siklomullberin (42) oleh Chen *et al.* (1993).

Dihidrobentosanton

Pada dihidrobentosanton C6' pada cincin B terikat langsung dengan karbon dari gugus prenil membentuk cincin segi enam. Cukup menarik bahwa dihidrobentosanton hanya terbentuk dari flavon dengan cincin B yang teroksidasi dengan pola 2',4', dan 5'. Hal ini disebabkan karena dua gugus hidroksi pada C2' dan C5' mengaktifkan C6' yang terletak pada posisi orto dan para dari gugus hidroksi. Senyawa golongan dihidrosanton yang telah diisolasi tersebut antara lain artobilosanton (43) yang diisolasi dari kulit batang *A. scortechinii* oleh Ferlinahayati (1999). Senyawa 43 juga berhasil diisolasi dari *A. nobilis* (Sultanbawa *et al.* 1989, Jayasinghe *et al.* 2008). Syah *et al.* (2002) berhasil mengisolasi artoindonesianin S (44) dan artoindonesianin T (45) dari kayu batang *A. champeden*.

Furanodihidrobentosanton

Senyawa furanodihidrobentosanton berasal dari dihidrobentosanton yang mengalami siklisasi lebih lanjut pada ujung gugus prenil dengan hidroksi pada C5' membentuk cincin furan. Beberapa senyawa yang dilaporkan antara lain artonin M (46) yang bersifat sitotoksik diisolasi dari *A. rotunda* oleh Suhartati *et al.* (2001). Sikloartobilosanton (47) berhasil diisolasi dari *A. scortechinii* (Ferlinahayati 1999), *A. nobilis* (Jayasinghe *et al.* 2008), *A. heterophylla* (Uno, 1991). Hakim *et al.* (1999) mengisolasi artoindonesianin A (48) dari kulit akar *A. champeden*, senyawa ini memiliki sifat sitotoksik terhadap sel murine leukemia P-388.

Piranodihidrobentosanton

Piranodihidrobentosanton diduga berasal dari dihidrobentosanton yang mengalami siklisasi membentuk cincin piran. Hanya satu senyawa yang dilaporkan pernah ditemukan dari *A. lanceifolius* yaitu artoindonesianin Z-2 (49) oleh Hakim *et al.* (2006).

Kuinonosanton

Kuinonosanton berasal dari dihidrobentosanton yang mengalami penataan ulang pada dua gugus hidroksi pada C2' dan C5' membentuk cincin kuinon. Senyawa golongan ini yaitu artomunosantentrion (50) dari kulit akar *A. communis* oleh Shieh *et al.* (1992). Artonin O (51) dari kulit akar *A. rotunda* yang diisolasi oleh Suhartati *et al.* (2001) bersifat sitotoksik, sangat menarik senyawa ini mengalami prenilasi pada cincin B.

Siklopentenosanton

Senyawa dengan kerangka siklopentenosanton merupakan turunan santon yang mengalami penataan ulang sehingga cincin B berubah menjadi segi lima. Senyawa yang dilaporkan adalah artoindonesianin C (52) yang diisolasi dari kulit batang *A. scortechinii* (Armin 1999) dan kulit akar *A. teysmanii* (Makmur 2000). Senyawa ini dilaporkan memiliki aktivitas sebagai anti mikobakteri.

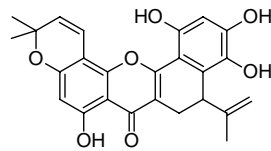
Santonolid

Senyawa santonolid yang diisolasi yaitu artonol B (53) dari kulit batang *A. scortechinii* (Armin 1999) dan dari kulit akar *A. rigidus* (Namdaung *et al.* 2006). Senyawa ini dilaporkan memiliki sifat sitotoksik.

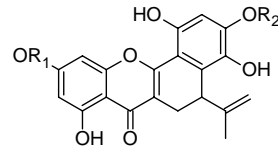
Dihidosanton

Dihidosanton berasal dari santonolid yang mengalami pemutusan ikatan sehingga membentuk senyawa dengan struktur yang lebih

stabil. Sejauh ini baru satu senyawa yang pernah dilaporkan yaitu artonol A (**54**) yang diisolasi dari kulit batang *A. scortechinii* oleh Armin (1999).

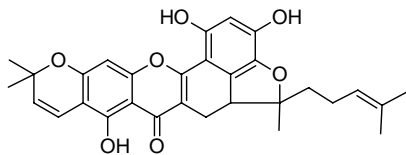


(43)

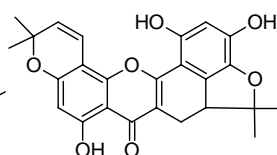


(44) $R_1=R_2=CH_3$

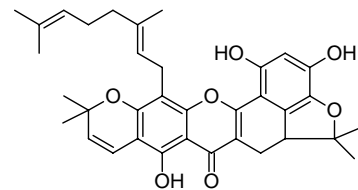
(45) $R_1=H, R_2=CH_3$



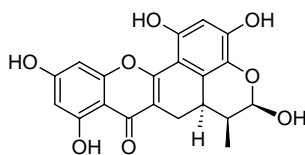
(46)



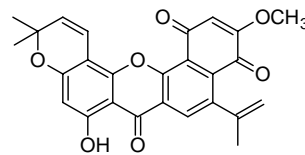
(47)



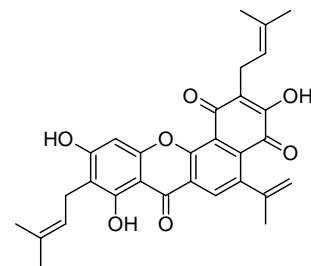
(48)



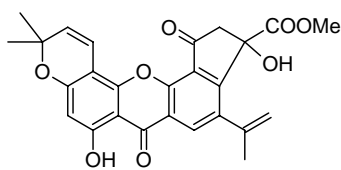
(49)



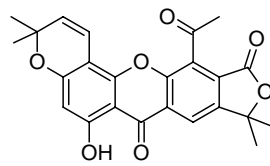
(50)



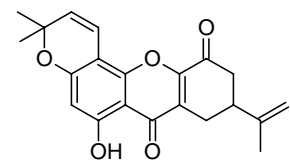
(51)



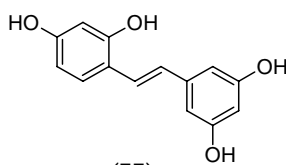
(52)



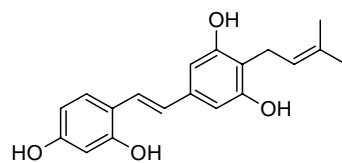
(53)



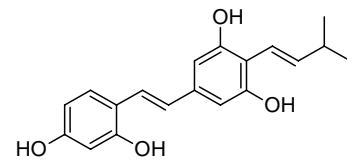
(54)



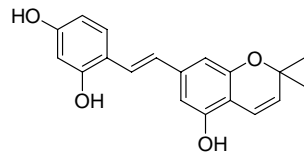
(55)



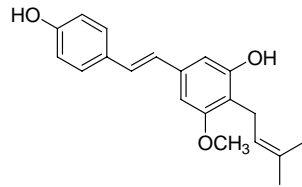
(56)



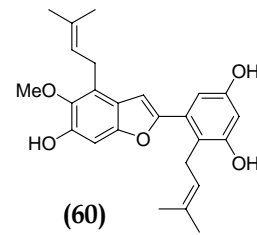
(57)



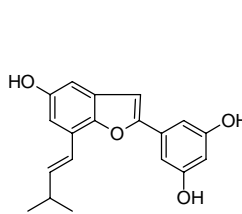
(58)



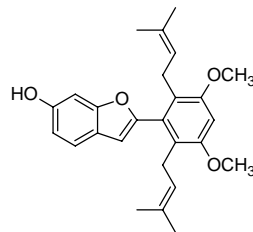
(59)



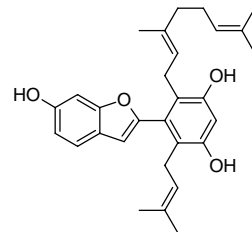
(60)



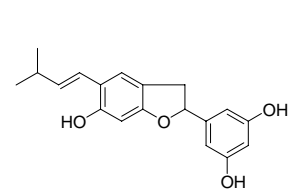
(61)



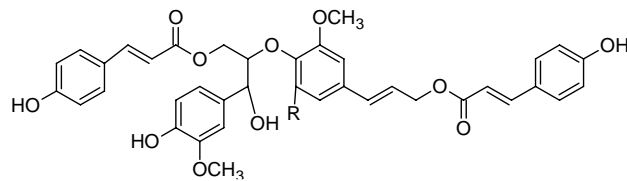
(62)



(63)

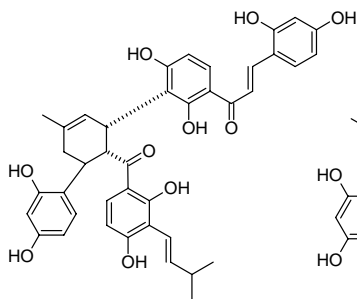


(64)

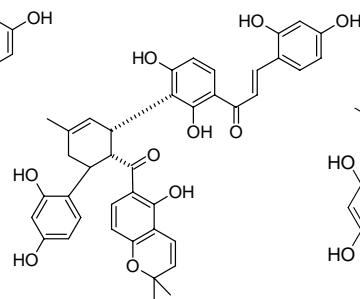


(62) R=OMe

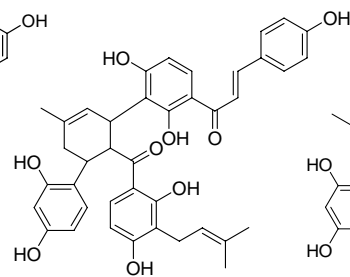
(66) R=H



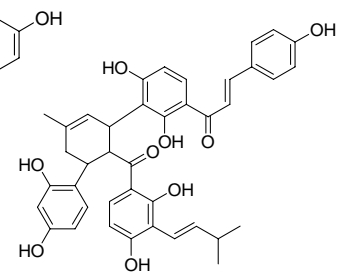
(67)



(68)



(69)



(70)

STILBEN

Seperti pada flavonoid, stilben terprenilasi juga ditemukan, preniliasi ditemukan pada kedua cincin seperti pola pada calkon. Beberapa senyawa stilben yang pernah diisolasi antara lain oksiresveratrol (55) dari kulit batang *A. nitida* (Yuliani 1997) dan dari kulit batang *A. reticulatus* (Murniana 1995). Boonlaksiri *et al.* (2000) mengisolasi senyawa stilben yang bersifat anti malaria dari aerial part *A. integer* yaitu 3,4-trans-4-isopentenil-3,5,2',4'-tetrahidroksi stilben (56), 3,5-trans-4-(3-metil-E-but-1-enil)-3,5,2',4'-tetrahidroksistilben (57) dan 4-metoksi-2,2-

dimetil-6-(2(2,4-dihidroksi)fenil-trans-etenil)kromen atau dikenal sebagai artokarben (58) (Boonlaksiri, 2000) yang juga telah berhasil diisolasi dari *A. incisus* (Shimizu, 1997). Artoindonesianin N (59), suatu turunan stilben pertama kali dilaporkan mengandung gugus metoksi, berhasil diisolasi dari kulit kayu *A. gomezianus* (Hakim, 2002).

ARILBENZOFURAN

Seperti halnya stilben, senyawa arilbenzofuran yang ditemukan juga terprenilasi pada

kedua cincin. Senyawa-senyawa tersebut antara lain artohetetophyllin A (60) berhasil diisolasi dari *A.heterophyllum* oleh Zong *et.al* (2009), 3-(γ,γ -dimetilpropenil) morasin M (61) kulit kayu dan ranting *A. dadah* (Su *et al.* 2002). Puntumchai *et al.* (2004) berhasil mengisolasi dua senyawa antimikobakteri dari akar *A. lakoocha* yang dinamai lakoochin A (62) lakoochin B (63). Dari kulit kayu *A. tonkinensis* ditemukan artotonkin (64) (Lien *et.al* 1998)

NEOLIGNAN

Senyawa turunan neolignan juga dilaporkan oleh Su *et al.* (2002) yaitu dadahol A (65) dan dadahol B (66) yang diisolasi dari ranting *A. dadah*. Kelompok senyawa ini belum pernah dilaporkan diisolasi dari spesies *Artocarpus* yang lain. Penemuan senyawa neolignan yang merupakan gabungan dari dua senyawa arilpropanoid sangat menarik.

SENYAWA ADDUCT DIELS-ALDER

Hano *et al.* (1990) dari kulit akar *A. heterophyllum* mengisolasi dua senyawa *adduct* Diels-Alder yaitu artonin C (67) dan D (68). Artonin X (69) dan kuwanon R (70) berhasil diisolasi dari kulit batang *A. heterophyllum* oleh Kazuki *et al.* (1995). Dari kerangkanya terlihat senyawa ini berasal dari dua calkon yang mengalami reaksi *adduct* Diels-Alder. Menarik bahwa dua unit calkon yang membentuk kedua senyawa tersebut berasal dari senyawa yang sama.

BIOGENESIS FLAVONOID DAN TURUNANNYA PADA ARTOCARPUS

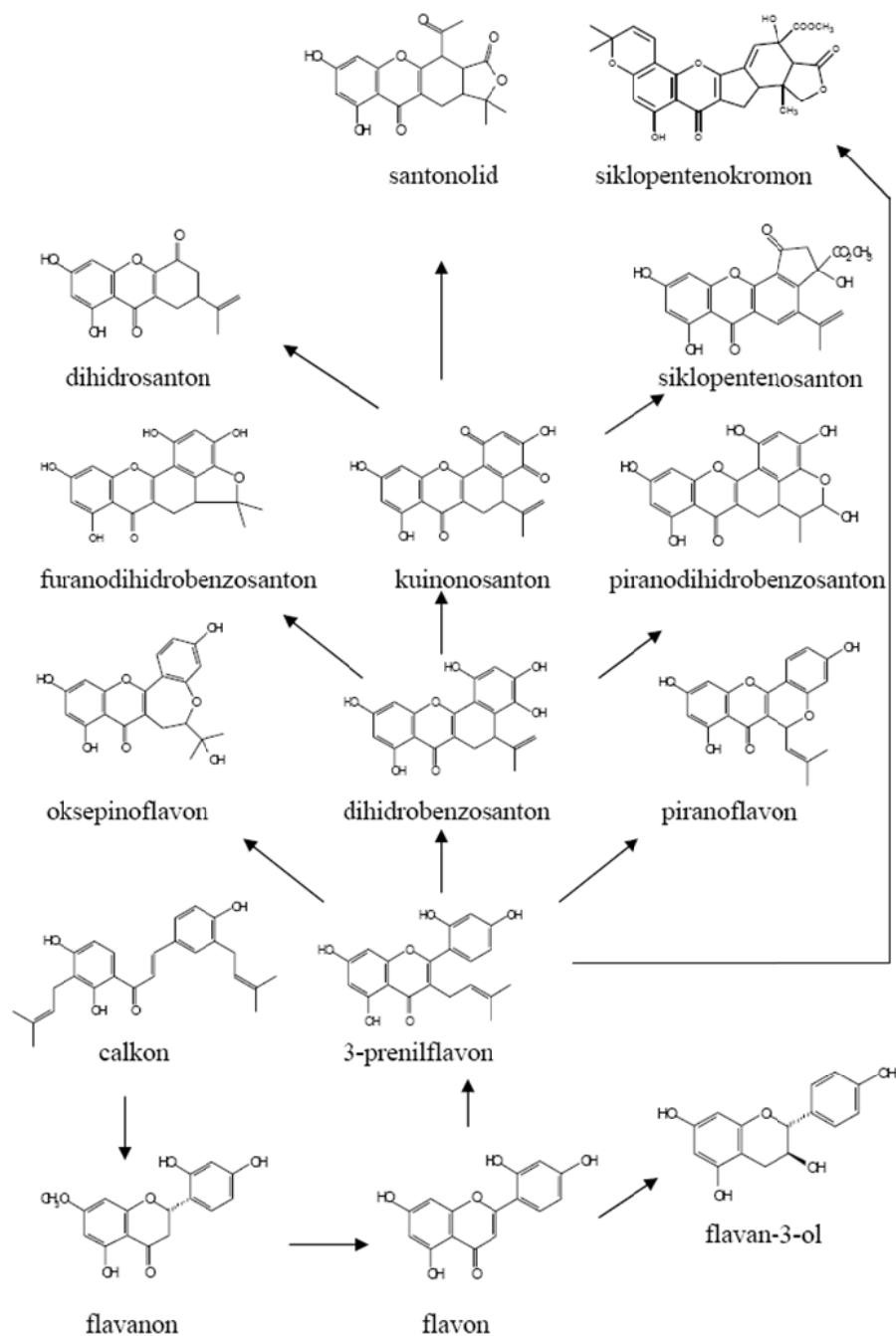
Senyawa flavonoid yang telah diisolasi dari genus *Artocarpus* terdiri dari calkon, flavanon, flavan-3-ol dan flavon. Senyawa flavon tersebut terutama flavon terprenilasi. Flavon terprenilasi dengan pola oksigenasi cincin B pada C2', C4' dan C5' dapat menghasilkan turunan flavon yang lebih kompleks terutama senyawa santon. Informasi ekperimental tentang biosintesis senyawa kelompok santon tersebut dari *Artocarpus* belum ada, namun keberadaannya dalam metabolit sekunder turunan flavon ditemukan bersama-sama dalam genus *Artocarpus*. Hal tersebut menguatkan dugaan mengenai jalur bio-

genesis, yang lazimnya diawali dari 3-prenilflavon dan menghasilkan dihidrobenzosanton sebagai prekursor intermediet.

Beberapa hipotesis tentang biogenesis dari flavonoid *Artocarpus* ini telah dilaporkan diliteratur, mulai dari turunan flavanon seperti artokarpanon yang memiliki pola 2',4'-dioksidasi pada cincin B dilanjutkan rangkaian pembentukan kerangka turunan flavon terkait seperti norartokarpetin, dilanjutkan reaksi prenilasi dan hidroksilasi. Senyawa 3-prenilflavon ini merupakan prekursor utama untuk semua jenis turunan flavonoid dalam *Artocarpus*. Melalui siklisasi isoprenil pada C3 dengan oksigen pada C2' membentuk piranoflavon atau oksepinoflavon. Gugus isoprenil pada C-3 dari senyawa dengan 2',4',5' trioksidasi dapat berikatan dengan C6' membentuk dihidrobenzosanton, siklisasi selanjutnya dari isopropil dengan oksigen pada C-5' membentuk kerangka furanodihidrobenzosanton atau piranodihidrobenzosanton. Senyawa santon turunan flavon dihasilkan dari beberapa tahap reaksi degradasi atau penataan ulang cincin B kerangka flavon semula, seperti ditemui pada dihidrosanton, santonolid dan siklopentenosanton. Kerangka siklopentenokromen masih belum diketahui berasal dari jalur mana karena belum ditemukan senyawa antara yang sesuai. Gambaran umum biogenesis senyawa flavonoid dan turunannya yang ditemukan dalam genus *Artocarpus* terlihat pada Gambar 1.

KESIMPULAN

Metabolit sekunder yang telah berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* terdiri dari senyawa terpenoid, flavonoid, stilbenoid, arilbenzofuran, neolignan, and *adduct* Diels-Alder. Senyawa flavonoid merupakan golongan senyawa paling banyak ditemukan dari tumbuhan *Artocarpus*. Flavonoid yang berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* terdiri dari kerangka yang beragam seperti turunan calkon, flavanon, flavan-3-ol, flavon sederhana, preniflavon, oksepinoflavon, piranoflavon, dihidrobenzosanton, furanodihidrobenzosanton, piranodihidrobenzosanton, kuinonosanton, siklopentenosanton, santonolid, dan dihidrosanton. Senyawa terpenoid yang berhasil diisolasi dari tumbuhan *Artocarpus* memiliki kerangka sikloartan. Senyawa stilben dari genus *Artocarpus* yang paling sederhana adalah senyawa resveratrol diisolasi dari *A. caplasha*.



Gambar 1. Biogenesis di antara beberapa senyawa turunan flavonoid dari *Artocarpus*

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad SA Hakim EH, Juliawaty LD, Makmur L, Suyatno, Aimi N, Ghisalberti EL. 1996. A new prenylated flavone from *Artocarpus champeden*. *J Nat Prod* 59: 878-879.
- Aida M, Yamaguchi N, Hano Y, Nomura T. 1997. Constituents of the Moraceae plants. 30. Artonols A, B, C, D, and E, five new isoprenylated phenols from the bark of *Artocarpus communis* forst. *Heterocycles* 45(1): 163-175.
- Altman LJ, Zito SW. 1976. Sterols and triterpenes from the fruit of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry* 15: 829-830.
- Armin AN. 1999. 5'Hidroksikudraflavon dan beberapa senyawa turunan santon dari tumbuhan *Artocarpus scortechinii* King [Tesis]. Institut Teknologi Bandung, Bandung
- Barik BR, Bhaumik T, Kundu AK, Kundu AB. 1997. Triterpenoids of *Artocarpus heterophyllus*, *J. Indian Chemical Soc.* 74: 163-164
- Boonlaksiri C, Oonanant W, Kongsaree P, Kittakoop P, Tanticharoen M, Thebtaranonth Y. 2000. An antimalarial stilbene from *Artocarpus integer*. *Phytochem* 54 415-417.

- Cao S, Butler MS, Buss AD. 2003. Flavonoids from *Artocarpus lanceifolius*. Natural Product Research 17(2): 79-81.
- Chan SC, Ko HH, Lin CN. 2003. New prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. J Nat Prod 66: 427-430.
- Chen CC, Huang YL, Ou JC, Lin CF, Pan TM. 1993. Three new prenylflavones from *Artocarpus altilis*. J Nat Prod 56: 1594-1597.
- Dave KG, Telang SA, Venkataraman K. 1962. Flavonoid pigments of the heartwood of *Artocarpus integrifolia*. Tetrahedron Letters 9:14.
- Dayal R, Seshadri TR. 1976. Colourless compounds of the roots of *Artocarpus heterophyllum*. Isolation of new compound artoflavone., Indian J, Chem, 12: 895-898
- Djakaria YK. 1999. Artocarpanone, A Flavanone Derivative from Root Trunk of *Artocarpus champeden* Spreng [Disertasi]. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Ersam T. 2001. Senyawa kimia mikromolekul beberapa tumbuhan *Artocarpus* hutan tropika Sumatera Barat [Disertasi]. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Ferlinahayati 1999. Norartokarpetin dan flavonoid terisoprenilasi dari kulit batang *Artocarpus scortechinii* King [Tesis]. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Hakim, A.,** 2008. Kudraflavon C dari kayu batang *Artocarpus scortechinii* King. [Makalah]. Disampaikan pada Seminar Nasional PMIPA FKIP Universitas Mataram. Mataram,
- Hakim A.** 2009. A Prenylated Flavone From The Heartwood Of *Artocarpus scortechinii* King (*Moraceae*). Indo. J. Chem. 9 (1) : 146 - 150.
- Hakim EH, Aripin A, Fahriyati A, Kau MS, Achmad SA, Makmur L, Ghisalberti EL, Nomura T. 1999. Artoindonesianins A and B, two new prenylated flavones from the root of *Artocarpus champeden*. J Nat Prod 62: 613-615.
- Hakim EH, Aripin A, Achmad SA, Aimi N, Kitajima M, Makmur L, Mujahidin D, Syah YM, Takayama H. 2001, Artoindonesianin E, a new flavanone derivative from *Artocarpus champeden*, Proc ITB (Indonesia) 33: 69-73.
- Hakim EH, Asnizar, Yurnawilis, Aimi N, Kitajima M, Takayama H. 2002. Artoindonesianin P, a new prenylated flavone with cytotoxic activity from *Artocarpus lanceifolius*, Fitoterapia 73: 668-673
- Hakim EH, Achmad SA, Juliawaty LD, Makmur L, Syah YM, Aimi N, Kitajima M, Takayama H, Ghisalberti EL. 2006. Prenylated flavonoids and related compounds of the Indonesian *Artocarpus* (*Moraceae*). J NatMed 60: 161-184.
- Han AR, Kang YJ, Windono T, Lee SK, Seo EK. 2006. Prenylated Flavonoids from the Heartwood of *Artocarpus communis* with Inhibitory Activity on Lipopolysaccharide-Induced Nitric Oxide Production. Journal of Natural Products 69(4): 719-721.
- Hano Y, Aida M, Nomura T. 1990. Two new natural diels-alder type adducts from the root bark of *Artocarpus heterophyllum*. J Nat Prod 53: 391-395.
- Hano Y, Inami R, Nomura T. 1994. Constituents of *Moraceae* plants. 20. a novel flavone, artonin V, from the root bark of *Artocarpus altilis*. J Chem Res Syn 9: 348-349.
- Heyne K. 1987. Tumbuhan berguna Indonesia II. Penerbit Badan Litbang Kehutanan. Jakarta.
- Khan MR, Omoloso AD, Kihara M. 2003. Antibacterial activity of *Artocarpus heterophyllum*. Fitoterapia 74: 501-505.
- Ko HH, Lu YH, Yang SZ, Won SJ, Lin CN. 2005. Cytotoxic prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. J Nat Prod 68: 1692-1695.
- Kochummen KM. 1987. *Moracea* in tree flora of Malaya. Vol. 2. Forest Research Institute. Kepong, Malaysia.
- Jayasinghe L, Balasooriya BAIS, Padmini WC Hara N, Fujimoto Y. 2004. Geranyl chalcone derivatives with antifungal and radical scavenging. Phytochem 65: 1287-1290.
- Jayasinghe L, Rupasinghe GK, Hara N, Fujimoto Y. 2006. Geranylated phenolic constituents from the fruits of *Artocarpus nobilis*. Phytochem 67: 1353-1358.
- Jayasinghe ULB, Samarakoon TB, Kumarihamy BMM, Hara N, Fujimoto Y. 2008. Four new prenylated flavonoids and xanthenes from the root bark of *Artocarpus nobilis*. Fitoterapia 79: 37-41.
- Kazuki S, Aida M, Hano Y, Nomura T. 1995. A diels-alder type adduct from *Artocarpus heterophyllum*. Phytochemistry 40: 754-756
- Kijjoa A, Cidade HM, Pinto MMM, Gonzalez MJTG, Anantchoke C, Gedris TE, Herz W. 1996. Prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. Phytochem 43: 691-694.
- Kijjoa A, Cidade HM, Gonzalez MJTG, Afonso CM, Silva AMS, Herzt W. 1998. Further prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. Phytochem 47: 875-878.
- Lien TP, Ripperger H, Porzel A, Sung TV, Adam G. 1998. Constituents of *Artocarpus tonkinensis*. Pharmazie 53 : 353-355.
- Likhitwitayawuid K, Sritularak B. 2001. A new dimeric stilbene with tyrosinase inhibitory activity from *Artocarpus gomezianus*. Journal of Natural Product 64: 1457-1459.
- Lin CN, Lu CM, Huang PL. 1995. Flavonoids from *Artocarpus heterophyllum*. Phytochem 39: 1447-1451.
- Makmur L, Syamsurizal, Tukiran Achmad SA, Aimi N, Hakim EH, Kitajima M, Takayama H. 2000. Artoindonesianin C, a new xanthone derivative from *Artocarpus teysmanii*. J Nat Prod 63: 243-244.
- Murniana 1995. Beberapa senyawa metabolit sekunder dari kulit batang *Artocarpus reticulatus* [Tesis]. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Nomura T, Hano Y, Aida M. 1998. Isoprenoid substituted flavanoids from *Artocarpus* plants (*Moraceae*). Heterocycles. 47: 1179-1205.
- Patil AD, Freyer AJ, Killmer L, Offen P, Taylor PB, Votta BJ, Johnson RK. 2002. A new dimeric dihydrochalcone and a new prenylated flavone from the bud covers of *Artocarpus altilis*: potent inhibitors of cathepsin K. J Nat Prod 65: 624-627.
- Puntumchai A, Kittakoo P, Rajviroongit S, Vimuttipong S, Likhitwitayawuid K, Thebtranonth Y. 2004. Lakoochins A and B, new antimycobacterial stilbene derivatives from *Artocarpus lakoocha*. J Nat Prod 67: 485-486.
- Namdaung U, Aroonrerk N, Suksamrarn S, Danwisetkanjana K, Saenboonrueng J, Arjchomphu W, Suksamrarn A. 2006. Bioactive constituents of the root bark of *Artocarpus rigidus* subsp. *rigidus*. Chem Pharm Bull 54: 1433-1436.
- Seo EK, Lee D, Shin YG, Chai HB, Navarro HA, Kardono LBS, Rahman I, Cordell GA, Farnsworth NR, Pezzuto JM, Kinghorn AD, Wani MC, Wall ME. 2003. Bioactive prenylated flavonoids from the stem bark of *Artocarpus kemando*. Archives of Pharmacol Research 26(2): 124-127.
- Shieh WL, Lin CN. 1992. A quinonoid pyranobenzoxanthone and pyranodihydrobenzoxanthone from *Artocarpus communis*. Phytochem 31: 364-367.
- Shimizu K, Kondo R, Sakai K. 1997. A stilbene derivative from *Artocarpus incisus*, Phytochemistry 45: 1297-1298
- Su BN, Cuendet M, Hawthorne ME, Kardono LBS, Riswan S, Fong HHS, Mehta RG, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2002. Constituents of the bark and twigs of *Artocarpus dadah* with cyclooxygenase inhibitory activity. J Nat Prod 65: 163-169.
- Suhartati T, Achmad SA, Aimi N, Hakim EH, Kitajima M, Takayama H, Takeya K. 2001. Artoindonesianin L, a new

- prenylated flavone with cytotoxic activity from *Artocarpus rotunda*. *Fitoterapia* 72: 912-918.
- Sultanbawa MUS, Surendrakumar, Sivagnanasundram. 1989. Two pyranodihydrobenzoxanthones from *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry* 28(2): 599-605.
- Syah YM, Achmad SA, Ghisalberti EL, Hakim EH, Makmur L, Mujahidin D. 2002. Artoindonesianins Q-T, four isoprenylated flavones from *Artocarpus champeden* Spreng. (Moraceae). *Phytochem* 61: 949-953.
- Syah YM, Juliawaty LD, Achmad SA, Hakim EH, Ghisalberti EL. 2006. Cytotoxic prenylated flavones from *Artocarpus champeden*, *Journal Natural Medicine* 60: 308-312.
- Udjiana SS. 1997. Beberapa Senyawa Turunan flavan dan stilben dari Kulit Akar *Artocarpus reticulatus* [Tesis]. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Uno Y, Aida Y, Shiina M, Nomura T, Kagei K. 1991. Isolation of flavone derivatives from *Artocarpus heterophylla*. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 8: 197-200
- Venkataraman K. 1972. Wood phenolics in the chemotaxonomy of the Moraceae. *Phytochemistry* 11: 1571-1586
- Verheij EWM, Coronel RE (eds). *Plant Resources of South Asia No. 2 Edible Fruits and Nuts*. Prosea Foundation. Bogor.
- Wang Y, Xu K, Lin L, Pan Y, Zheng X. 2007. Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochem* 68: 1300-1306.
- Wang YH, Hou AJ, Chen L, Chen DF, Sun HD, Zhao QS, Bastow KF, Nakanishi Y, Wang XH, Lee KH. 2004. New isoprenylated flavones, artochamins A-E and cytotoxic principles from *Artocarpus chama*. *J Nat Prod* 67: 757-761.
- Weng JR, Chan SC, Lu YH, Lin HC, Ko HH, Lin CN. 2006. Antiplatelet prenylflavonoids from *Artocarpus communis*. *Phytochem* 67: 824-829.
- Widyawaruyanti A, Subehan, Kalauni SK, Awale S, Nindatu M, Zaini NC, Syafruddin D, Asih PBS, Tezuka Y, Kadota S. 2007. New prenylated flavones from *Artocarpus champeden*, and their antimalarial activity in vitro. *J Nat Med* 61: 410-413.
- Yamazaki M, Okuyama E, Matsudo T, Takamaru T, Kaneko T. 1987. Principles of Indonesian herbal drugs having an antiulcerogenic activity. I. Isolation and identification of (+/-)-catechin from *Artocarpus integrum*. *Yakugaku Zasshi* 107(11): 914-916
- Yuliani E. 1997. Senyawa Turunan Stilben dari Kayu *Artocarpus nitida* Trec [Tesis]. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Zong P, Zheng, Sibao C, Shiyun W, Xia CW, KaWC, Jia JW, Dajiang Y, Mingfu W. 2009. Chemical Components and Tyrosinase Inhibitors from the Twigs of *Artocarpus heterophyllus*. *J. Agric. Food Chem.* 57: 6649-6655.