

## ILMU KIMIA TUMBUHAN LAURACEAE INDONESIA: X. ALKALOID BENZILISOKUINOLIN DARI *LITSEA* *CASSIAEFOLIA*\*

Oleh Euis Holisotan Hakim, Sjamsul Arifin Achmad, Buchari, dan Sidharta Pramutadi\*\*

### SARI

Penyelidikan kimia telah dilakukan untuk pertama kalinya terhadap tumbuhan *Litsea cassiaefolia*. Pada penyelidikan ini, melalui kombinasi kromatografi partisi dan cara pemisahan yang lazim, tiga alkaloid telah ditemukan, yakni disentrin (I), dehidrodisentrin (II), dan disentrinon (III), masing-masing termasuk alkaloid benzilisokuinolin jenis aporfin, dehidroaporfin, dan oksoaporfin. Karakterisasi ketiga alkaloid tersebut dilakukan berdasarkan data spektroskopi UV, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, dan massa. Di antara ketiga senyawa tersebut, disentrin (I) merupakan alkaloid utama yang ditemukan dengan kadar yang cukup tinggi; oleh karena itu, sifat biologi senyawa ini diselidiki lebih lanjut. Ditemukannya ketiga alkaloid dalam tumbuhan ini sangat berguna sebagai dasar kajian kemotaksonomi.

### ABSTRACTS

The first chemical study on *Litsea cassiaefolia* had been carried out in our laboratory. In this investigation, by combination of partition chromatography and common separation methods, three alkaloids had been isolated, namely dicentrine (I), dehydrodicentrine (II), and dicentrinone (III), which belong to benzyloisoquinoline alkaloids of the types aporphine, dehydroaporphine, and oxoaporphine, respectively. The characterization of the alkaloids had been based upon the UV, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, and mass spectroscopic evidence. Among these compounds, dicentrine (I) is the major alkaloid which may be isolated in relatively higher yield, thus, the

---

\* Untuk Bagian VII s/d IX seri 'Ilmu Kimia Tumbuhan Lauraceae Indonesia', lihat Achmad S.A (1992a, 1992b) dan Hakim, E.H. (1993)

\*\* Jurusan kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, ITB

biological property of this compound is being further investigated. Finding the alkaloids in this plant is beneficial as a basis for chemotaxonomy.

## 1 PENDAHULUAN

Sejumlah penelitian terdahulu mengenai kandungan alkaloid tumbuhan Lauraceae menunjukkan bahwa famili tumbuhan ini banyak mengandung alkaloid benzilisokuinolin (Bick 1978). Untuk melanjutkan penelitian kami mengenai ilmu kimia tumbuhan Lauraceae Indonesia yang belum pernah diselidiki (Achmad 1990a, 1990b, 1991a, 1991b, 1992a, 1992b; Hakim 1991; 1993), penyelidikan terhadap *Litsea cassiaefolia* telah dilakukan. Tumbuhan ini, yang merupakan pohon rendah dan tersebar di seluruh daerah pegunungan di Pulau Jawa, dikenal dengan nama daerah 'Huru Koneng', 'Huru Baru', atau 'Huru Merang', dan digunakan sebagai obat penyakit kulit, sedangkan kayunya digunakan untuk membuat balok (Heyne 1987).

Sebelumnya telah kami laporkan pula bahwa ekstrak n-heksan kulit akar *Litsea cassiaefolia* menghasilkan dua senyawa seskuiterpen baru, masing-masing dinamai isokurkumol dan litseakasifolid (Hakim 1993).

Penyelidikan selanjutnya terhadap ekstrak metanol kulit akar tumbuhan ini telah menghasilkan pula tiga senyawa alkaloid benzilisokuinolin. Ketiga alkaloid ini telah diidentifikasi sebagai disentrin (I), dehidrodisentrin (II), dan disentrinon (III). Penemuan ketiga senyawa tersebut merupakan pokok bahasan tulisan ini.

## 2 PERCOBAAN

### Umum

Titik leleh ditentukan dengan alat Fisher Johns, sedangkan putaran optik diukur dengan alat polarimeter Perkin Elmer. Spektrum ultraviolet diukur dengan spektrofotometer Shimadzu UV-210A dan spektrum massa resolusi rendah diperoleh dengan spektrometer Hewlett Packard 5896. Spektrum <sup>1</sup>H-NMR dan <sup>13</sup>C-NMR diukur dengan spektrometer Bruker AM 300 yang bekerja masing-masing pada 300,13 MHz dan 75,48 MHz. Kolom kromatografi menggunakan silikan gel Merck G 60, 230-400 mesh, sedangkan kromatografi lapis tipis dilakukan pada silika gel Merck GF 254.

### Pengumpulan bahan tumbuhan

Bahan tumbuhan *Litsea cassiaefolia* Bl. (Lauraceae) dikumpulkan dari Kebun Raya Cibodas, Jawa Barat. Spesies ini diidentifikasi oleh Herbarium Bogoriensis, Pusat Penelitian dan Pengembangan Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, Bogor.

### Isolasi disentrin (I)

Bahan tumbuhan yang terdiri dari kulit akar *L. cassiaefolia* disikat hingga bersih, dirajang menjadi potongan kecil-kecil berupa serbuk kasar, dan dikeringkan di udara terbuka hingga beratnya tidak berubah. Uji kualitatif Dragendorff dan uji Mayer menunjukkan bahwa kulit akar tumbuhan ini mengandung alkaloid dengan kadar tinggi. Kulit akar *L. cassiaefolia* yang telah dihaluskan (458 g) diperkolasi pada suhu kamar berturut-turut dengan n-heksan dan metanol. Ekstrak metanol diuapkan dengan rotavapor dan residu kental yang dihasilkan (84,6 g; 18,5%) diperlakukan dengan cara asam-basa yang lazim dilakukan untuk pemisahan alkaloid. Residu alkaloid total yang diperoleh (13,3 g; 2,9%), berupa padatan berwarna kekuning-kuningan, dicuci dengan larutan natrium hidroksida 10%, dan padatan alkaloid yang tidak larut direkristalisasi dari metanol, menghasilkan disentrin (I) berupa kristal kuning berbentuk jarum (1,52 g), t.l. 169-170° C,  $[\alpha]_D + 64,4^\circ$  (c, 1; etanol); (Guinaudeau 1975: t.l. 162-163° C,  $[\alpha]_D + 57^\circ$  (c, 1; etanol). Spektrum ultraviolet dalam metanol menunjukkan  $\lambda_{maks}$ : 220, 281, dan 303 nm (log e 4,5; 4,2; dan 4,2) [Guinaudeau 1975; 221, 232 (bahu), 271 (bahu), 282, 305, dan 314 (bahu) nm; log e 4,51; 4,44; 4,06; 4,18; 4,20; dan 4,18]. Spektrum massa, m/z (%): ( $M^+$ , 67,2), 338 (100), 296 (40,9), 265 (52,1), 238 (18,2). Spektrum  $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 148,8 (s, C-9), 147,9 (s, C-10), 146,8 (s, C-2), 141,9 (s, C-1), 128,0 (s, C-7a), 126,2 (s, C-3a), 125,6 (s, C-1b), 123,5 (s, C-11a), 116,7 (s, C-1a), 111,5 (d, C-11), 110,8 (d, C-8), 106,7 (d, C-3), 100,6 (t,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 62,2 (d, C-6), 56,1 dan 55,9 (masing-masing q, C-9:  $\text{OCH}_3$  dan C-10:  $\text{OCH}_3$ ), 53,33 (t, C-5), 43,12 (q,  $\text{N-CH}_3$ ), 33,86 (t, C-7), 28,59 (t, C-4) ppm. (Guinaudeau 1979: 148,2; 147,6; 146,6; 141,7; 128,3; 126,6; 126,4; 123,4; 116,6; 111,2; 110,5; 106,1; 62,4; 56,1; 55,9; 53,6; 44,0; 34,3; dan 29,2 ppm). Spektrum  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,50 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3,09 (m, 4H, C-4 dan C-7), 3,89 (s, 6H, C-9:  $\text{OCH}_3$  dan C-10:  $\text{OCH}_3$ ), 5,95 dan 6,06 (masing-masing d, 1H,  $J=1,4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6,49 (s, 1H, C-3), 6,76 (s, 1H, C-8), dan 7,65 (s, 1H, C-11) ppm. [Guinaudeau 1975: 2,54 (s), 3,92 (s), 5,91 dan 6,06 (masing-masing d,  $J=1,5$  Hz), 6,51 (s), 6,77 (s), 7,67 (s) ppm].

### Isolasi dehidrodisentrin (II)

Sisa alkaloid yang telah dicuci dengan larutan natrium hidroksida (0,5 g) dan dipisahkan dari zat padat disentrin (I), pada fraksinasi dengan kromatografi vakum menggunakan campuran pelarut diklorometan dan metanol yang kepolarannya dinaikkan secara bertahap, menghasilkan dehidrodisentrin (II) berupa kristal yang berbentuk jarum dan berwarna kuning emas, t.l. 208-211° C,  $\lambda_{maks}$  (MeOH): 213, 262, 300, dan 335 nm (log e 4,2; 4,6; 3,9; dan 4,0) [Guinaudeau 1975: t.l. 218° C;  $\lambda_{maks}$  : 263, 302, dan 340 nm (log e 4,74; 3,85; 4,10)]. Spektrum massa, m/z (%): 337 ( $M^+$ , 100), 322 (68,2), 280 (8,9), dan 162 (43,4). Spektrum  $^{13}C$ -NMR,  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 149,5 (s, C-9), 146,0 (s, C-10), 144,6 (s, C-2), 142,6 (s, C-6a), 141,2 (s, C-1), 129,4 (s, C-7a), 127,5 (s, C-3a), 117,2 (s, C-1a), 117,1 (s, C-1b), 108,7 (d, C-11), 106,6 (d, C-3), 106,4 (d, C-8), 100,8 (d, C-7), 100,7 (t,  $OCH_2O$ ), 56,0 (q, C-9:  $OCH_3$ ), 55,7 (q, C-10:  $OCH_3$ ), 50,6 (t, C-5), 40,3 (q, N- $CH_3$ ), dan 30,9 (t, C-4) ppm (Guinaudeau 1983: 149,5; 146,0; 144,6; 142,8; 141,2; 129,5; 127,5; 117,3; 117,1; 108,7; 106,6; 100,7; 100,7; 56,0; 55,7; 50,7; 40,3; dan 31,0 ppm). Spektrum  $^1H$ -NMR,  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 3,04 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 4,03 (s, 6H, 2 x  $OCH_3$ ), 6,18 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 6,58 (s, 1H, C-3), 6,89 (s, 1H, C-8), 7,04 (s, 1H, C-7), dan 8,40 (s, 1H, C-11) ppm [Guinaudeau 1975: 3,04 (s), 4,00 (s), 6,18 (s), 6,51 (s), 6,87 (s), 7,02 (s), dan 8,41 (s) ppm].

### Isolasi disentrinon (III)

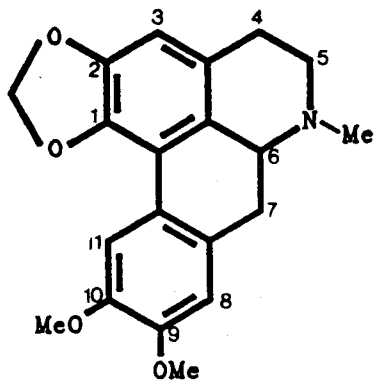
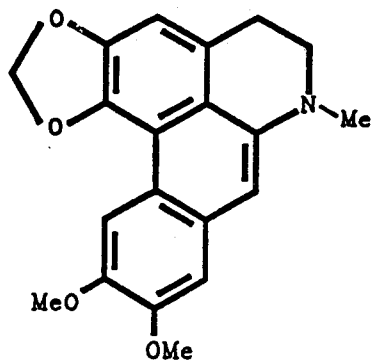
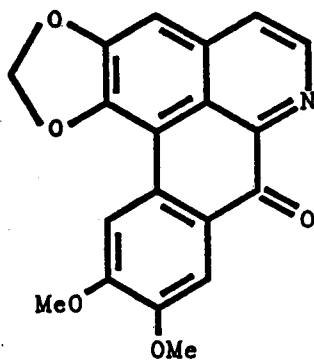
Filtrat disentrin (I), pada pemisahan dengan kromatografi lapis tipis preparatif menghasilkan disentrinon (III) yang berwujud kristal jarum dan berwarna kuning coklat, t.l. 298° C (terurai),  $\lambda_{maks}$  (MeOH): 210, 248, 270, dan 348 nm (log e 4,20; 4,10; 4,00; dan 3,65); (MeOH + HCl): 216, 258, 285, dan 370 nm (log e 4,15; 4,15; 4,06; dan 3,73) [Guinaudeau 1975: t.l. 300° C (terurai),  $\lambda_{maks}$ : 213, 250, 272, 310, 352, 386, dan 433 nm (log e 4,57; 4,54; 4,45; 4,05; 4,07; 3,62; dan 3,60)]. Spektrum massa, m/z (%): 335 (100), 320 (16,1), dan 304 (20,6). Spektrum  $^1H$ -NMR,  $\delta$  ( $CDCl_3$ ): 4,00 (s, 3H, C-10:  $OCH_3$ ), 4,05 (s, 3H, C-9:  $OCH_3$ ), 6,33 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 7,11 (s, 1H, C-3), 7,71 (d, 1H, J=5,1 Hz, C-4), 7,96 (s, 1H, C-8), 8,00 (s, 1H, C-11), dan 8,85 (d, 1H, J=5,2 Hz, C-5) ppm [Guinaudeau 1975:  $^1H$ -NMR ( $CF_3COOH$ ), 4,30 (s), 4,33 (s), 6,85 (s), 7,75 (s), 8,28 (s), 8,50 (s), 8,67 (d, J=7 Hz), 9,00 (d, J=7 Hz).

### 3 PEMBAHASAN

Perlakuan terhadap kulit akar *L. cassiaefolia* dengan berbagai-cara yang lazim dan pemisahan fraksi alkaloid non-fenol menggunakan kombinasi kromatografi vakum dan kromatografi lapis tipis menghasilkan tiga alkaloid benzilisokuinolin, yang cukup untuk keperluan karakterisasi, masing-masing disentrin (I), dehidrodisentrin (II), dan disentrinon (III).

Disentrin (I) menghasilkan spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR dengan 20 sinyal karbon, yang terdiri dari tiga karbon metil, empat karbon metilen, empat karbon metin, dan sembilan karbon kuarterner, di antaranya empat karbon kuarterner aromatik yang mengikat atom oksigen. Data ini selaras dengan rumus molekul  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ , yang didukung oleh ion molekul  $\text{M}^+$  pada  $m/z$  339. Adanya puncak dasar pada  $m/z$  338, yang merupakan ion fragmen  $\text{M}^+-1$ , merupakan ciri khas turunan aporfin. Selanjutnya, spektrum  $^1\text{H}$ -NMR mengandung dua doublet metilendioksi pada  $\delta$  5,95 dan 6,05 ppm,  $J=1,4$  Hz, dan tiga singlet aromatik pada  $\delta$  6,49, 6,76, dan 7,65 ppm. Semua sinyal ini merupakan ciri turunan aporfin yang tersubstitusi pada C-1,2,9,10 dengan gugus metilendioksi terikat pada C-1 dan C-2 (Guinaudeau 1975). Pola substitusi ini didukung pula oleh serapan ultraviolet yang mengandung maksima pada 220, 281, dan 303 nm ( $\log \epsilon$  4,5; 4,2; dan 4,2) (Shamma 1972). Adanya satu singlet untuk dua gugus metoksi yang tumpang tindih pada  $\delta$  3,89 ppm, dan adanya sinyal N-Me pada  $\delta$  2,50 ppm, serta fragmen ion pada  $m/z$  296 untuk penyingkiran metilimim  $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_3$ , kemudian putaran jenis yang dekstro,  $[\alpha]_{\text{D}} + 57^\circ$  (c 1, EtOH), menunjukkan adanya sistem 1,2-metilendioksi-9,10-dimetoksiaporfin, sehingga senyawa ini dapat dikenali sebagai disentrin (I) (Guinaudeau 1975).

Dehidrodisentrin (II) memperlihatkan spektrum  $^{13}\text{C}$ -NMR dengan 20 atom karbon, yang terdiri dari tiga atom karbon metil, tiga atom karbon metilen, empat atom karbon metin, dan 10 karbon kuarterner termasuk 4 karbon aromatik yang teroksigenasi pada  $\delta$  149,5, 146,0, 144,6, dan 141,2 ppm. Berdasarkan data ini dapat diturunkan rumus molekul  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , yang didukung oleh ion molekul pada  $m/z$  337. Serapan ultraviolet mengandung maksima pada 213, 262, 300, dan 335 nm yang merupakan ciri khas turunan dehidroaporfin yang teroksigenasi pada C-1,2,9,10 (Shamma 1972). Selanjutnya spektrum  $^1\text{H}$ -NMR memperlihatkan empat singlet aromatik pada  $\delta$  6,58, 6,89, 7,04, dan 8,40 ppm, suatu singlet N- $\text{CH}_3$  pada  $\delta$  3,04 ppm, dan satu singlet untuk dua gugus metoksi yang tumpang tindih pada  $\delta$  4,03 ppm. Tambahan pula, suatu singlet metilendioksi yang terdiri dari dua proton pada  $\delta$  6,18 ppm, dan tidak berupa

**(I) disentrin****(II) dehidrodisentrin****(III) disentrinon**

suatu kuartet AB seperti ditunjukkan oleh disentrin (I), menunjukkan adanya sistem metilendioksi yang terikat pada C-1,2 pada kerangka dehidroaporfina yang planar. Data fisikokimia di atas identik dengan data yang dilaporkan untuk dehidrodisentrin (II) (Guinaudeau 1975, 1983).

Disentrinon (III),  $C_{19}H_{13}NO_5$  ( $M^+$  pada  $m/z$  335) menghasilkan spektrum  $^1H$ -NMR yang menunjukkan adanya dua singlet dari gugus metoksi pada  $\delta$  4,00 dan 4,05 ppm, suatu singlet metilendioksi pada  $\delta$  6,33 ppm, dan lima sinyal proton aromatik yang terdiri dari tiga singlet pada  $\delta$  7,11, 7,96, dan 8,00 ppm dan dua doublet (sistem ABq) pada  $\delta$  7,71 ppm ( $J=5,1$  Hz) dan 8,85 ppm ( $J=5,2$  Hz). Semua-sinyal ini merupakan ciri khas untuk sistem oksoaporfina yang tersubstitusi pada C-1,2,9,10 (Guinaudeau 1975). Data spektroskopi di atas, serta serapan maksimum ultraviolet pada 210, 248, 270, 310, 348, dan 388 nm dalam metanol dan pada 212, 246, 270, 290, dan 374 nm dalam metanol-asam klorida, sebanding dengan data yang dilaporkan untuk disentrinon (III) (Rastogi 1980).

Lauraceae dicirikan antara lain oleh adanya alkaloid benzilisokuinolin sebagai metabolit sekunder (Hegnauer 1966, Gottlieb 1972). Akan tetapi, alkaloid disentrin (I) dehidrodisentrin (II), dan disentrinon (III) jarang ditemukan pada Lauraceae (Guinaudeau 1975, 1979, 1985, 1988). Dapat dicatat bahwa disentrin (I) dan disentrinon (III) pernah ditemukan secara terpisah masing-masing pada *Litsea nitida* (Bick 1978) dan *Litsea salicifolia* (Rastogi 1980). Oleh karena itu, ditemukannya ketiga alkaloid disentrin (I), dehidrodisentrin (II), dan disentrinon (III) secara bersama-sama dalam satu spesies tumbuhan *L. cassiaefolia* dalam penelitian ini mencerminkan hubungan biogenesis antara ketiga senyawa tersebut, serta tahap biosintesis ketiga senyawa dalam taksa ini, sesuai dengan urutan: (I) -- (II) -- (III).

Penemuan ketiga alkaloid ini berguna pula sebagai landasan untuk kemotaksonomi, dan untuk keperluan itu kami sedang menyelidiki ilmu kimia tumbuhan *Litsea* lainnya. Telah dilaporkan pula bahwa disentrin (I) bersifat antiparasit dan sitotoksik (Rios 1989). Oleh karena itu, keaktifan biologi disentrin (I) yang merupakan alkaloid utama *L. cassiaefolia* masih terus diselidiki.

#### 4 KESIMPULAN

Pada penelitian ini tiga alkaloid benzilisokuinolin telah ditemukan pada kulit akar tumbuhan *L. cassiaefolia*, yakni disentrin (I), dehidrodisentrin (II), dan disentrinon (III). Senyawa (I) dan (III) jarang ditemukan pada tumbuhan Lauraceae, sedangkan senyawa dehidrodisentrin (II) baru pertama kali ditemukan pada taksa ini.

Ditemukannya ketiga alkaloid tersebut secara bersama-sama dalam satu spesies tumbuhan *Litsea cassiaefolia* menunjukkan bahwa secara biogenesis ketiga alkaloid ini terkait satu sama lain, dengan disentrin (I) merupakan prekursor bagi dehidrodisentrin (II) dan selanjutnya disentrinon (III).

Pemanfaatan hasil penelitian ini untuk kemotaksonomi tumbuhan *Litsea* memerlukan penyelidikan lebih lanjut tentang kandungan kimia spesies Lauraceae lainnya.

#### 5 UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini yang disarikan dan merupakan bagian dari disertasi doktor salah seorang dari kami (EHH), didukung oleh pembiayaan Program Pascasarjana, Institut Teknologi Bandung. Untuk itu diucapkan terima kasih. Ucapan terima kasih disampaikan pula kepada Dr. Graemme B. Russell atas fasilitas untuk melakukan sebagian dari penelitian ini dan analisis spektroskopi di Horticultural Research Institute, DSIR, Palmerston North, Selandia Baru.

#### 6 KEPUSTAKAAN

1. Achmad, S.A., Hakim, E.H., Makmur, L., Rizal, H., dan Zamri, A. (1990a). *Proceedings ITB*, 23(1), 1.
2. Achmad, S.A., Hakim, E.H., Herlina, F., Makmur, L., dan Widarti, S. (1990b). *Proceedings ITB*, 23(2/3), 39.
3. Achmad, S.A., Afrizal, Ghisalberti, E.L., Hakim, E.H., dan Makmur, L. (1991a). *Proceedings ITB*, 24(2/3), 1.
4. Achmad, S.A., Effendy, Ghisalberti, E.L., Hakim, E.H., Juliawaty, L.D., Makmur, L., dan White, A.H. (1991b). *Proceedings ITB*, 24(2/3), 9.



5. Achmad, S.A., Ghisalberty, E.L., Hakim, E.H., Makmur, L., dan Manurung, M. (1992a). *Phytochemistry*, **31**(6), 2153.
6. Achmad, S.A., Azminah, Effendy, Ghisalberty, E.L., Hakim, E.H., Makmur, L., dan White, A.H. (1992b). *Aust. J. Chem.*, **45**, 445.
7. Bick, R.C. dan Sinchai, W. (1978). *Heterocycles*, **9**(7), 903.
8. Gottlieb, O.R. (1972). *Phytochemistry*, **11**(5), 1537.
9. Guinaudeau, H., Leboeuf, M., dan Cave, A. (1975). *Lloydia*, **38**(4), 275.
10. Guinaudeau, H., Leboeuf, M., dan Cave, A. (1979), *J. Nat. Prod.*, **42**(4), 325; (b). *ibid*, **46**(6), 761 (1983); (c) *ibid*, **51**(3), 389 (1988).
11. Hakim, E.H. dan Achmad, S.A. (1991). *ACJC Chem. Res. Comm.*, **1**(1), 3.
12. Hakim, E.H., Achmad, S.A., Effendy, Ghisalberty, E.L., Hockless, D.C.R., dan White, A.H. (1993). *Aust. J. Chem.*, **46**, 1355.
13. Hegnauer, R. (1966). "Chemotaxonomie der Pflanzen", Vol.IV, Birkhauser Verlag, Basel.
14. Heyne, K. (1987). "Tumbuhan Berguna Indonesia", Vol.2, Badan Penelitian dan Pengembangan, Departemen Kehutanan R.I.
15. Rastogi, R.C. dan Borthakur, N. (1980). *Phytochemistry*, **19**, 998.
16. Rios, J.L. dan Simeon, S. (1989). *Fitoterapia*, **LX**(5), 387.
17. Shamma, M. (1972). "The Isoquinoline Alkaloids", Academic Press, New York.