



# Isolasi Senyawa Alkaloid Indol dari Ekstrak Akar *Kopsia singapurensis* Ridl. (Apocynaceae)

Halimatussakdiah<sup>a</sup>, Ulil Amna<sup>b</sup>

<sup>a, b</sup> Program Studi Kimia, Fakultas Teknik Universitas Samudra, Meurandeeh - Langsa

## INFORMASI ARTIKEL

### Riwayat Artikel:

Dikirim 07 November 2016

Direvisi dari 15 November 2016

Diterima 30 November 2016

### Kata Kunci:

Alkaloid, Alkaloid Indol, *Kopsia singapurensis* Ridl., Apocynaceae, NMR

## ABSTRAK

Alkaloid adalah senyawa organik mengandung nitrogen yang banyak terdapat dalam tumbuhan. *Kopsia singapurensis* Ridl. adalah salah satu tumbuhan yang kaya dengan kandungan alkaloid. Akar *K. singapurensis* Ridl. diekstraksi dengan pelarut diklorometana (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) untuk memperoleh ekstrak diklorometana. Proses fraksinasi dan purifikasi ekstrak tersebut dilakukan dengan beberapa metode kromatografi (kromatografi kolom, kromatografi lapis tipis, dan kromatografi lapis tipis preparatif) sehingga diperoleh tiga senyawa alkaloid indol, yaitu tetrahidroalstonina **1**, kopsamina **2**, dan aspidodasycarpina **3**. Penentuan struktur ketiga senyawa tersebut menggunakan data spektra dari beberapa teknik spektroskopi, seperti NMR-1D (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and DEPT), NMR-2D (COSY, HMQC, dan HMBC), UV, IR, dan LC-MS. Selain itu, juga menggunakan data literatur sebagai perbandingan.

© 2016 Jurnal Ilmiah JURUTERA. Dikelola oleh Fakultas Teknik. Hak Cipta Dilindungi.

## 1. Pendahuluan

Tumbuhan merupakan salah satu makhluk hidup yang terdapat di alam semesta yang memiliki sejarah panjang dalam pemanfaatan untuk pengobatan banyak penyakit, mulai dari penyakit ringan hingga penyakit akut, tumbuhan ini dikenal sebagai tumbuhan atau tanaman obat yang biasanya tumbuh secara alami di sekitar kita (Schmidt et al., 2012). Tanaman obat memiliki khasiat obat yang biasa digunakan sebagai bahan baku untuk ekstraksi zat aktif untuk sintesis obat (Rasool Hassan, 2012).

Selama ribuan tahun, tumbuhan telah memainkan peran yang sangat penting dalam perawatan kesehatan dan pencegahan penyakit. Selama berabad-abad, budaya di seluruh dunia telah belajar bagaimana menggunakan tumbuhan untuk melawan penyakit dan menjaga kesehatan (Roberson, 2004). Peradaban kuno dari Cina, India dan Afrika Utara menyediakan bukti tertulis untuk penggunaan sumber-sumber alam untuk menyembuhkan berbagai penyakit (Phillipson, 2001).

Tumbuhan dari family Apocynaceae pada umumnya kaya akan kandungan alkaloid atau glikosida seperti genus *Kopsia*. Beberapa spesies dari genus ini merupakan sumber penting obat-obatan, misalnya spesies *Kopsia singapurensis* Ridl. *K.*

*singapurensis* Ridl. biasa disebut sebagai kopsia Singapura atau kopsia putih atau Selada. Tumbuhan mengandung metabolit primer yang berfungsi untuk pertumbuhan dan berkembang, dan metabolit sekunder untuk kelangsungan hidup dan perlindungan diri dari gangguan lingkungannya. Metabolit sekunder juga dikenal sebagai kimia bahan alam (Dias, Urban, & Roessner, 2012) yang tidak hanya ditemukan pada tanaman, tetapi juga ditemukan pada hewan dan mikroorganisme. Proses isolasi senyawa dari ekstrak tumbuhan akan menghasilkan senyawa murni seperti terpenoid, steroid, alkaloid, dll (Sarker, Latif, & Gray, 2006). Dalam artikel ini, dilaporkan beberapa kandungan senyawa kimia golongan alkaloid dari akar *K. singapurensis* Ridl. (Apocynaceae).

## 2. Tinjauan Pustaka

Alam berperan sebagai sumber obat selama ribuan tahun, bahkan jumlah yang mengesankan dari obat modern berasal dari kimia bahan alam. Kimia bahan alam telah memberikan nilai yang cukup besar untuk industri farmasi selama setengah abad terakhir (Baker, Chu, Oza, & Rajgarhia, 2007). Dari akhir abad ke-19 hingga saat ini, generasi ahli kimia bahan alam telah menerapkan keterampilan dan kecerdasan mereka untuk puluhan ribu molekul yang berasal dari alam. Senyawa yang berperan

\* Penulis Utama. email: [halimatussakdiah@unsam.ac.id](mailto:halimatussakdiah@unsam.ac.id)

dalam tanaman ini adalah molekul organik.

Molekul organik yang tidak terlibat dalam pertumbuhan normal dan perkembangan suatu organisme disebut metabolit sekunder. Tanaman metabolit sekunder adalah istilah umum yang digunakan untuk lebih dari 30.000 zat berbeda yang senyawanya biasanya diklasifikasikan menurut jalur biosintesisnya. Secara umum, kelompok besar senyawa metabolit sekunder terdiri dari fenolat, terpena dan steroid, dan alkaloid (Ramawat & Mérillon, 2008).

Alkaloid merupakan senyawa basa organik yang mengandung nitrogen yang mayoritas banyak terdapat dalam tumbuhan, dan minoritas terdapat dalam mikroorganisme dan hewan. Nama alkaloid sebenarnya berasal dari alkali yang berarti basa (Seager & Slabaugh, 2014). Namun, tingkat kebasannya bervariasi, tergantung pada struktur molekul alkaloid, dan keberadaan serta posisi dari gugus fungsional lainnya.

Apocynaceae adalah salah satu tanaman yang mengandung berbagai jenis alkaloid. Sejumlah besar alkaloid telah diisolasi dari family Apocynaceae dan komponen utamanya adalah alkaloid indol (Liu, Cao, Yao, & Xu, 2013) dan beberapa alkaloid lainnya seperti alkaloid monoterpenoid piperidina, alkaloid steroid, alkaloid spermidina dan turunannya piperidin dimer. Alkaloid ini diisolasi dari hampir 424 genus termasuk *Kopsia*.

*Kopsia*, salah satu genus dari Apocynaceae, merupakan tumbuhan asli Asia Tenggara (Subramaniam & Kam, 2008). Uji fitokimia dari genus ini menunjukkan kandungan utama berupa alkaloid indol (Kam, Choo, Chen, & Yao, 1999; Pearson, Lee, Mi, & Stoy, 2004; Subramaniam et al., 2007; Lee et al. 2014, Halimatussakdiah et al., 2015) dengan kerangka karbon menarik dan menunjukkan berbagai jenis bioaktivitas yang baik (Cuesta, 2013).

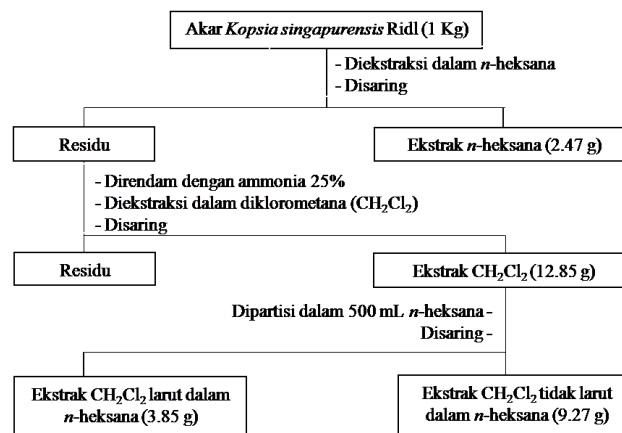
Alkaloid indol (setidaknya 4100 senyawa telah diisolasi) merupakan kelas tunggal yang terbesar dari senyawa alkaloid (Seigler, 1998). Sebagian besar alkaloid indol dari Apocynaceae berasal dari triptofan (tryptamine) dan secologanine (Atta-ur-Rahman & Basha, 1983; Dewick, 2002). Tryptophan adalah asam amino aromatik yang mengandung sistem cincin indol yang merupakan asal-usul dalam jalur sikimat melalui asam antranilat. Senyawa ini bertindak sebagai prekursor dari berbagai jenis alkaloid indol.

### 3. Metode Penelitian

#### Ekstraksi Akar *K. singapurensis* Ridl.

Proses ekstraksi akar *K. singapurensis* Ridl. dilakukan menggunakan sokletasi. Akar *K. singapurensis* Ridl. dikeringkan dan dihaluskan. Satu kilogram sampel kering diekstraksi menggunakan pelarut *n*-heksana selama 72 jam untuk menghilangkan lemak dalam sampel. Filtrat ekstrak disaring dan diuapkan dengan *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak *n*-heksana (2,47 g). Residu dikeringkan dan direndam dengan larutan amonia 25% dan dibiarkan selama 2 jam untuk menarik alkaloid dari sampel, kemudian diekstraksi dengan pelarut

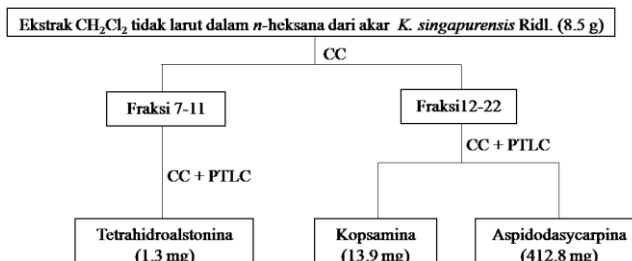
diklorometana ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dan menghasilkan ekstrak diklorometana (12,85 g) setelah pelarut diuapkan. Ekstrak diklorometana kemudian dipartisi dalam *n*-heksana selama tiga hari untuk memisahkan senyawa non polar dari ekstrak  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sehingga diperoleh ekstrak yang larut dalam *n*-heksana (3,85 g) dan residu yang tidak terlarut dalam *n*-heksana (9,27 g). Semua ekstrak dianalisis fitokimia menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Berdasarkan analisis *profiling* KLT, hanya ekstrak diklorometana yang tidak larut dalam *n*-heksana yang menunjukkan hasil positif mengandung alkaloid oleh reagen Dragendorff yang dilihat dari spot-spot warna orange pada plat KLT. Oleh karena itu, ekstrak diklorometana yang tidak larut dalam *n*-heksana dipilih untuk analisis lebih lanjut. Prosedur ekstraksi ditunjukkan dalam Skema 1.



Skema 1: Ekstraksi Akar *K. singapurensis* Ridl.

#### Isolasi dan Purifikasi Senyawa Alkaloid Indol

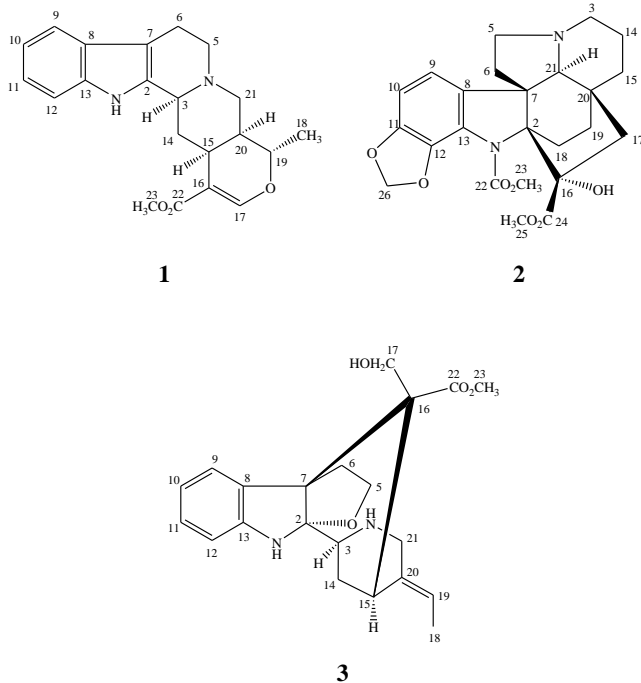
Delapan koma lima gram (8,5 g) dari ekstrak  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  yang tidak larut dalam heksana dilanjutkan fraksinasi menggunakan kromatografi kolom (CC). Kolom dielusi dengan campuran pelarut dengan meningkatkan polaritas (heksana,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / metanol (MeOH) dan MeOH) dan menghasilkan 22 fraksi. Fraksi yang memiliki spot dengan nilai  $R_f$  yang sama dikelompokkan menjadi fraksi gabungan (dimonitor oleh KLT). Setiap fraksi gabungan kemudian dilanjutkan dengan kromatografi kolom secara terpisah dan KLT preparatif (PTLC) untuk memurnikan alkaloid. Prosedur isolasi dan purifikasi ditunjukkan dalam Skema 2.



Skema 2: Isolasi dan Purifikasi Senyawa Alkaloid Indol dari Ekstrak  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Akar *K. singapurensis* Ridl.

#### 4. Hasil Dan Pembahasan

Isolasi kandungan alkaloid dari akar *K. singapurensis* menghasilkan tiga alkaloid indol, yaitu tetrahidroalstonina **1**, kopsamina **2**, dan aspidodasycarpina **3**. Struktur senyawa tersebut dielusidasi berdasarkan data NMR (Tabel 1 dan Tabel 2).



Gambar 1: Tetrahidroalstonina **1**, Kopsamina **2**, dan Aspidodasycarpina **3**

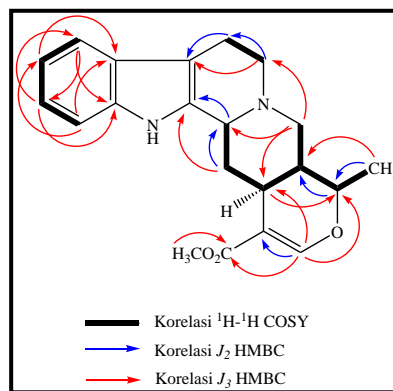
##### Tetrahidroalstonina **1**

Senyawa **1** diisolasi dan diidentifikasi sebagai tetrahidroalstonina berdasarkan data spektra. Spektrum HRESIMS menunjukkan ion molekul pada  $m/z$  353.1858  $[M+H]^+$ , dianalisis untuk struktur  $C_{21}H_{24}N_2O_3$ . Senyawa ini sebelumnya telah diisolasi dari kulit batang *K. singapurensis* Ridl. (Subramaniam et al, 2007;. Subramaniam et al, 2008), dan juga dari tanaman *Kopsia* lainnya yaitu. *K. officinalis* (Feng, Kan, Potier, Kan, & Lounasmaa, 1983), *K. dasyrachis* Ridl. (Kam et al., 1999), *K. griffithii* King & Gamble (Kam & Sim, 1998), *K. arborea* Blume (Lim et al., 2007), dan *K. teoi* L. Allorge (Lim et al., 2007).

Spektrum UV menunjukkan serapan maksimum pada 225,0 nm ( $\log \epsilon = 6.42$ ) dan 279,6 nm ( $\log \epsilon = 6.52$ ) yang disimpulkan adanya kromofor indol. Selain itu, spektrum IR menampilkan *band* pada 3.279,1, 1.650,4, dan 1410,1  $cm^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus fungsi NH, karbonil, dan metil (Williams & Fleming, 1989).

Spektrum NMR  $^1H$  menunjukkan jenis *corynanthe* dengan cincin indol tersubstitusi ( $\delta_H$  7,45, 1H, *d*,  $J = 7,5$  Hz, H-9;  $\delta_H$  7,07, 1H, *t*,  $J = 7,5$ , H-10;  $\delta_H$  7,12, 1H, *t*,  $J = 7,5$ , H-11, dan  $\delta_H$  7,28, 1H, *d*,  $J = 8,1$  Hz, H-12). Selain itu, spektrum  $^1H$  NMR juga menunjukkan sinyal *doublet* menandakan keberadaan metil pada  $\delta_H$  1,41 (*d*,  $J = 6,3$ , H-18).

Spektra NMR  $^{13}C$ , DEPT  $135^\circ$ , dan HMQC dari **1** menunjukkan total 21 karbon yang terdiri dari 6 karbon kuarterner  $sp^2$ ,  $\delta_C$  134,6 (C-2),  $\delta_C$  108,2 (C-7),  $\delta_C$  127,1 (C-8),  $\delta_C$  136,1 (C-13),  $\delta_C$  109,5 (C-16), dan  $\delta_C$  168,0 (C-22); 5 CH  $sp^2$ :  $\delta_C$  118,1 (C-9),  $\delta_C$  119,5 (C-10),  $\delta_C$  121,5 (C-11),  $\delta_C$  110,9 (C-12), dan  $\delta_C$  155,8 (C-17); 4 CH  $sp^3$ :  $\delta_C$  59,9 (C-3),  $\delta_C$  31,4 (C-15),  $\delta_C$  72,5 (C-19), dan  $\delta_C$  38,5 (C-20); 4  $CH_2$   $sp^3$ :  $\delta_C$  53,6 (C-5),  $\delta_C$  21,8 (C-6),  $\delta_C$  34,2 (C-14), dan  $\delta_C$  56,1 (C-21); dan 2 gugus metil:  $\delta_C$  18,6 (C-18) dan  $\delta_C$  51,2 (C-23). Salah satu karbon kuarterner  $sp^2$  diidentifikasi sebagai gugus fungsi karbonil karbamat pada posisi C-22. Data NMR  $^1H$  dan  $^{13}C$  dirangkum dalam Tabel 1 dan Tabel 2. Struktur senyawa **1** juga didukung dengan data korelasi kopling NMR-2D COSY dan HMBC (Gambar 2).



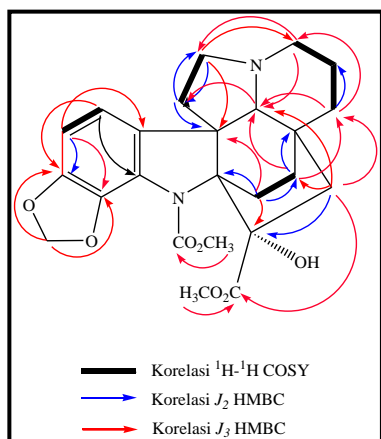
Gambar 2: Korelasi Kopling NMR-2D Tetrahidroalstonina

##### Kopsamina **2**

Beberapa peneliti telah melaporkan alkaloid indol ini dari berbagai bagian *Kopsia* tanaman yaitu. batang kulit kayu (Crow & Michael, 1955;. Lim et al, 2007) dan daun *K. longiflora* Merrill. I. (Crow & Michael, 1955), buah dari *K. officinalis* Tsiang & PT Li (Zheng, Zhou, & Huang, 1989), daun *K. griffithii* King & Gamble (Kam & Sim, 1998), kulit batang *K. griffithii* (Kam, Sim, Koyano, & Komiyama, 1999) dan daun *K. dasyrachis* Ridl. (Kam et al., 1999), dan juga telah diisolasi dari akar *K. singapurensis* Ridl. (Ahmad et al., 2013; Halimatussakhdiyah et al., 2015).

Alkaloid ini memiliki kerangka jenis *aspidofraktinina* dengan rumus molekul  $C_{24}H_{28}N_2O_7$  ( $m/z$  457,1977  $[M+H]^+$ ) yang ditunjukkan oleh spektrum HRESIMS. Karakteristik penyerapan spektrum UV menunjukkan kromofor dihidroindol (220,0, 230,5, 248,1, dan 288,3 nm). Alkaloid ini memiliki 24 sinyal karbon (6 karbon kuarterner  $sp^2$ , 3 CH  $sp^2$ , 4 karbon kuarterner  $sp^3$ , 9  $CH_2$   $sp^3$ , dan 2 gugus metil) yang ditunjukkan oleh data spektra NMR

<sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C (Tabel 1 dan Tabel 2). Spektrum NMR <sup>13</sup>C menunjukkan adanya dua gugus fungsi karbonil karbamat yang diamati pada  $\delta_C$  156,3 (C-22) dan 173,1 (C-24), gugus fungsi karbonil ini juga didukung oleh spektrum IR yang menunjukkan puncak serapan pada 1631,7 cm<sup>-1</sup>. Selain itu, posisi kedua karbonil tersebut dikonfirmasi oleh spektrum HMBC yang menunjukkan korelasi  $J_3$  dari H-23 dengan C-22 dan H-25 dengan C-24. Data spectra NMR <sup>1</sup>H dan <sup>13</sup>C juga menunjukkan pembentukan cincin dari C-2 ke C-20 yang dijembatani oleh C-16 (73,9) dan C-17 (40,8). Posisi karbon dalam cincin tersebut didukung oleh spektrum HMBC yang menunjukkan korelasi  $J_3$  dari H-18 ke C-16, H-19 ke C-17, H-21 ke C-17, H-17 ke C-2 dan C-21, dan juga  $J_2$  korelasi dari H-17 ke C-20. Selain itu, spektrum COSY menegaskan bahwa alkaloid ini adalah kopsamina.



Gambar 3. Korelasi Kopling NMR-2D Kopsamina

**Aspidodascarpina 3**

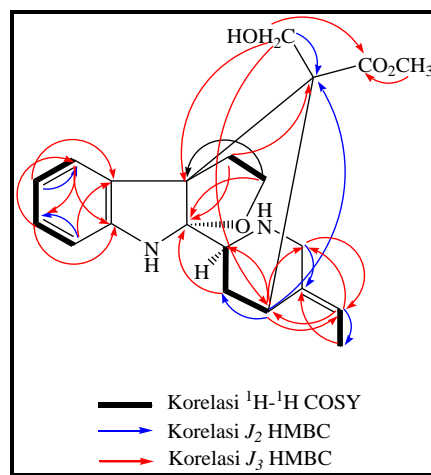
Senyawa **3** memiliki kerangka jenis *akuammilina*. Wilayah aromatik dalam data NMR <sup>1</sup>H (Tabel 1) diperoleh empat sinyal proton aromatik pada  $\delta_H$  7,41 (d,  $J = 7,5$  Hz, H-9),  $\delta_H$  6,77 (t,  $J = 7,5$  Hz, H-10),  $\delta_H$  7,04 (t,  $J = 7,4$  Hz, H-11), dan  $\delta_H$  6,56 (d,  $J = 7,5$  Hz, H-12) menunjukkan keberadaan indolenina tersubstitusi.

Senyawa ini memiliki rumus molekul C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> seperti yang disimpulkan oleh data LC-MS ( $m/z$  371,1969 [M + H]<sup>+</sup>). Spektrum IR memberikan serapan pada 3243,3 cm<sup>-1</sup> yang menunjukkan adanya gugus hidroksil, sementara keberadaan gugus fungsi karbonil diamati pada 1.638,0 cm<sup>-1</sup> (Williams & Fleming, 1989). Spektrum UV memberi serapan maksimum di 239,9 dan 295,0 nm sesuai dengan karakteristik suatu kromofor dihidroindol tersubstitusi.

Data NMR <sup>13</sup>C (Tabel 2) menunjukkan 21 sinyal karbon yang terdiri dari 4 karbon kuarterner sp<sup>2</sup>, 5 CH sp<sup>2</sup>, 3 karbon kuarterner sp<sup>3</sup>, 2 CH sp<sup>3</sup>, 5 CH<sub>2</sub> sp<sup>3</sup>, dan 2 gugus metil. Salah satu karbon kuarterner sp<sup>2</sup> merupakan gugus fungsi karbonil karbamat pada  $\delta_C$  173,7 (C-22). Karbon pada posisi 16 telah membentuk jembatan di C-7 untuk C-15 dan memberi cincin baru yang terpasang etanol dan gugus metil ester pada C-16.

Alkaloid ini juga telah diisolasi dari akar (Ahmad et al., 2013; Halimatussakdiah et al., 2015) dan kulit batang *K. singaporensis*

Ridl. (Subramaniam et al, 2007;. Subramaniam & Kam, 2008) dan kulit batang *K. teoi* L. Allorge (Kam, Yoganathan, & Mok, 1997;. Lim et al, 2007).



Gambar 4. Korelasi Kopling NMR-2D Aspidodascarpina

Tabel 1: Data NMR <sup>1</sup>H [500 MHz,  $\delta_H$  (J, Hz)] dari tetrahidroalstonina **1**, kopsamina **2**, dan aspidodascarpina **3**\* dalam pelarut CDCl<sub>3</sub>

Posisi	<sup>1</sup> H (J, Hz)		
	1	2	3
3	3.36 (d, 11.5)	2.93 (m)	4.36 (s)
5	2.57 (m)	3.10 (m)	3.43 (d, 7.5)
	2.97 (m)	13.8, 2.9)	4.20 (s)
6	2.71 (m)	3.10 (m)	2.50 (m)
	2.96 (m)	2.10 (m)	2.62 (d, 9.2)
9	7.45 (d, 7.5)	6.89 (d, 7.5)	7.41 (d, 7.5)
	10	7.07 (t, 7.5)	6.52 (d, 7.5)
11	7.12 (t, 7.5)		7.04 (t, 7.4)
12	7.28 (d, 8.1)		6.56 (d, 7.5)
14	2.32 (m)	1.28 (m)	2.17 (d, 1.2)
	2.50 (ddd, 12.6, 6.9, 3.4)	1.83 (m)	2.17 (d, 1.2)
15	2.78 (m)	1.28 (m)	3.70 (s)
		1.68 (m)	
17	7.56 (s)	1.41 (d, 14.9)	3.15 (d, 11.5)
		2.93 (m)	3.60 (d, 11.5)
18	1.41 (d, 6.3)	1.51 (m)	1.72 (d, 6.3)
		2.35 (t, 11.5)	
19	4.50 (m)	1.12 (t, 13.8)	5.68 (d, 6.9)
		1.68 (m)	
20	1.69 (m)		
	2.75 (m)	2.93 (m)	3.80 (d, 4.1)
21	3.11 (dd, 12.6, 2.3)		3.80 (d, 4.1)
	23, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		3.77 (s)
23-NCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		3.87 (s)	
25-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		3.75 (s)	
26-OCH <sub>2</sub> O		5.87 (d, 1.8)	
		5.89 (d, 1.2)	

\* Penempatan posisi berdasarkan COSY, HMQC, dan HMBC.

**Tabel 2: Data NMR  $^{13}\text{C}$  [125 MHz,  $\delta_{\text{C}}$ ] dari tetrahidroalstonina 1, kopsamina 2, dan aspidodasycarpina 3 dalam pelarut  $\text{CDCl}_3$**

Posisi	$^{13}\text{C}$		
	1	2	3
2	134.6	74.5	101.2
3	59.9	47.6	51.8
5	53.6	50.3	68.2
6	21.8	37.1	39.7
7	108.2	57.6	56.8
8	127.1	134.2	129.1
9	118.1	114.9	126.2
10	119.5	104.1	119.5
11	121.5	148.4	129.2
12	110.9	135.5	109.4
13	136.1	123.3	147.9
14	34.2	17.3	24.5
15	31.4	35.5	29.8
16	109.5	74.7	57.3
17	155.8	41.6	66.4
18	18.6	23.9	13.8
19	72.5	32.2	129.6
20	38.5	32.4	128.2
21	56.1	68.2	46.8
22- $\text{CO}_2\text{CH}_3$	168.0		173.7
23- $\text{CO}_2\text{CH}_3$			52.0
22- $\text{NCO}_2\text{CH}_3$		156.3	
23- $\text{NCO}_2\text{CH}_3$		53.3	
24- $\text{CO}_2\text{CH}_3$		173.1	
25- $\text{CO}_2\text{CH}_3$		52.6	
26- $\text{OCH}_2\text{O}$		100.4	

\*Penempatan posisi berdasarkan COSY, HMQC, dan HMBC.

## 5. KESIMPULAN

Investigasi kandungan senyawa kimia pada akar *Kopsia singapurensis* Ridl. diperoleh tiga alkaloid indol, yaitu tetrahidroalstonina **1** (tipe *corynanthe*), kopsamina **2** (tipe *aspidofraktinina*), dan aspidodasycarpina **3** (tipe *akuammilina*). Alkaloid ini diisolasi dengan metode sokletasi dan kolom kromatografi fase normal. Struktur senyawa tersebut dielusidasi berdasarkan data spektra NMR dan didukung oleh teknik modern lainnya (seperti UV, IR, dan LC-MS) dan juga dibandingkan dengan data dari literatur.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami ucapkan kepada Universiti Pendidikan Sultan Idris (UPSI) dan Universiti Malaya (UM) Malaysia untuk dukungan fasilitas dan teknisi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, K., Hirasawa, Y., Nugroho, A. E., Hadi, A. H. A., Takeya, K., Thomas, N. F., Awang, K., Morita, H., Ping, T. S., & Nafiah, M. A., (2013). New Indole Alkaloids from *Kopsia singapurensis* Ridl. *The Open Conference Proceedings Journal*, 4 (Suppl-2, M18), 75-82.
- Atta-ur-Rahman & Basha, A. (1983). *Biosynthesis of Indole Alkaloids*. London: Clarendon Press.
- Baker, D. D., Chu, M., Oza, U., & Rajgarhia, V. (2007). The Value of Natural Products to Future Pharmaceutical Discovery. *Natural Product Reports*, 24(6), 1225-1244.
- Crow, W. D. & Michael, M. (1955). The Alkaloids of *Kopsia longiflora* Merrill. I. Isolation of the Alkaloids. *Australian Journal of Chemistry*, 8(1), 129-135.
- Cuesta, A. E. (2013). *New Gold-Catalyzed Reactions and Applications for the Synthesis of Alkaloids*. Switzerland: Springer.
- Dewick, P. M. (2002). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, Second Edition*. England: John Wiley & Sons.
- Dias, D. A., Urban, S., & Roessner, U. (2012). A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites*, 2(2), 303-336.
- Feng, X. Z., Kan, C., Potier, P., Kan, S. K., & Lounasmaa, M. (1983). Monomeric Indole Alkaloids from *Kopsia officinalis*. *Planta Medica*, 48(8), 280-282.
- Halimatussakdiah, Amna, U., Tan, S. P., Awang, K., Ali, A. M., Nafiah, M. A., dan Ahmad, K. (2015). *In vitro* Cytotoxic Effect of Indole Alkaloids from the Roots of *Kopsia singapurensis* Ridl. against the Human Promyelocytic Leukemia (HL-60) and the Human Cervical Cancer (HeLa) Cells. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*, 16, 31(2), 89-95.
- Kam, T. S., Choo, Y. M., Chen, W., & Yao, J. X. (1999). Indole and Monoterpene Alkaloids from the Leaves of *Kopsia dasyrachis*. *Phytochemistry*, 52(5), 959-963.
- Kam, T. S. & Sim, K. M. (1998). Alkaloids from *Kopsia griffithii*. *Phytochemistry*, 47, 145-147.
- Kam, T. S., Sim, K. M., Koyano, T., & Komiyama, K. (1999). Leishmanicidal Alkaloids from *Kopsia griffithii*. *Phytochemistry*, 50(1), 75-79.
- Kam, T. S., Yoganathan, K., & Mok, S. L. (1997). Aspidofractinine Alkaloids from *Kopsia teoi*. *Phytochemistry*, 46, 789-792.
- Lee Y. S., Tee C. T., Tan S. P., Awang K., Hashim N. M., Nafiah M. A., and Ahmad K. (2014). Cytotoxic, Antibacterial and Antioxidant Activity of Triterpenoids from *Kopsia singapurensis* Ridl. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 815-822.
- Lim, K. H., Hiraku, O., Komiyama, K., Koyano, T., Hayashi, M., & Kam, T. S. (2007). Biologically Active Indole Alkaloids from *Kopsia arborea*. *Journal of Natural Products*, 70(8), 1302-1307.
- Liu, L., Cao, J. X., Yao, Y. C., & Xu, S. P. (2013). Progress of Pharmacological Studies on Alkaloids from Apocynaceae. *Journal of Asian Natural Products Research*, 15(2), 166-84. doi: 10.1080/10286020.2012.747521.
- Pearson, W. H., Lee, I. Y., Mi, Y., & Stoy, P. (2004). Total Synthesis of The *Kopsia lapidilecta* Alkaloid ( $\pm$ )-Lapidilectine B. *Journal of Organic Chemistry*, 69(26), 9109-9122.
- Phillipson, J. D. (2001). Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry*, 56(3), 237-243.
- Ramawat, K. G. & Mérillon, J. M. (2008). *Bioactive*

- Molecules and Medicinal Plants*. Berlin: Springer.
20. Rasool Hassan, B. A. (2012). Medicinal Plants (Importance and Uses). *Pharmaceutica Analytica Acta*, 3(10). e139. doi:10.4172/2153-2435.1000e139.
  21. Roberson, E. (2004). *Medicinal Plants at Risk, Nature's Pharmacy, Our Treasure Chest: Why We Must Conserve Our Natural Heritage, A Native Plant Conservation Campaign Report*. Tucson: Center for Biological Diversity.
  22. Sarker, S. D., Latif, Z., & Gray, A. I. (2006). *Methods in Biotechnology, Volume 20, Natural Products Isolation, 2nd ed.* New Jersey, Totowa: Humana Press Inc.
  23. Schmidt, T.J.; Khalid, S.A.; Romanha, A.J.; Alves, T.M.A.; Biavatti, M.W.; Brun, R.; Da Costa, F.B.; De Castro, S.L.; Ferreira, V.F.; De Lacerda, M.V.G.; Lago, J.H.G.; Leon, L.L.; Lopes, N.P.; Das Neves Amorim, R.C.; Niehues, M.; Ogungbe, I.V.; Pohlit, A.M.; Scotti, M.T.; Setzer, W.N.; De N.C. Soeiro, M.; Steindel, M.; and Tempone, A.G. (2012). The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads Against Protozoan Neglected Diseases - Part II. *Current Medicinal Chemistry*, 19(14), 2176-2228.
  24. Seager, S. L. & Slabaugh, M. R. (2014). *Organic and Biochemistry for Today, Eighth Edition*. USA: Brooks/Cole, Cengage Learning.
  25. Seigler, D. S. (1998). *Plant Secondary Metabolism*. Springer US, 628-654. Doi: 10.1007/978-1-4615-4913-0\_34
  26. Subramaniam, G., Hiraku, O., Hayashi, M., Koyano, T., Komiyama, K., & Kam, T. S. (2007). Biologically Active Aspidofractinine, Rhazinilam, Akuammiline, and Vincorine Alkaloids from *Kopsia*. *Journal of Natural Products*, 70(11), 1783-1789.
  27. Subramaniam, G., Choo, Y. M., Hiraku, O., Komiyama, K., & Kam, T. S. (2008). The Alkaloids of The Mersinine Group: A New Subclass of The Monoterpenoid Indole Alkaloids from *Kopsia*. *Tetrahedron*, 64(7), 1397-1408.
  28. Subramaniam, G. & Kam, T. S. (2008). New Indole Alkaloids from *Kopsia*. Alkaloids Variation in *Kopsia singaporensis*. *Helvetica Chimica Acta*, 91(5), 930-937.
  29. Williams, D. H. & Fleming, I. (1989). *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry 4<sup>th</sup> ed.* McGraw-Hill, London, New York.
  30. Zheng, J. J., Zhou, Y. L., & Huang, Z. H. (1989). The Isolation and Characterization of Indole Alkaloids from The Fruits of *Kopsia officinalis*. *Acta Chimica Sinica*, 2, 168-175.