

AKTIVITAS ANTIKANKER SENYAWA STILBENOID DARI DAUN *Macaranga aleuritoides*

Muhammad Fajar Aldin¹⁾, Ratih Dewi Saputri¹⁾, Tjitjik Srie Tjahjandarie¹⁾, Mulyadi
Tanjung^{1*)}

¹⁾Kimia Organik Bahan Alam, Departemen Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas
Airlangga, Surabaya

mulyadi-t@fst.unair.ac.id

ABSTRACT

Macaranga aleuritoides is one of species belongs to *Euphorbiaceae* family. *Macapruinosin A (I)* is one stilben derivatives with an irregular sesquiterpenyl side chain was isolated from the leaves of *Macaranga aleuritoides*. The structure of the isolated compound were determined by spectroscopic methods, including UV, IR, 1D and 2D NMR. The anticancer activity of *macapruinosin A* towards murin P-388 cells showed IC_{50} value of 1.65 $\mu\text{g/mL}$ and showed high activity.

Keywords : *Macaranga aleuritoides*, *macapruinosin A*, stilbenoid, anticancer.

ABSTRAK

Macaranga aleuritoides merupakan salah satu spesies tumbuhan dari famili *Euphorbiaceae*. *Makapruinosin A*, senyawa turunan stilben dengan rantai samping sesquiterpen tak teratur telah diisolasi dari daun *M. aleuritoides*. Struktur senyawa tersebut ditetapkan berdasarkan analisis spektroskopi, meliputi UV, IR, 1D dan 2D NMR. Uji aktivitas antikanker senyawa *makapruinosin A* terhadap sel murin P-388 memperlihatkan nilai IC_{50} sebesar 1,65 $\mu\text{g/mL}$ dan dikategorikan sangat aktif.

Kata kunci : *Macaranga aleuritoides*, *makapruinosin A*, stilbenoid, antikanker.

PENDAHULUAN

M.aleuritoides merupakan spesies yang termasuk dalam famili Euphorbiaceae. *Macaranga* menghasilkan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, stilbenoid, steroid dan terpenoid. Biosintesis senyawa stilbenoid merupakan penggabungan jalur skhimat dan jalur asetat malonat menghasilkan senyawa intermediet yakni senyawa tetraketida. Senyawa tetraketida mengalami sintesis lebih lanjut oleh enzim stilben sintase (STS) menghasilkan senyawa stilbenoid (Riviere, 2012). Oleh karena itu, senyawa stilbenoid mempunyai gugus dioksigenasi masing-masing pada posisi meta di cincin A dan adanya oksigenasi di C-4' atau dioksigenasi di C-3' dan C-4' pada cincin B. Senyawa stilbenoid tumbuhan *Macaranga* umumnya mempunyai substituen terpenil seperti isoprenil (C₅), geranil (C₁₀), farnesil (C₁₅) dan geranil-geranil (C₂₀) yang terikat pada inti aromatik. Dengan adanya substituen terpenil menghasilkan keragaman senyawa stilbenoid tumbuhan *Macaranga* (Gunawan, 2010; Marliana, 2015; Tanjung, 2012; Pailee, 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi dan mengidentifikasi senyawa stilbenoid yang terdapat dalam daun *M.aleuritoides* serta menguji aktivitas

sitotoksiknya terhadap sel murin leukemia P-388.

METODE PENELITIAN

Prosedur Umum

Analisis kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan pelat KLT silika gel 60 GF₂₅₄ 0,25 mm (Merck). Kromatografi kolom gravitasi menggunakan silika gel 60 (Merck), kromatografi radial menggunakan silika gel 60 PF₂₅₄ (Merck). Spektrum UV ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1800, spektrum IR ditentukan dengan spektrofotometer IR Shimadzu. Spektrum NMR ditentukan dengan NMR JEOL ECA 400 yang beroperasi pada 400 MHz (¹H-NMR) dan 100 MHz (¹³C-NMR). Uji aktivitas antikanker senyawa stilbenoid hasil isolasi terhadap sel murin leukemia P-388.

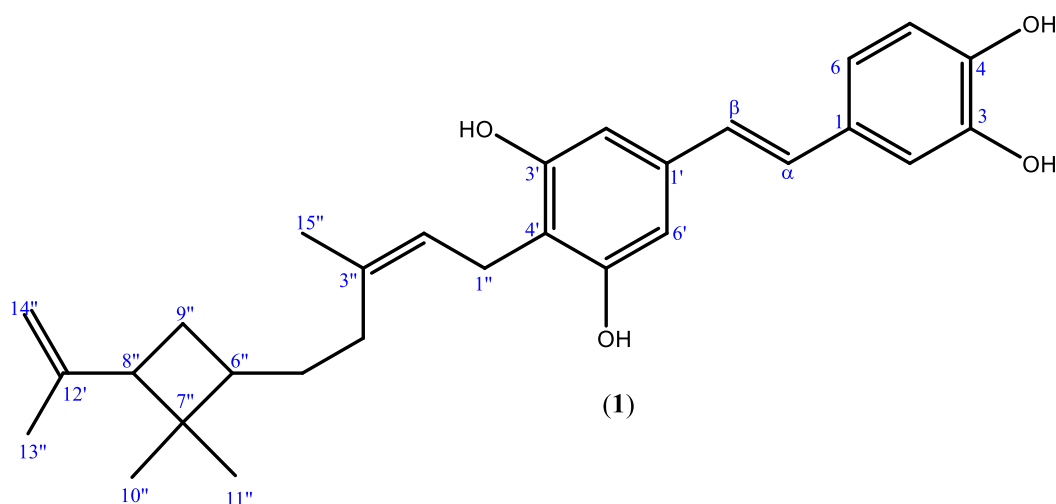
Sampel Tumbuhan

Bahan tumbuhan berupa daun *Macaranga aleuritoides* yang didapatkan dari kawasan Werekopa, Kecamatan Fakfak Selatan, Kabupaten Fakfak, Papua Barat. Spesimen tumbuhan diidentifikasi di Herbarium Bogoriense, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) Biologi, Cibinong, Bogor, Jawa Barat.

Ekstraksi dan isolasi stilbenoid

Ekstraksi daun *Macaranga aleuritoides* sebanyak 3.1 kg menggunakan metanol. Pelarut diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* menghasilkan ekstrak metanol kental. Ekstrak metanol dipartisi kembali dengan etilasetat menghasilkan ekstrak etilasetat sebanyak 46 gr. Pemisahan ekstrak etilasetat dengan kromatografi kolom gravitasi menggunakan eluen *n*-heksana:kloroform (9:1 sampai 3:7) menghasilkan dua fraksi utama A dan B.

Pemisahan fraksi A (3,5 g) menggunakan kromatografi kolom gravitasi dengan dengan fasa diam poliamida menghasilkan dua subfraksi A₁ dan A₂. Pemisahan subfraksi A₂ (355 g) dengan sephadex LH-20 menggunakan metanol sebagai eluen menghasilkan dua subfraksi A₂₁ dan A₂₂. Pemurnian subfraksi A₂₂ (105 mg) menggunakan kromatografi radial dengan campuran eluen *n*-heksana:eter (1:1 sampai 1:4) menghasilkan senyawa makapruinosin A sebanyak 35 mg.



Gambar-1. Struktur senyawa makapruinosin A hasil isolasi

Uji aktivitas antikanker

Uji aktivitas antikanker senyawa makapruinosin A hasil isolasi diuji terhadap sel murin leukemia P-388 menggunakan metode MTT secara *in vitro* (Marliana, 2018; Saputri, 2018; Tjahjandarie, 2015). Larutan uji dengan variasi konsentrasi dimasukkan ke dalam kultur sel leukemia P-388. Sel yang telah

Muhammad Fajar Aldin dkk....

diberi larutan dipelihara dalam medium dasar yang mengandung 2% FBS dan diinkubasi selama 24 jam agar sel melekat pada substrat. Aktivitas pertumbuhan sel setelah perlakuan diukur dengan pemberian larutan MTT (Alley, 1998). Pengamatan daya hambat aktivitas antikanker dan penentuan IC₅₀ senyawa hasil isolasi menggunakan *microplate*

spectrophotometer pada panjang gelombang 540 nm (Tanjung, 2017).

HASIL DAN PEMBAHASAN

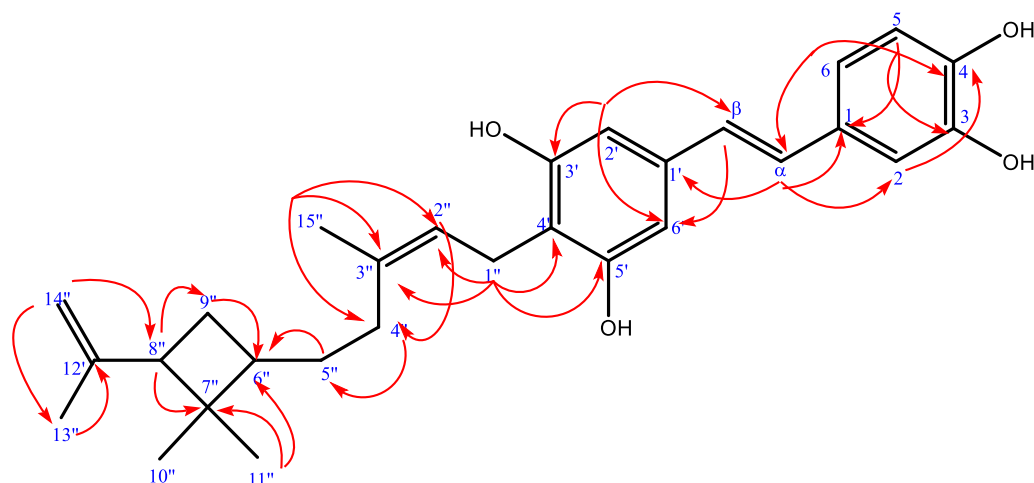
Senyawa makapruinosin A hasil isolasi berwujud minyak berwarna kuning. Spektrum UV (MeOH) λ_{maks} nm (log ϵ): 219 (4,44); 241 (4,30); 294 (4,20); 305 (4,28), dan 328 (4,37) yang merupakan ciri khas senyawa stilben (Tanjung, 2018). Spektrum IR senyawa makapruinosin A dalam KBr memperlihatkan bilangan gelombang ν_{maks} (cm^{-1}): 3400 (vibrasi ulur OH), 1604 (vibrasi ulur C=C terkonjugasi), dan 1519-1362 (vibrasi ulur C=C aromatik). Spektrum $^1\text{H-NMR}$ senyawa makapruinosin A dalam aseton- d_6 memperlihatkan adanya sepasang sinyal proton doublet ($J = 16,1$ Hz) dari *trans*1,2-alkena disubstitusi pada pergeseran kimia δ_{H} 6,75 dan δ_{H} 6,80. Senyawa hasil isolasi memperlihatkan sinyal dua unit proton aromatik, yakni berupa sistem ABX pada pergeseran kimia δ_{H} 6,78 (d , $J = 8,1$ Hz), δ_{H} 7,03 (d , $J = 2,0$ Hz), δ_{H} 6,85 (dd , $J = 8,1$ dan $2,0$ Hz) serta satu sinyal singlet dari proton aromatik pada δ_{H} 6,57. Berdasarkan integrasi proton, δ_{H} 6,57 terdiri dari dua proton aromatis dan merupakan sinyal proton aromatik yang simetris. Penggabungan sinyal proton *trans*1,2-alkena disubstitusi dengan kedua sinyal proton aromatik menunjukkan

bahwa senyawa hasil isolasi merupakan senyawa turunan piceatannol (3,4,3',5'-tetrahidroksistilben). Senyawa **1** memperlihatkan sinyal proton hidroksi pada δ_{H} 8,08 serta rantai samping farnesil tak teratur yakni empat sinyal proton metil (δ_{H} 0.87, δ_{H} 1,05, δ_{H} 1.62, δ_{H} 1.77), satu sinyal proton metilen terminal yang terpisah (δ_{H} 4.77, δ_{H} 4.59), dua sinyal proton metilen yang terpisah (δ_{H} 1.95, δ_{H} 1.83, δ_{H} 1.58, δ_{H} 1.48), satu sinyal proton metilen (δ_{H} 3.35) dan tiga sinyal proton metin (δ_{H} 1.57, δ_{H} 2.50, δ_{H} 5.32). Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa **1** memperlihatkan 27 sinyal karbon yang terpisah secara sempurna mewakili 29 atom karbon. Penempatan substituen hidroksi dan rantai samping farnesil tak teratur senyawa **1** ditetapkan berdasarkan analisis spektrum HMQC dan HMBC. Berdasarkan analisis spektrum HMQC dan HMBC maka disimpulkan bahwa senyawa stilbenoid hasil isolasi adalah makapruinosin A. Berdasarkan data hasil pengukuran NMR senyawa makapruinosin A (Tabel-1) memperlihatkan kesesuaian yang sangat tinggi dengan senyawa yang sama dari tumbuhan *M. pruinosa* (Syah, 2010). Korelasi antara sinyal proton dengan sinyal karbon dalam dua atau tiga ikatan pada spektrum HMBC yang utama untuk mendukung struktur senyawa **1** hasil

isolasi dapat dilihat pada Tabel-1 dan Gambar-2.

Tabel-1 Data spektrum $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ senyawa makapruinosin A dalam aseton- d_6 .

No.C	δ_{H} (mult, J Hz)	δ_{C}	HMBC
1	-	130,7	-
2	7,03 (<i>d</i> , 2.0)	113,6	C-4; C-6; C- α
3	-	146.0	-
4	-	145.8	-
5	6.78 (<i>d</i> , 8.1)	116.1	C-1; C-3; C-6
6	6.85 (<i>dd</i> , 8.1; 2.0)	119.7	C-4; C- β
α	6.80 (<i>d</i> , 16.1)	128.3	C-1; C-6; C-1'; C- β
β	6.75 (<i>d</i> , 16.1)	126.9	C-1; C-2'/6'; C- α
1'	-	137.1	-
2'/6'	6.57 (<i>s</i>)	105.6	C-4'; C-5'/3'; C-6'/2'; C- β
3'/5'	-	156.9	-
4'	-	115.2	-
1''	3.35 (<i>d</i> , 7.1)	23.0	C-3'/5'; C-4'; C-2''; C-3''
2''	5.32 (<i>tm</i> , 8.4)	123.8	C-4'', C-15''
3''	-	134.8	-
4''	1.95 (<i>m</i>)	38.7	C-5'', C-6''; C-15''
	1.83 (<i>m</i>)		
5''	1.58 (<i>m</i>)	30.2	C-6'', C-8''
	1.48 (<i>m</i>)		
6''	1.57 (<i>m</i>)	41.7	C-9''
7''	-	40.4	-
8''	2.50 (<i>t</i> , 8.5)	48.7	C-7'', C-9'', C-12''
9''	2.05 (<i>m</i>)	25.6	C-6'', C-12''
10''	1.05 (<i>s</i>)	25.2	C-6'', C-7'', C-9''
11''	0.87 (<i>s</i>)	24.6	C-6'', C-7'', C-10''
12''	-	146.8	-
13''	1.62 (<i>qi</i> , 0.6)	23.6	C-8'', C-12'', C-14''
14''	4.77 (<i>hept</i> , 1,3)	109.4	C-8'', C-13''
	4.59 (<i>s</i>)		
15''	1.77 (<i>d</i> , 1.0)	16.3	C-2'', C-3'', C-4''
3'/5'-OH	8.08 (<i>s</i>)	-	-



Gambar-2. Korelasi HMBC yang utama pada senyawa makapruinosin A.

Uji aktivitas antikanker senyawa makapruinosin A terhadap sel murin leukemia P-388 menggunakan *microplate spectrophotometer* memperlihatkan nilai IC_{50} sebesar 1,65 ppm dan dikategorikan sangat aktif.

KESIMPULAN

Senyawa stilbenoid yaitu makapruinosin A telah berhasil diisolasi dari daun *Macaranga aleuritoides*. Struktur senyawa hasil isolasi tersebut ditetapkan berdasarkan data pengukuran spektroskopi, meliputi UV, IR, 1D NMR (1H -NMR dan ^{13}C -NMR), serta 2D NMR (HMQC dan HBMC). Uji aktivitas antikanker senyawa makapruinosin A terhadap sel murin leukemia P-388 memperlihatkan nilai IC_{50} sebesar 1,65 $\mu g/mL$ dan dikategorikan sangat aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Alley, M.C., Czerwinski, M.J., Scudiro, D.A., Monks, A., Hursey, M.L., 1998, Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazlium assay, *Cancer. Res.*, 48: 589-601.
- Gunawan, M.D.P.T., and Kawabata, J., 2010, Novel α -glucosidase inhibitors from *Macaranga tanarius* leaves, *Food Chem.*, 123: 384-389.
- Marliana, E., Astuti, W.; Kosala, K.; Hairani, R.; Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., 2018, Chemical composition and anticancer activity from *Macaranga hosei* leaves, *Asian J. Chem.*, 30, 795-798.
- Marliana, E., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., 2015, Isoprenylated flavanone derivatives from *Macaranga hosei* King ex Hook F, *Der Pharmacia Lettre*, 7(3): 153-156..
- Pailee, P., Sangpetsiripan, S., Mahidol, C., Ruchirawat, S., Prachywarakorn, V.,

- 2015, Cytotoxic and cancer chemopreventive properties of prenylated stilbenoids from *Macaranga siamensis*, *Tetrahedron*, 71: 5562-5571.
- Riviere, C., Pawlus, A.D., Merillon, J.M., 2012, Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae, *Nat. Prod. Rep*, 29: 1317.
- Saputri, R.D., Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., 2018, Meliglabin, a new flavonol derivative from the leaves of *Melicope glabra* (Blume) T.G. Hartley, *Nat. Prod. Sci.*, 24(3): 155-158.
- Syah, Y.M., Ghisalberti, E.L., 2010, Phenolic derivatives with an irregular sesiterpenyl side chain from *Macaranga pruinosa*, *Nat. Prod. Commun.*, 5: 219-222.
- Tanjung, M., Hakim, E.H., Latip, J., Syah, Y.M., 2012, Dyhydroflavonol and Flavonol derivatives from *Macaranga recurvata*, *Nat. Prod. Commun.*, 7: 1309-1310.
- Tanjung, M., Hakim, E.H., Syah, Y.M., 2017, Prenylated dihydrostilbenes from *Macaranga rubiginosa*, *Chem.Nat.Comp.*, 53(2): 184-187.
- Tanjung, M., Juliawaty, L.D., Hakim, E.H., Syah, Y.M., 2018, Flavonoid and stilbene derivatives from *Macaranga trichocarpa*, *Fitoterapia*, 126: 74-77
- Tjahjandarie, T.S., Tanjung, M., 2015, Phenolic compounds from the stem bark of *Erythrina orientalis* and their cytotoxic and antioxidant activities, *Der Pharma Chem.*, 7(1): 206-211.
- Muhammad Fajar Aldin dkk....