

# Artokarpin dan heteroflavanon-A, dua senyawa flavonoid bioaktif dari *Artocarpus champeden*<sup>#</sup>

Euis Holisotan Hakim\*, Emilia Evi Marlina\*, Didin Mujahidin\*, Sjamsul Arifin Achmad <sup>\*f</sup>, Emilio L. Ghisalberti <sup>\*\*</sup>, dan Lukman Makmur\*

\* Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,  
Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganeca 10, Bandung 40132

\*\* Department of Chemistry, University of Western Australia, Nedlands, Western Australia 6907

Masuk: Maret 1998; revisi masuk: April 1998; diterima: April 1998

## Sari

Suatu senyawa flavon terisoprenilasi, yaitu 3-( $\gamma,\gamma$ -dimetilalil)-6-(3-metil-1-butenil)-7-metoksi-5,2',4'-trihidroksiflavan atau artokarpin (1), bersama-sama dengan suatu senyawa flavanon langka, yakni 5-hidroksi-7,2',4',6'-tetrametoksiflavanon atau heteroflavanon-A (2); telah ditemukan masing-masing pada kayu dan kulit batang tumbuhan *Artocarpus champeden* Spreng (Moraceae), suatu tumbuhan pangan yang endemik untuk Indonesia dan dikenal dengan nama *cempedak*. Struktur molekul kedua senyawa tersebut telah ditetapkan berdasarkan data fisika dan spektroskopi. Kedua senyawa flavonoid ini menghambat transportasi asam amino leusin melalui membran usus ulat sutera *Bombyx mori*, sedangkan artokarpin (1) juga menunjukkan toksisitas yang tinggi terhadap udang *Artemia salina*.

**Kata kunci:** *Artemia salina*; *Artocarpus champeden* Spreng.; artokarpin; *Bombyx mori*; cempedak; flavon terisoprenilasi; heteroflavanon A; menghambat transpor asam amino.

## Abstract

### Artocarpin and heteroflavanone-A, two bioactive flavonoids from *Artocarpus champeden*

An isoprenylated flavone, 3-( $\gamma,\gamma$ -dimethylallyl)-6-(3-methyl-1-butenyl)-7-methoxy-5,2',4'-trihydroxyflavone or artocarpin (1), together with a rare flavanone derivative, 5-hydroxy-7,2',4',6'-tetramethoxyflavanone or heteroflavanone-A (2) were isolated from the wood and the tree bark of *Artocarpus champeden* Spreng (Moraceae), an endemic plant of Indonesia, locally known as *cempedak*. The structures of both compounds were elucidated based on physical and spectroscopic data. Both flavonoids inhibited the amino acid transport in *Bombyx mori* midgut, while artocarpin (1) also showed high toxicity against *Artemia salina* shrimp.

**Key words:** *Artemia salina*; *Artocarpus champeden* Spreng; artocarpin; *Bombyx mori*; cempedak; heteroflavanone A; inhibition of amino acid transport; isoprenylated flavone.

## 1 Pendahuluan

Senyawa fenol yang mengandung substituen isoprenil yang ditemukan pada berbagai tumbuhan telah dipelajari oleh banyak peneliti, baik dari segi kimia, biologi, maupun farmakologi. Tumbuhan *Artocarpus*, genus utama yang termasuk famili Moraceae dan terdiri dari lebih kurang 60 spesies, adalah genus yang menghasilkan beraneka ragam senyawa fenol dimaksud,

banyak di antaranya mempunyai aktivitas yang menarik, seperti efek hipotensif dan antitumor.<sup>1,2</sup> *Artocarpus*, yang tumbuh terpusat di Asia Tenggara, banyak ditemukan di Indonesia dan digunakan antara lain sebagai bahan pangan, bahan bangunan, dan bahan ramuan obat tradisional, antara lain sebagai obat malaria, disentri, dan penyakit kulit.<sup>3</sup> Dalam rangka pemberdayaan keanekaragaman hayati serta melanjutkan penelitian kami tentang ilmu kimia

<sup>#</sup> Bagian ke-3 dari seri "Ilmu Kimia Tumbuhan Moraceae Indonesia". Untuk Bagian ke-1 dan ke-2, lihat pustaka (7) dan (8).

<sup>f</sup> Korespondensi dialamatkan kepada yang bersangkutan. Tel. 022- 2502103, Fax 022 - 250 4154

tumbuh-tumbuhan hutan tropika Indonesia,<sup>4,5,6</sup> maka penelitian tentang ilmu kimia tumbuhan *Artocarpus* telah dilakukan.

*Artocarpus champeden* Spreng, yang dikenal sebagai *cepedak*, adalah tumbuhan pangan yang endemik untuk Indonesia, kayunya keras, awet, dan digunakan sebagai bahan bangunan.<sup>3</sup> Pada penyelidikan kami terdahulu, suatu senyawa baru yang diberi nama siklocampedol telah ditemukan pada kulit batang tumbuhan ini, bersama-sama dengan empat senyawa triterpen, yakni sikloeukalenol, glutinol, sikloartenon, dan 24-metilensikloartenon, serta suatu sterol,  $\beta$ -sitosterol.<sup>7</sup> Selain bersifat toksik terhadap udang *Artemia salina*,<sup>7</sup> siklocampedol menghambat transportasi asam amino leusin melalui membran usus ulat sutera *Bombyx mori*,<sup>8</sup> dan juga memperlihatkan aktivitas antimitotik terhadap *cdc2* kinase dan *cdc25* fosfatase.<sup>9</sup> Pada penelitian sekarang ini, fraksi utama ekstrak kloroform jaringan kayu dan kulit batang *A. champeden* masing-masing menghasilkan senyawa flavon terisoprenilasi, yaitu artokarpin (1), dan senyawa flavanon langka, yakni heteroflavanon-A (2). Sama seperti siklocampedol, artokarpin (1) memperlihatkan toksisitas yang tinggi terhadap udang *Artemia salina*, dan juga menghambat transportasi asam amino leusin melalui membran usus ulat sutera *Bombyx mori*,<sup>8</sup> lebih dari heteroflavanon-A (2).

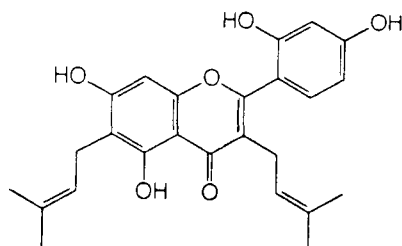
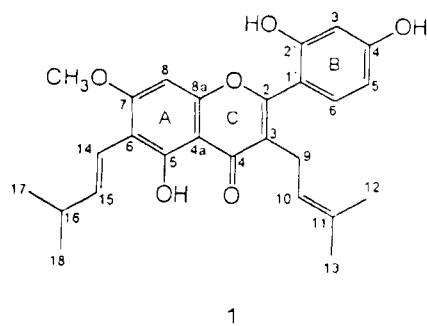
## 2 Percobaan

**Umum.** Semua titik leleh ditentukan dengan menggunakan alat penetapan titik leleh mikro. Spektrum UV dan IR diukur, masing-masing dengan spektrofotometer Beckman DU-7000 dan Shimadzu FTIR 8501. Spektrum  $^1\text{H}$ - dan  $^{13}\text{C}$ -NMR diukur dengan menggunakan spektrometer Bruker AM 300, yang bekerja pada 300,1 MHz ( $^1\text{H}$ -) dan 75,4 MHz ( $^{13}\text{C}$ -), atau spektrometer JEOL JNM A5000, yang bekerja pada

500 MHz ( $^1\text{H}$ -) dan 125,6 MHz ( $^{13}\text{C}$ -), menggunakan TMS sebagai standar internal. Spektrum massa tumbukan elektron (EIMS) diperoleh dengan menggunakan spektrometer massa VG Autospec (8000 V) atau spektrometer massa JMS-HM20. Kromatografi cair vakum (KCV) dilakukan dengan menggunakan Si gel Merck 60 GF<sub>254</sub>, kromatografi tekan dengan Si gel Merck 60 (230 - 400 mesh), dan analisis kromatografi lapis tipis (KLT) pada pelat berlapis Si gel Merck Kieselgel 60 F254, 0,25 mm.

**Pengumpulan Bahan Tumbuhan.** Bahan kayu dan kulit batang *A. champeden* dikumpulkan pada bulan Agustus 1995 dari desa Curug Poncol, Kecamatan Gunung Sindur, Kabupaten Bogor, Jawa Barat. Tumbuhan ini diidentifikasi oleh Herbarium Bandungense, Jurusan Biologi, Institut Teknologi Bandung, dan dikonfirmasi oleh Herbarium Bogoriense, Kebon Raya Bogor, Bogor, dan spesimennya disimpan di kedua herbarium tersebut.

**Ekstraksi dan Isolasi.** Kayu yang telah dikeringkan dan digiling (3.2 kg) diekstraksi secara tuntas berturut-turut dengan n-heksan dan metanol. Setelah pelarut diuapkan dari ekstrak metanol, pada tekanan rendah, diperoleh residu berwarna kuning (96 g). Residu dilarutkan dalam campuran air-metanol (4:6) dan fraksi yang larut diekstraksi dengan kloroform, menghasilkan ekstrak kloroform (33 g). Sebagian (15 g) dari ekstrak kloroform total difraksinasi dengan KCV Si gel dengan menggunakan campuran eluen  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -EtOAc, EtOAc, dan EtOAc-MeOH dengan kepolaran yang meningkat, menghasilkan 67 fraksi. Penggabungan fraksi-fraksi tersebut berdasarkan hasil analisis KLT menghasilkan sepuluh fraksi utama. Fraksi keempat (600 mg) difraksinasi lebih lanjut dengan menggunakan kromatografi tekan dan campuran eluen  $\text{CHCl}_3$ -EtOAc (1:4), menghasilkan zat padat (132 mg), yang dikristalisasi dari campuran  $\text{CHCl}_3$ -heksan menghasilkan artokarpin (1) (56 g).<sup>10</sup> Dengan menggunakan cara yang sama, dari kulit batang diperoleh heteroflavanon-A (2) (5 mg).<sup>11</sup>



**Artokarpin (1):** diperoleh sebagai kristal kuning, t.l. 185-186 °C; IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  3350 (OH), 1651 (C=O keton), 1622, 1552, 1481  $\text{cm}^{-1}$  (benzen); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{maks}}$  (log  $\epsilon$ ) 282 (4,67), 319 (4,59), 351 (4,40) nm; (MeOH + NaOH) 282 (4,65), 336 (4,61), 3.51 (4,62) nm; sedangkan penambahan  $\text{AlCl}_3$  dan NaOAc tidak menimbulkan perubahan terhadap spektrum awal.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  1,08 (3H, d,  $J = 7$  Hz, H-17), 1,08 (3H, d,  $J = 7$  Hz, H-18), 1,38 (3H, s, H-12), 1,57 (3H, s, H-13), 2,44 (1H, m, H-16), 3,09 (2H, d melebar,  $J = 7$  Hz, H-9), 3,88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,09 (1H, t,  $J = 7$  Hz, H-10), 6,38 (1H, d,  $J = 16$  Hz, H-14), 6,40 (1H, dd,  $J = 1$  dan 8, H-5'), 6,50 (1H, s, H-8), 6,55 (1H, d,  $J = 1$  Hz, H-3'), 6,62 (1H, dd,  $J = 7$  dan 16 Hz, H-15), 7,07 (1H, d,  $J = 8$  Hz, H-6'), 13,86 (1H, s, C-5 OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75,4 MHz)  $\delta$  183,9 (s, C-4), 164,3 (s, C-7), 163,6 (s, C-2), 161,9 (s, C-4'), 159,7 (s, C-5), 158,0 (s, C-8a), 157,8 (s, C-2'), 142,8 (d, C-15), 132,8 (d, C-6'), 132,4 (s, C-11), 122,8 (d, C-10), 122,2 (s, C-3), 117,2 (d, C-14), 113,2 (s, C-1'), 110,4 (s, C-6), 108,0 (d, C-5'), 106,0 (s, C-4a), 103,7 (d, C-3'), 90,7 (d, C-8), 34,5 (d, C-16), 25,9 (q, C-12), 24,9 (t, C-9), 23,2 (q, C-17), 23,2 (q, C-18), 17,7 (q, C-13); EIMS  $m/z$   $[\text{M}]^{+}$  436, 393 ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$ , puncak dasar), 381 ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7$ ), 379 ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$ ), 363, 217, 179, 147, 137, 94, 69, 55; spektrum massa resolusi tinggi tembakan atom cepat (HRFABMS)  $m/z$   $[\text{MH}]^{+}$  437,1908 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ ).

**Heteroflavanon-A (2):** diperoleh sebagai kristal putih, t.l. 183-184 °C; IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  3225 (OH), 1633 (C=O keton), 1605, 1587, 1470  $\text{cm}^{-1}$  (benzen); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{maks}}$  285, 320 nm, yang tidak berubah pada penambahan reagen geser NaOH,  $\text{AlCl}_3$ , NaOAc, maupun  $\text{H}_3\text{BO}_3$ . Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5,98 (1H, dd,  $J = 14$  dan 3 Hz, H-2), 3,92 (1H, dd,  $J = 17$  dan 14 Hz, H-3<sub>ax</sub>), 2,50 (1H, dd,  $J = 17$  dan 3 Hz, H-3<sub>eq</sub>), 3,78 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,81 (6H, 2s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6,02 (1H, d,  $J = 2$  Hz, H-8), 6,03 (1H, d,  $J = 2$  Hz, H-6), 6,16 (2H, s, H-3', H-5'), 12,23 (1H, s, C-5 OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125,6 MHz)  $\delta$  198,4 (s, C-4), 167,5 (s, C-7), 164,3 (s, C-5), 164,1 (s, C-8a), 162,1 (s, C-4'), 160,1 (s, C-2'), 160,1 (s, C-6'), 106,1 (s, C-1'), 103,2 (s, C-4a), 94,7 (d, C-6), 93,8 (d, C-8), 91,0 (d, C-3'), 91,0 (d, C-5'), 71,5 (d, C-2), 55,8 (q,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 55,6 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 55,4 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 40,0 (t, C-3); EIMS  $m/z$   $[\text{M}]^{+}$  360, 194, 179 (194 -  $\text{CH}_3$ ), 181 (puncak dasar), 168, 167 (194 -  $\text{CHCH}_2$ ).

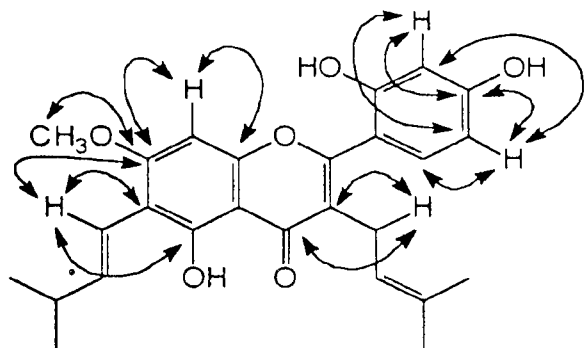
**Evaluasi Biologi.** Pada pengujian toksisitas dengan menggunakan udang *Artemia salina*, sesuai dengan cara yang diuraikan oleh Meyer dkk.,<sup>18</sup> senyawa **1** memperlihatkan  $\text{LC}_{50}$  24,3  $\mu\text{g/mL}$ . Pada pengujian inhibisi penyerapan asam amino leusin melalui membran usus ulat sutera *Bombyx mori*, senyawa **1** dan senyawa **2** masing-masing memperlihatkan  $\text{IC}_{50}$  3,65 mmol/L dan  $\text{IC}_{50} > 10$  mmol/L.

### 3 Pembahasan

Pada ekstraksi kayu *A. champeden* dihasilkan senyawa artokarpin (**1**), sedangkan pada ekstraksi kulit batang spesies ini dihasilkan pula senyawa heteroflavanon-A (**2**). Kedua-duanya diperoleh melalui beberapa tahap fraksinasi, diikuti oleh pemilihan fraksi utama berdasarkan analisis kromatografi lapis tipis (KLT), dan kromatografi partisi.

Artokarpin (**1**) diperoleh sebagai kristal berwarna kuning, t.l. 185-186 °C. Spektrum massa (EIMS) senyawa **1** menunjukkan ion molekul  $\text{M}^{+}$  pada  $m/z$  436, sedangkan spektrum massa resolusi tinggi (HRFABMS) menunjukkan ion  $(\text{M} + \text{H})^{+}$  pada  $m/z$  437,1908 yang sesuai untuk rumus molekul  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$ . Spektrum ultraviolet (UV) senyawa **1** menunjukkan  $\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) pada 282, 319 (bahu), dan 351 nm, dan tidak memperlihatkan pergeseran batokromik, baik pada penambahan natrium asetat<sup>12</sup> maupun aluminium klorida.<sup>13</sup> Spektrum inframerah (IR) senyawa **1** memperlihatkan adanya serapan untuk gugus hidroksil pada  $\nu_{\text{maks}}$  3350  $\text{cm}^{-1}$  (melebar), karbonil terkelasi pada 1651  $\text{cm}^{-1}$ , dan cincin benzen pada 1622, 1570, dan 1481  $\text{cm}^{-1}$ . Spektrum resonansi magnet inti proton ( $^1\text{H-NMR}$ ) senyawa **1** memperlihatkan sinyal-sinyal pada  $\delta$  1,38 dan 1,57 (masing-masing 3H, s),  $\delta$  5,09 (1H, triplet melebar,  $J = 7$  Hz), dan  $\delta$  3,09 (2H, dublet melebar,  $J = 7$  Hz), yang merupakan ciri khas untuk gugus  $\gamma,\gamma$ -dimetilalil (prenil)  $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-]$ . Di samping itu, terdapat pula sinyal untuk enam proton pada  $\delta$  1,08 (6H, d,  $J = 7$  Hz) dan sinyal-sinyal pada  $\delta$  2,44 (1H, m),  $\delta$  6,38 (1H, d,  $J = 16$  Hz), dan  $\delta$  6,62 (1H, dd,  $J = 7$  dan 16 Hz), yang khas untuk gugus 3-metil-1-butenil  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-]$ . Spektrum  $^1\text{H-NMR}$  memperlihatkan pula adanya sinyal untuk satu gugus metoksi ( $\text{CH}_3\text{O}$ ) pada  $\delta$  3,88 (3H, s), satu proton aromatik pada  $\delta$  6,50 (1H, s), dan proton untuk gugus hidroksil yang berikatan hidrogen pada  $\delta$  13,86 (1H, s). Pada spektrum  $^1\text{H-nmr}$  senyawa **1** juga ditemukan adanya sinyal-sinyal proton aromatik untuk suatu sistem ABC, pada  $\delta$  6,40 (1H, dd,  $J = 1$  dan 8 Hz),  $\delta$  6,55 (1H, d,  $J = 1$  Hz), dan  $\delta$  7,07 (1H, d,  $J = 8$  Hz), yang menunjukkan bahwa cincin B senyawa **1** tersubstitusi pada posisi-2' dan 4', sebagaimana lazimnya flavonoid yang berasal dari tumbuhan *Artocarpus*. Selanjutnya, spektrum  $^1\text{H-NMR}$  senyawa **1** tidak menunjukkan adanya sinyal singlet ( $\delta$  6,3) yang mencirikan proton pada posisi C-3 senyawa flavon.<sup>12</sup> Pada spektrum massa EI senyawa **1**, kecuali puncak ion molekul  $\text{M}^{+}$  pada  $m/z$  436, terdapat pula puncak-puncak lain yang bermakna pada  $m/z$  393  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ , 381  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7]^+$ , untuk fragmen-fragmen ion hasil fragmentasi gugus isoprenil dan fragmen ion pada  $m/z$  179, untuk fragmentasi *retro*-Diels-Alder. Fragmen-fragmen ion ini menyarankan bahwa kedua gugus isoprenil yang terdapat pada

senyawa **1** terikat pada posisi C-3 dan C-6.<sup>14</sup> Berdasarkan analisis spektrum UV, IR, MS, dan <sup>1</sup>H-NMR di atas dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa **1** adalah turunan flavon yang teroksidasi pada posisi-5,7,2',4', yang mengandung gugus  $\gamma,\gamma$ -dimetilalil (prenil) pada posisi-3,<sup>15</sup> dan gugus 3-metil-1-butenil pada posisi C-6. Kesimpulan ini didukung oleh spektrum <sup>13</sup>C-NMR senyawa **1** yang menunjukkan adanya 26 atom karbon, termasuk enam atom karbon aromatik yang teroksidasi pada  $\delta$  157,8, 158,0, 159,7, 161,9, 163,6, dan 164,3, satu atom karbon metilen pada  $\delta$  24,9, satu atom karbon gugus metoksi pada  $\delta$  56,6, satu atom karbon metin alifatik pada  $\delta$  34,5, dan satu atom karbon metin aromatik pada  $\delta$  90,7. Spektrum ini mirip dengan spektrum <sup>13</sup>C-NMR kudraflavon C (**3**)<sup>16</sup> dan senyawa-senyawa turunan 3-prenilflavon teroksidasi-5,7,2',4' lainnya<sup>1</sup> (Tabel 1). Pada spektrum senyawa **1**, harga-harga geseran kimia cincin B dan gugus  $\gamma,\gamma$ -dimetilalil (prenil) sama seperti atom-atom karbon yang sebanding dari kudraflavon (**3**), dan harga geseran kimia dari atom karbon metilen ( $\delta$  24,9) dari gugus prenil yang terikat pada posisi C-3 sesuai dengan harga ( $\delta$  23,5 - 24,9) untuk atom karbon yang sebanding dari senyawa-senyawa 3-prenilflavon.<sup>17</sup> Adapun posisi relatif gugus metoksi dan kedua substituen isoprenil pada kerangka flavon dibuktikan lebih lanjut dengan bantuan spektrum HMBC; proton gugus metoksi pada  $\delta$  3,88 memperlihatkan korelasi jarak jauh dengan karbon pada  $\delta$  164,3 (C-7), yang menunjukkan bahwa gugus metoksi terikat pada posisi C-7. Selanjutnya, proton metilen pada  $\delta$  3,09 (H-9) memperlihatkan korelasi jarak jauh dengan karbon karbonil pada  $\delta$  183,9 (C-4), sedangkan proton vinil pada  $\delta$  6,38 (H-14) dengan karbon pada  $\delta$  159,7 (C-5),  $\delta$  110,4 (C-6), dan  $\delta$  164,3 (C-7), yang berarti bahwa gugus  $\gamma,\gamma$ -dimetilalil dan gugus 3-metil-1-butenil masing-masing terikat pada posisi C-3 dan C-6 (Gambar 1). Berdasarkan hasil-hasil di atas disarankan bahwa senyawa **1** adalah 3-( $\gamma,\gamma$ -dimetilalil)-6-(3-metil-1-butenil)-7-metoksi-5,2',4'-trihidroksiflavon, atau artokarpin, seperti ditunjukkan oleh struktur **1**.



Gambar 1 Beberapa korelasi HMBC yang terpending senyawa **1**

Senyawa heteroflavanon-A (**2**) ditemukan sebagai kristal berwarna putih, t.l. 183-184 °C, M<sup>+</sup> pada  $m/z$  360 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>). Spektrum UV senyawa **2** menunjukkan adanya serapan maksimum pada panjang gelombang 285 dan 320 nm dan memperlihatkan pergeseran batokromik pada penambahan aluminium klorida, tetapi tidak bergeser pada penambahan natrium asetat.<sup>12</sup> Spektrum IR senyawa **2** memperlihatkan adanya pita serapan hidroksil yang kuat pada 3225 cm<sup>-1</sup> dan sinyal karbonil terkelasi pada 1633 cm<sup>-1</sup>, dan cincin benzen pada 1605, 1587, dan 1470 cm<sup>-1</sup>. Spektrum <sup>1</sup>H-NMR senyawa **2** menunjukkan adanya tiga sinyal pada  $\delta$  5,98 (1H, dd,  $J$  = 14 dan 3 Hz), 3,92 (1H, dd,  $J$  = 17 dan 14 Hz), dan 2,50 (1H, dd,  $J$  = 17 dan 3 Hz) yang merupakan ciri khas untuk proton H-2, H-3<sub>ax</sub> dan H-3<sub>eq</sub> dari suatu kerangka flavanon,<sup>12</sup> yang didukung oleh spektrum <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY senyawa **2**. Spektrum <sup>1</sup>H-NMR juga memperlihatkan sinyal pada  $\delta$  3,78 (3H, s), 3,81 (6H, 2s), dan 3,83 (3H, s) untuk empat gugus metoksil (CH<sub>3</sub>O). Di samping itu, terdapat pula dua sinyal pada  $\delta$  6,02 (1H, d,  $J$  = 2 Hz) dan 6,03 (1H, d,  $J$  = 2 Hz) untuk dua proton aromatik yang berorientasi-*meta* pada cincin A, dan satu sinyal pada  $\delta$  6,16 (2H, s) untuk dua proton aromatik yang ekuivalen pada cincin B. Tambahan lagi, spektrum <sup>1</sup>H-NMR memperlihatkan pula suatu sinyal fenol yang berikatan hidrogen pada  $\delta$  12,23. Pada spektrum massa EI senyawa **2**, kecuali puncak ion molekul M<sup>+</sup> pada  $m/z$  360, terdapat pula puncak-puncak lain yang bermakna pada  $m/z$  194, 179 [194 - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 168, dan 167 untuk fragmen-fragmen ion hasil fragmentasi jenis *retro*-Diels-Alder, sedangkan fragmen pada  $m/z$  167 [194 - CHCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> selaras dengan ion floroglusinol.<sup>11</sup> Data spektrum massa (MS) dan spektrum <sup>1</sup>H-NMR, bersama-sama dengan spektrum UV yang menunjukkan adanya pergeseran batokromik pada penambahan AlCl<sub>3</sub>, menyarankan bahwa senyawa **2** adalah 5-hidroksi-7,2',4',6'-tetrametoksiflavanon atau heteroflavanon-A. Spektrum <sup>13</sup>C-NMR (Tabel 1) juga memperlihatkan geseran-geseran kimia yang sebanding dengan yang dilaporkan sebelumnya untuk heteroflavanon-A.<sup>11</sup> Selanjutnya, konstanta kopling antara proton H-2 dan H-3<sub>ax</sub> sebesar 14 Hz menunjukkan bahwa cincin B menempati kedudukan ekuatorial, yang berarti bahwa stereokimia relatif senyawa **2** sama seperti lazimnya ditemukan pada turunan flavanon.

**Tabel 1** Geseran kimia  $^{13}\text{C}$ -NMR senyawa 1, 2, dan 3 <sup>16</sup>

(C)	(1*)	(3**)	(2***)
2	163,6	162,0	71,5
3	122,2	121,5	40,0
4	183,9	183,0	198,4
4a	106,0	105,0	103,2
5	159,7	160,0	164,3
6	110,4	111,8	94,7
7	164,3	162,3	167,5
8	90,7	93,5	93,8
8a	158,0	157,0	164,1
1'	113,2	113,1	106,1
2'	157,8	157,1	160,1
3'	103,7	103,9	91,0
4'	161,9	161,3	162,1
5'	108,0	108,1	91,0
6'	132,8	132,2	160,1
9	24,9	24,6	
10	122,8	122,7	
11	132,4	132,0	
12	25,9	25,8	
13	17,7	17,9	
14	117,2	22,0	
15	142,8	123,3	
16	34,5	131,4	
17	23,2	25,9	
18	23,2	27,6	
OCH <sub>3</sub>	56,6		55,4
			55,6
			55,8 x 2

\* Diukur dalam metanol-*d*<sub>4</sub>\*\* Diukur dalam aseton-*d*<sub>6</sub>\*\*\* Diukur dalam kloroform-*d*<sub>3</sub>

Artokarpin (1) memiliki toksisitas yang tinggi pada uji *bioassay* terhadap udang *Artemia salina*,<sup>18</sup> (LC<sub>50</sub> 24,3 µg/mL), sebanding dengan siklocampedol (IC<sub>50</sub> 15,1 µg/mL), flavon terisoprenilasi lainnya yang ditemukan pada *A. champeden*.<sup>7</sup> Di samping itu, artokarpin (1) menghambat transportasi asam amino leusin melalui membran usus ulat sutera *Bombyx mori* (IC<sub>50</sub> 3,65 mmol/L), lebih besar dibandingkan dengan heteroflavanon-A (IC<sub>50</sub> > 10 mmol/L), tetapi lebih kecil dibandingkan dengan siklocampedol (IC<sub>50</sub> 0,23 mmol/L).<sup>8</sup>

#### 4 Kesimpulan

Pada penelitian ini, dari tumbuhan *Artocarpus champeden* telah berhasil ditemukan untuk pertama

kalinya dua senyawa turunan flavonoid, masing-masing suatu flavon terisoprenilasi dan suatu flavanon langka yang teroksigenasi pada posisi-2',4',6', walaupun kedua senyawa tersebut telah ditemukan pula baru-baru ini dari *A. heterophyllus*.<sup>10,11</sup> Berdasarkan hasil uji *bioassay* artokarpin (1) dan heteroflavanon-A (2), dibandingkan dengan siklocampedol, dapat disimpulkan bahwa adanya gugus isoprenil yang tersubstitusi pada atom C-3 dari kerangka molekul flavon merupakan persyaratan yang diperlukan untuk kedua aktivitas, dalam uji toksisitas dengan udang *Artemia salina* dan inhibisi transportasi asam amino melalui membran usus ulat sutera *Bombyx mori*, dimaksud di atas. Penelitian mengenai ilmu kimia *A. champeden* masih dilanjutkan.

#### 5 Ucapan terima kasih

Penelitian ini didukung oleh dana penelitian Riset Unggulan Terpadu, Dewan Riset Nasional, Menteri Negara Riset dan Teknologi. Terima kasih disampaikan pula kepada Herbarium Bogoriense, Bogor, dan Herbarium Bandungense, Jurusan Biologi, Institut Teknologi Bandung, yang telah membantu mengidentifikasi spesimen tumbuhan.

#### 6 Kepustakaan

1. Nomura, T. (1988). "Phenolic Compounds of the Mulberry Tree and Related Plants", dalam *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz, W., Grisebach, H., Kirby, C. W., dan Tamm, Ch. (Ed.), Springer-Verlag, Vienna, 53, 87.
2. Nomura, T. dan Hano, Y. (1994). "Isoprenoid-substituted Phenolic Compounds of Moraceous Plants", *Nat. Prod. Rep.* 11, 205.
3. (a) Heyne, K. (1987). "Tumbuhan Berguna Indonesia", Departemen Kehutanan; (b) Iwasaki, T. dan Ogata, Y. (1995). "Medicinal Herb Index in Indonesia", 2nd Ed. PT. Eisai Indonesia.
4. Achmad, S. A., Ghisalberti, E. L., Hakim, E. H., Makmur, L., dan Manurung, M. (1992). "A Sesquiterpene Alcohol from *Litsea amara*". *Phytochemistry*, 31, 2153.
5. Achmad, S. A., Azminah, Effendy, Ghisalberti, E. L., Hakim, E. H., Makmur, L., dan White, A. H. (1992). "Structural Studies of the Bioactive Furano Sesquiterpenes from *Cryptocarya densiflora* (Lauraceae)". *Aust. J. Chem.* 45, 445.
6. Hakim, E.H., Achmad, S. A., Effendy, Ghisalberti, E. L., Hockless, D. C. R., dan White, A. H. (1993).

- "Structural Studies of Three Sesquiterpenes from *Litsea spp.* (Lauraceae)". *Aust. J. Chem.* **46**, 1355.
7. Achmad, S. A., Hakim, E. H., Juliawaty, L. D., Makmur, L., Suyatno, Aimi, N., dan Ghisalberti, E. L., (1996). "New Prenylated Flavone from *Artocarpus champeden*", *J. Nat. Prod.*, **59**, 878.
  8. Parenti, P., Pizzigoni, A., Hanozet, G., Hakim, E.H., Makmur, L., Achmad, S.A., dan Giordana, B. (1997). "A New Prenylated Flavone from *Artocarpus champeden* Inhibits the K<sup>+</sup>-Dependent Amino Acid Transport in *Bombyx mori* Midgut", *Biochem. Biophys. Res. Communic.* (Telah dikirim untuk publikasi).
  9. (a) S.A. Achmad (data yang belum dipublikasi); (b) Meijer, L. (1996) "Chemical Inhibitors of Cyclin-dependent Kinases". *Trend in Cell Biol.* **6**, 393.
  10. Lin, C.-N, Lu, C.-M., dan Huang, B.-H. (1995). "Flavonoids from *Artocarpus heterophyllus*", *Phytochemistry*, **40**, 1447.
  11. Lu, C.-M. dan Lin, C.-N. (1993). "Two 2',4',6'-Trioxxygenated Flavanones from *Artocarpus heterophyllus*", *Phytochemistry*, **33**, 909.
  12. Mabry, T. J.; Markham, K. R. dan Thomas, M. B. (1970). "The Systematic Identification of Flavonoids", Springer-Verlag, New York.
  13. Sherif, E.A., Gupta, R.K., dan Krishnamurti, M. (1980). "Anomalous AlCl<sub>3</sub> Induced U.V. Shift of C-alkylated Polyphenols", *Tetrahedron Lett.* **21**, 641.
  14. Takayama, M., Fukai, T., Hano, Y., dan Nomura, T. (1992). "Mass Spectrometry of Prenylated Flavonoids", *Heterocycles*, **33**, 405.
  15. Nomura, T. Fukai, T., Yamada, S., dan Katayanagi, M. (1978). "Studies on the Constituents of the Cultivated Mulberry Tree. I. Three New Prenylflavones from the Root Bark of *Morus alba* L.", *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 1394.
  16. Hano, Y., Matsumoto, Y., Shinohara, K., Sun, J.-Y., dan Nomura, T. (1990). "Cudraflavones C and D, Two New Prenylflavones from the Root Bark of *Cudrania tricuspidata* (Carr.) Bur.", *Heterocycles*, **31**, 1339.
  17. Fukai, T. dan Nomura, T. (1996). "Variations in the Chemical Shift of Benzylic Methylene Carbon of Prenyl Group on Heterocyclic Prenylphenols", *Heterocycles*. **42**, 911
  18. Meyer, N., Ferrigini, N.R., Putnam, J. E., Jacobsen, D. E., Nichols, D. E., dan McLaughlin, J. L. (1982). "Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents", *Planta Med.* **45**, 31