

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PANITIA UJIAN DISERTASI TAHAP I (UJIAN TERTUTUP)</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>PRAKATA</b> .....	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>ABSTRAK</b> .....	xvi
<b>ABSTRACT</b> .....	xix
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Pendekatan Strategi Penelitian.....	5
2.2 Landasan Teoritis dan Empiris .....	6
2.2.1 Alkaloid kuinolin dan kuinolon .....	8
2.2.2 Asilfloroglusinol .....	16
2.2.3 Kumarin .....	18
2.2.4 Asam sinamat.....	19
2.2.5 Flavonoid .....	20
2.3 Keunggulan Penelitian.....	22
2.4 Kebaruan Penelitian.....	23

<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	<b>25</b>
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	25
3.2 Hipotesis Penelitian .....	29
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>30</b>
4.1 Pengumpulan Bahan Tumbuhan.....	30
4.2 Analisis Kromatografi Lapis Tipis .....	30
4.3 Preparasi Bahan Ekstrak dan Senyawa Hasil Isolasi .....	30
4.4 Verifikasi Kemurnian Senyawa Hasil Isolasi .....	31
4.5 Identifikasi dan Penentuan Struktur Senyawa Hasil Isolasi .....	31
4.6 Penentuan Aktivitas Antikanker .....	31
4.6.1 Kultur sel .....	31
4.6.2 Uji aktivitas antikanker.....	32
4.6.3 Analisis hubungan struktur dan aktivitas antikanker.....	32
4.7 Diagram Alir Penelitian.....	33
<b>BAB V Hasil Dan Pembahasan</b> .....	<b>34</b>
5.1 Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder dari Daun <i>M. denhamii</i> (Seem) T.G. Hartley.....	34
5.1.1 Data sifat fisik dan spektroskopi senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari adun <i>M. denhamii</i> (Seem) T.G. Hartley .....	40
5.1.2 Penentuan struktur senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>M. denhamii</i> (Seem) T.G. Hartley .....	45
5.2 Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder dari Daun <i>M. quercifolia</i> T.G. Hartley .....	73
5.2.1 Data sifat fisik dan spektroskopi senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>M. quercifolia</i> T.G. Hartley .....	75
5.2.2 Penentuan struktur senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>M. quercifolia</i> T.G. Hartley .....	77
5.3 Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder dari Daun <i>M. glabra</i> (Blume) T.G. Hartley.....	91

5.3.1 Data sifat fisik dan spektroskopi senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>M. glabra</i> (Blume) T.G. Hartley.....	93
5.3.2 Penentuan struktur senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>M. glabra</i> (Blume) T.G. Hartley.....	95
5.4 Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder dari Daun <i>M. xanthoxyloides</i> (F. Muell) T.G. Hartley.....	105
5.4.1 Data sifat fisik dan spektroskopi senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>Melicope xanthoxyloides</i> (F. Muell) T.G. Hartley.....	108
5.4.2 Penentuan struktur senyawa metabolit sekunder hasil isolasi dari daun <i>Melicope xanthoxyloides</i> (F. Muell) T.G. Hartley....	110
5.5 Biogenesis dan Biosintesis Senyawa Hibrid <i>Melicope</i> .....	120
5.6 Kajian Umum Aktivitas Sitotoksik Senyawa Hasil Isolasi Terhadap Sel P-388, HeLa, dan MCF-7 .....	128
5.6.1 Sitotoksisitas senyawa hibrid dan monomer.....	130
5.6.2 Sitotoksisitas senyawa flavonol.....	133
5.6.3 Sitotoksisitas senyawa alkaloid kuinolin dan akridon .....	134
5.5 Makna Penemuan Senyawa Fenolik Terhadap Fitokimia <i>Melicope</i> ..	135
<b>BAB VI Kesimpulan Dan Saran .....</b>	<b>138</b>
6.1 Kesimpulan .....	138
6.2 Saran .....	140
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>141</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan petunjuk, bimbingan dan kemudahan-Nya, Penulis dapat menyelesaikan disertasi ini yang merupakan proses akhir dari pendidikan program Doktor di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga. Dengan selesainya disertasi ini, perkenankan penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

Tjitjik Srie Tjahjandarie, Ph.D., selaku promotor yang dengan tulus dan penuh keikhlasan untuk mendorong penulis mengikuti pendidikan program Doktor, penuh kesabaran serta kasih sayangnya dalam memberikan ilmu, wawasan, arahan, saran, nasehat, koreksi, dorongan semangat untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program Doktor sampai dengan selesainya penyusunan naskah disertasi ini. Beliau lah yang telah menjadikan penulis sampai kedalam tahapan paling tinggi dalam suatu strata pendidikan. Perjuangan dan pengorbanan beliau yang sangat besar terhadap penulis dalam membimbing dari awal studi pendidikan program Magister hingga program Doktor yang tak henti-hentinya meyakinkan akan pentingnya pencapaian studi strata paling tinggi dalam dunia pendidikan. Banyak pelajaran yang berharga yang didapatkan penulis dari beliau terutama tentang keikhlasan, ketangguhan, kesabaran, kemandirian, keberanian, dan ketekunan dalam memaknai suatu permasalahan.

Dr. Mulyadi Tanjung, MS., selaku ko-promotor yang memperjuangkan penulis untuk bisa mengikuti pendidikan program Doktor hingga dapat menyelesaikan pendidikan strata tinggi di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga. Didikan beliau yang keras, tegas, mandiri, bertanggung jawab, berani, dan tidak mudah putus asa menjadikan penulis dapat menyelesaikan pendidikan program Doktor. Kesabaran dan ketulusan beliau dalam memberikan wawasan, arahan, saran, nasehat, dorongan semangat dan segenap ilmunya beliau berikan kepada penulis. Dari beliau penulis banyak belajar tentang arti kedisiplinan tentang pendalaman ilmu kimia terutama dalam bidang kimia organik bahan alam, keterampilan dalam berfikir untuk menjalankan penelitian hingga dapat melakukan publikasi internasional secara mandiri. Kebesaran hati beliau dalam menerima penulis dari awal pendidikan Sarjana hingga Doktor sebagai anak didiknya sungguh merupakan nilai yang tak bisa dihargai dan merupakan kesempatan yang sangat berharga.

Kedua orang tua, (alm) Sugianto dan Sulastri, atas segala cinta dan ketulusan hati, yang dengan penuh kesabaran membesarkan, mendidik dan memberikan dorongan semangat untuk menggapai gelar doktor serta memberikan kebebasan dalam mengembangkan diri untuk menggapai suatu cita-cita. Nasehat beliau akan pentingnya ilmu untuk kehidupan dunia dan akhirat sungguh menjadi cambukan bagi penulis untuk bisa menjadi orang yang beruntung dan sukses. Seluruh dukungan moril dan materiil dari Bapak dan Ibu sungguh sangat luar biasa dan tidak akan pernah bisa dilakukan untuk membalas semuanya. Teruntuk Papa, yang telah membuat penulis berjanji untuk menyelesaikan pendidikan program Doktor dan mejadi seorang pengajar di saat-saat terakhir Papa, Papa yang telah memberikan semangat dan dorongan untuk terus maju dan berjuang atas segala kendala yang dihadapi penulis dalam menyelesaikan pendidikan program Doktor.

Kakak Drg. Danang Saputra yang selalu menemani dan memberikan semangat untuk tidak pernah berhenti berusaha dan dengan segala kerelaan dan keikhlasan untuk membantu dan mengalah untuk kepentingan penulis sehingga pendidikan program Doktor ini dapat diselesaikan dengan baik.

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Prof. Win Darmanto, M.Si, Ph.D yang telah memberikan fasilitas penelitian selama mahasiswa program Doktor.

Ketua Program Studi Doktor Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Airlangga, Dr. Alvinda Novi Kristanti, DEA yang telah memberikan ijin dan menerima penulis sebagai mahasiswa program Doktor.

Panitia Penguji pada ujian kualifikasi hingga tertutup Prof. Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si, Dr. Alvinda Novi Kristanti, DEA, Dr. Nanik Siti Aminah, M.Si, Prof Dr. Achmad Fuad Hafid, MS, Apt, Prof. Taslim Ersam, MS, Prof Yana Maolana Syah, MS, Ph.D, dan Prof Unang Supratman yang telah memberikan saran dan usulan yang membangun demi perbaikan naskah disertasi.

Ketua Departemen Kimia, Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas Airlangga, Prof. Dr. Purkan, M.Si yang telah memberikan ijin untuk melakukan penelitian khususnya fasilitas laboratorium kimia.

Kepala Lembaga Penyakit Tropis Prof. Maria Lucia Inge Lusida dr., M.Kes., Ph.D., SpMK., yang telah memberikan kesempatan penulis dalam pengoperasian alat *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) dan menggunakan segala fasilitas yang ada di laboratorium *Institute Tropical Diseases* (ITD) selama proses penelitian.

Ketua kelompok studi *Natural Product Medicine Research and Development* Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si., Apt., yang telah memberikan keleluasaan dan kepercayaan penulis menggunakan dan mengoperasikan alat *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) selama melakukan penelitian.

Prof. Yana Maolana Syah, MS., Ph.D, yang telah memberikan masukan dan arahan penulis dalam menyelesaikan penelitan disertasi serta membantu dalam menganalisis spektroskopi massa resolusi tinggi (HRESIMS) di laboratorium *Basic Science*, FMIPA, Institut Teknolgi Bandung.

Ketua Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, Dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta, dr Tri Baskoro Tunggal Satoto, M.Sc., Ph.D., yang telah memberikan kesempatan penulis untuk memanfaatkan semua fasilitas laboratorium parasitologi dalam pengujian kanker.

Seluruh anggota Kelompok Studi *Natural Product Medicine Research and Development*; Prof. Dr. Achmad Fuad Hafid, MS., Apt., Lidya Tumewu, S.Farm., Apt., M.Farm., Hikatul Ilmi, S.Si, M.Si., Adita Ayu Permatasari, S.Si., M.Si., Myrna Adianti S.Si., M.Kes., Ph.D., Farida Ifadotunnikmah, S.Farm., M.Sc., Apt., Fendi Yoga Wardana, S.Si., M.Farm., Devi Kartika Sari, S.Si., dan Djuli Wahyudi atas bantuan dan kerjasamanya serta persahabatan yang terjalin selama penulis menempuh studi.

Seluruh anggota grup riset Kimia Organik Bahan Alam, Departemen Kimia, Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas Airlangga, angkatan 2014-2017 yang telah memberikan keceriaan, semangat dan bantuan terhadap penulis dalam menempuh studi.

Akhir kata, kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya, atas segala bantuan kepada penulis, semoga Allah SWT senantiasa memberikan berkah atas segala kebaikan. Besar harapan penulis agar hasil penelitian disertasi ini memberikan sumbangsih yang berarti bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, Agustus 2020

Penulis

Ratih Dewi Saputri

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
2.1	Pendekatan strategi penelitian tumbuhan <i>Melicope</i> .....	5
2.2	Senyawa alkaloid tumbuhan <i>M. moluccana</i> .....	8
2.3	Struktur alkaloid kuinolon <i>Melicope</i> .....	9
2.4	Struktur alkaloid kuinolon terisoprenilasi <i>Melicope</i> .....	10
2.5	Jalur biosintesis alkaloid kuinolon dan kuinolin.....	11
2.6	Senyawa hibrid tumbuhan <i>M. denhamii</i> .....	13
2.7	Senyawa sikloadisi [2+2] tumbuhan <i>Melicope</i> .....	15
2.8	Pembentukan senyawa adduct Diels-Alder tumbuhan <i>Melicope</i> .....	16
2.9	Senyawa jenis benzopiran <i>Melicope</i> .....	17
2.10	Reduksi karbonil senyawa benzopiran <i>Melicope</i> .....	18
2.11	Senyawa kumarin <i>Melicope</i> .....	19
2.12	Senyawa asam sinamat <i>M. dehamii</i> .....	20
2.13	Senyawa turunan kuersetin <i>M. borbonica</i> , <i>M. lunu-ankenda</i> dan <i>M. quercifolia</i> .....	21
2.14	Senyawa flavanon ter-O-isoprenilasi dan flavanon ter-O-geranilasi <i>Melicope</i> .....	21
3.1	Bagan kerangka konseptual .....	28
5.1	Skema kerja isolasi daun <i>M. denhamii</i> .....	39
5.2	Struktur senyawa N-metilflindersin .....	46
5.3	Struktur senyawa flindersin .....	47
5.4	Struktur senyawa melikodenin J .....	49
5.5	Korelasi HMBC yang penting pada senyawa melikodenin J.....	50
5.6	Korelasi NOEs senyawa melikodenin J .....	50
5.7	Pembentukan senyawa melikobiskuinolin B (4) melalui reaksi <i>adduct</i> Diels-Alder [4+2] .....	53
5.8	Pembentukan senyawa melikodenin L (5) melalui reaksi sikloadisi [4+2].....	56

5.9	Pembentukan senyawa melikodenin K (6) melalui reaksi sikloadisi [4+2].....	59
5.10	Korelasi HMBC yang penting pada senyawa melikodenin K (6).....	60
5.11	Korelasi HMBC dan Pembentukan senyawa melikodenin E (7) melalui reaksi sikloadisi [2+2].....	63
5.12	Struktur senyawa melikodin A (8).....	65
5.13	Struktur senyawa boropinol B (10).....	66
5.14	Struktur kimia senyawa metilevodionol (9).....	68
5.15	Struktur senyawa bergapten (11).....	69
5.16	Struktur senyawa isopimpinelin (12).....	71
5.17	Struktur kimia senyawa santotoksin (13).....	71
5.18	Skema kerja isolasi daun <i>M. quercifolia</i> .....	74
5.19	Struktur senyawa melikuersifolin A (14).....	78
5.20	Korelasi HMBC yang penting pada senyawa melikuersifolin A (14)....	79
5.21	Korelasi HMBC yang signifikan untuk senyawa melikuersifolin B (15).....	81
5.22	Struktur senyawa melikodenin F (16) hasil isolasi.....	84
5.23	Korelasi HMBC dan spektrum NOE senyawa melikodenin F (16).....	85
5.24	Struktur senyawa melikodenin I (17).....	88
5.25	Korelasi HMBC yang penting pada senyawa melikodenin I (17).....	89
5.26	Skema kerja isolasi daun <i>M. glabra</i> .....	94
5.27	Struktur dan korelasi HMBC yang penting pada senyawa pasipodol (18).....	96
5.28	Struktur dan korelasi HMBC yang penting pada senyawa ternatin (19).....	99
5.29	Struktur senyawa meliglabin (20).....	101
5.30	Struktur dan korelasi HMBC yang penting pada senyawa meliternatin (21).....	103
5.31	Skema kerja isolasi daun <i>M. xanthoxyloides</i> .....	107
5.32	Struktur dan korelasi HMBC yang penting pada senyawa 1,3,4-trimetoksi-10-metil-9-akridon (22).....	110

5.33	Struktur dan korelasi HMBC yang penting pada senyawa melisiloidin (23).....	113
5.32	Struktur dan korelasi yang penting pada senyawa epoksin (24).....	115
5.33	Struktur dan korelasi yang penting pada senyawa evodin (25) .....	116
5.34	Struktur dan korelasi yang penting pada senyawa anhidroepoksin (26).....	117
5.35	Struktur dan korelasi HMBC yang penting pada senyawa melikopidin (27).....	119
5.36	Biogenesis senyawa melikodenin J (3), E (7), dan F (16) .....	122
5.37	Jalur biogenesis senyawa melikuersifolin A (14) dan B (15) .....	123
5.38	Jalur biogenesis senyawa melikodenin I (17), K (6), L (5), dan melikobiskuinolin B (4) .....	124
5.39	Skema hubungan biogenesis senyawa hibrid dan senyawa monomer .....	125
5.40	Grafik hubungan toksisitas senyawa hibrid terhadap sel P-388, HeLa, dan MCF-7 .....	132
5.41	Grafik sitotoksik senyawa penyusun hibrid terhadap sel P-388, HeLa dan MCF-7 .....	132
5.42	Grafik sitotoksik senyawa flavonoid terhadap sel P-388, HeLa dan MCF-7 .....	134
5.43	Grafik sitotoksik senyawa alkaloid kuinolin dan akridon terhadap terhadap sel P-388, HeLa dan MCF-7 .....	135



## DAFTAR TABEL

Nomor	Judul	Halaman
2.1	Keragaman senyawa metabolit sekunder tumbuhan <i>Melicope</i> .....	7
2.2	Data aktivitas antikanker dan antimalaria senyawa alkaloid <i>M. moluccana</i> .....	9
5.1	Distribusi dan keragaman kerangka senyawa hasil isolasi dari <i>M. denhamii</i> , <i>M. quercifolia</i> , <i>M. glabra</i> , dan <i>M. xanthoxyloides</i> dengan aktivitasnya sebagai antikanker terhadap sel kanker P-388, HeLa, dan MCF-7 .....	35
5.2	Data spektrum NMR senyawa N-metilflindersin (1) dan flindersin (2) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	47
5.3	Data spektrum NMR senyawa melikodenin J (3) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	51
5.4	Data spektrum NMR senyawa melikobiskuinolin B (4) dalam CDCl <sub>3</sub> ..	54
5.5	Data spektrum NMR senyawa melikodenin L (5) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	57
5.6	Data spektrum NMR senyawa melikodenin K (6) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	61
5.7	Data spektrum NMR senyawa melikodenin E (7) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	64
5.8	Data spektrum NMR senyawa melikodin A (8) dan boropinol (10) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	67
5.9	Data spektrum <sup>1</sup> H dan <sup>13</sup> C-NMR senyawa metilevodionol (9) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	68
5.10	Data spektrum NMR senyawa bergapten (11), isopimpinellin (12), dan santotoksin (13) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	72
5.11	Data spektrum <sup>1</sup> H dan <sup>13</sup> C-NMR senyawa melikuersifolin A (14) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	80
5.12	Data spektrum <sup>1</sup> H dan <sup>13</sup> C-NMR senyawa melikuersifolin B (15) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	82
5.13	Data spektrum <sup>1</sup> H dan <sup>13</sup> C-NMR senyawa melikodenin F (16) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	86
5.14	Data spektrum NMR senyawa melikodenin I (17) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	90
5.15	Data spektrum NMR senyawa pasipodol (18) dalam aseton- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	97
5.16	Data spektrum NMR senyawa ternatin (19) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	99
5.17	Data spektrum NMR senyawa meliglabin (20) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	102

5.18	Data NMR pada senyawa meliternatin ( <b>21</b> ) dalam aseton <i>d</i> <sub>6</sub> .....	104
5.19	Data spektrum NMR senyawa 1,3,4-trimetoksi-10-metil-9-akridon ( <b>22</b> ).....	111
5.20	Data spektrum NMR senyawa melisiloidin ( <b>23</b> ) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	113
5.21	Data spektrum <sup>1</sup> H dan <sup>13</sup> C-NMR senyawa epoksin ( <b>25</b> ), evodin ( <b>26</b> ) dan anhidroepoksin ( <b>27</b> ) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	118
5.22	Data spektrum <sup>1</sup> H dan <sup>13</sup> C-NMR senyawa melikopidin ( <b>27</b> ) dalam CDCl <sub>3</sub> .....	119
5.23	Pembentukan senyawa hibrid sikloadisi [2+2] dan [4+2] ( <i>adduct</i> Diels-Alder) beserta monomer penyusunnya.....	127
5.24	Aktivitas sitotoksik senyawa hasil isolasi terhadap sel kanker murine leukimia P-388, sel kanker rahim HeLa, dan sel kanker payudara MCF-7.....	130

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Judul	Halaman
1	Daftar Riwayat Hidup .....	147
2	Publikasi Jurnal Internasional NPS.....	149
3	Publikasi Jurnal Internasional NPR .....	150
4	Publikasi Jurnal of Physic Conferences .....	151
5	Publikasi Jurnal Sains dan Kesehatan (SINTA) .....	152
6	Spektrum Melikodenin J .....	153
7	Spektrum Melikodenin K.....	156
8	Spektrum Melikodenin L .....	159
9	Spektrum Melikuersifolin A .....	162
10	Spektrum Melikuersifolin B.....	165
11	Spektrum Meliglabin .....	168
12	Spektrum Melisiloidin.....	171
13	Data mentah uji antikanker .....	174