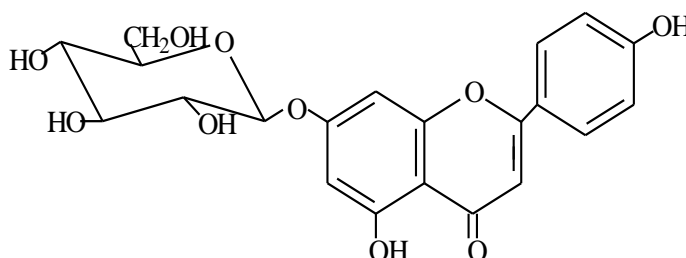


DIKTAT / BAHAN AJAR
KIMIA ORGANIK BAHAN ALAM

FLAVONOID



OLEH :
I MADE OKA ADI PARWATA



JURUSAN KIMIA
LABORATORIUM KIMIA ORGANIK
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS UDAYANA
DENPASAR
2016

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa / Ida Sang Hyang Widhi Wasa karena berkatNya saya dapat menyelesaikan penyusunan Bahan Ajar Kimia Organik Bahan Alam, yang materinya **struktur, jenis-jenis, reaksi-reaksi dan bioaktivitas dari flavonoid** tepat pada waktu yang kami rencanakan.

Materi Flavonoid ini dipergunakan sebagai acuan untuk membantu Mahasiswa Kimia yang menempuh mata kuliah Kimia Organik Bahan Alam, Fitokimia, Uji Bioaktivitas dan Obat Tradisional serta para pembaca yang tertarik dalam mengetahui dasar-dasar senyawa flavonoid.

Kami menyadari materi ini jauh dari sempurna, maka dari itu penulis mohon kritikan yang membangun dari pembaca yang menekuni atau yang tertarik mempelajari Kimia Organik Bahan Alam atau Fitokimia, khususnya flavonoid.

Melalui kesempatan ini penulis tak lupa mengucapkan banyak terima kasih sama teman-teman sejawat yang membantu terselesaikannya Bahan Ajar ini.

Akhir kata semoga Materi Flavonoid ini ada manfaatnya bagi para pembaca, khususnya mahasiswa kimia dan para pembaca yang menekuni senyawa-senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan obat.

Oktober, 2016

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN SAMPUL.....	i
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II JENIS JENIS FLAVONOID.....	2
2.1 Aglikon Flavonoid	4
2.2 Flavonoid glikosida	5
2.2.1 Flavonoid O-glikosida	5
2.2.2 Flavonoid C-glikosida	7
2.3 Flavonoid Sulfat	8.
2.4 Biflavonoid	8
2.5 Aglikon flavonoid optik aktif	9
2.6 Biosintesis Flavonoid	10
2.7 Reaksi-reaksi Flavonoid	15
2.7.1 Reaksi Flavon dan flavonol	15
2.7.2 Reaksi Antosianin dan antosianidin	20
2.8 Interkonversi dan sintesis Flavonoid	23
2.8.1 Interkonversi khalkon dan flavonol	23
2.8.2 Flavanon menjadi flavon dan flavonol	25
2.8.3 Khalkon menjadi flavon dan flavonol	27
2.8.4 Flavon menjadi garam flavillium	28
2.8.5 Sintesis flavon dan flavonol	29
2.9 Bioaktivitas Flavonoid	31
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Nama lazim dan struktur flavonoid C-glikosida	8.
Tabel 2.2 Aglikon flavonoid yang lazim ada dalam tumbuhan	13
Tabel 2.3 Bioaktivitas Beberapa Senyawa Flavonoid	31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Dasar Flavonoid	2
Gambar 2.2 Sistem Penomoran Flavonoid	2
Gambar 2.3 Sistem Penomoran Khalkon	3
Gambar 2.4 Pita Serapan suatu flavonoid	3
Gambar 2.5 Struktur Dasar Flavonoid	5
Gambar 2.6 Flavonoid O-glikosida.....	6
Gambar 2.7 Flavonoid C-glikosida	7
Gambar 2.8 Struktur Biflavonoid	9
Gambar 2.9 Biosintesis Flavonoid	11
Gambar 2.10 Biosintesis Flavonoid	12
Gambar 2.11 Struktur Dasar Flavon dan Flavonol	15
Gambar 2.12 Reaksi Kuersetin	16
Gambar 2.13 Reaksi 5-metil-kuersetin	16
Gambar 2.14 Reaksi Flavon	17
Gambar 2.15 Reaksi Flavon	18
Gambar 2.16 Reaksi Flavon dan Flavonol	19
Gambar 2.17 Reaksi Antosianin dan Antosianidin	20
Gambar 2.18 Reaksi Kation Sianin	21
Gambar 2.19 Reaksi Antosianidin	22
Gambar 2.20 Reaksi Interkonversi Khalkon menjadi flavanon	24
Gambar 2.21 Interkonversi kalkon dan flavanon melalui isomerisasi.....	24
Gambar 2.22 Interkonversi Flavanon menjadi Flavon dan Flavonol	25
Gambar 2.23 Interkonversi Flavanon menjadi Flavon	26
Gambar 2.24 Interkonversi Flavon dan Flavonol menjadi Flavanium	28
Gambar 2.25 Interkonversi Kalkon menjadi Flavon dan Flavonol	29
Gambar 2.26 Interkonversi Kalkon menjadi Flavon dan Flavonol	30
Gambar 2.27 Mekanisme Pengaruh Flavonoid terhadap ROS	31
Gambar 2.28 Pengaruh Flavonoid terhadap radikal NO*	32
Gambar 2.29 Pengaruh Flavanon terhadap O ₂ *	33
Gambar 2.31 Mekanisme Vit.C dan Vit.E dalam menangkap ROS	34
Gambar 2.32 Reaksi Flavonoid dengan ROS dalam melindungi Lipida	36
Gambar 2.33 Reaksi Flavonoid dengan ROS	37
Gambar 2.34 Reaksi Flavonoid dengan Radikal HO*	38

BAB 1

PENDAHULUAN

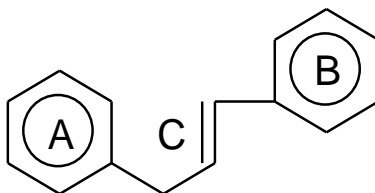
Suatu tanaman dalam mempertahankan kelangsungan hidupnya selalu melakukan metabolisme primer. Hasil metabolisme primer ini berupa metabolit primer seperti karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan mineral. Disamping adanya metabolisme primer, tanaman juga melakukan metabolisme sekunder yang mana metabolit primer sebagai prekursornya. Metabolisme sekunder dilakukan tanaman dalam mempertahankan hidupnya dari serangan biotik dan abiotik disekitar tumbuhnya. Hasil metabolisme sekunder berupa metabolit sekunder seperti senyawa – senyawa fenol, penil propanoid, saponin, terpenoid, alkaloid, tanin, steroid dan flavonoid.

Berbagai penelitian menyebutkan bahwa metabolit sekunder inilah yang mempunyai bioaktivitas farmakologis. Flavonoid pada tanaman meniran mempunyai bioaktivitas sebagai imunomodulator. Isoflavon pada kedelai dapat dipergunakan sebagai antioksidan alami. Pinostrobin hasil isolasi pada rimpang temu kunci (*Kaempferia pandurata* Roxb) mempunyai bioaktivitas menghambat aktivitas enzim topoisomerase I kanker payudara dan menghambat pertumbuhan fibrosarkoma melalui mekanisme kenaikan ekspresi p53 dan penurunan ekspresi VEGF (*Vascular Ephidermal Growth Factor*). Pinostrobin juga dapat dipergunakan sebagai antioksidan. Katecin yang ada pada teh yaitu Epilgalocatekin (EGC) dan Epilgalocatecin galat (EGCG) mempunyai bioaktivitas sebagai antioksidan.

BAB 2

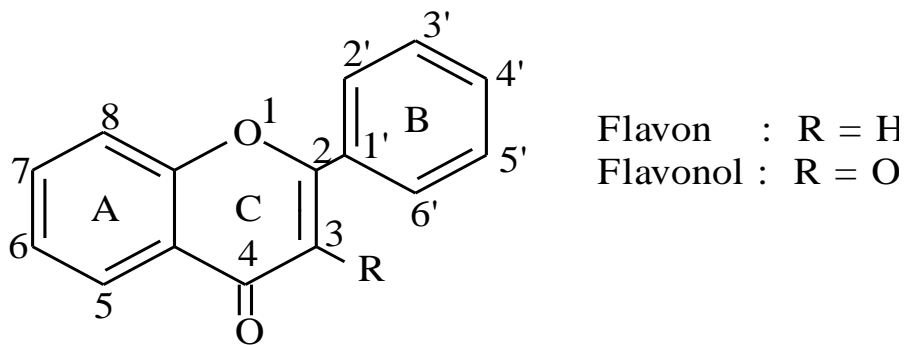
JENIS-JENIS FLAVONOID

Flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa fenol alam yang terbesar dalam tanaman. dan tersusun oleh 15 atom karbon sebagai inti dasarnya. Tersusun dari konfigurasi $C_6-C_3-C_6$ yaitu 2 cincin aromatik dan dihubungkan oleh tiga atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga. Seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini :



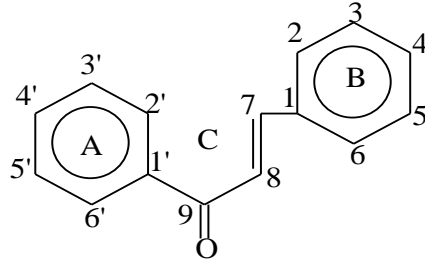
Gambar 2.1 Struktur Dasar Senyawa Flavonoid

Sistem penomoran senyawa flavonoid secara umum dimulai dari cincin C dan A dengan angka biasa dilanjutkan ke cincin B angka yang “beraksen” seperti yang ditunjukkan gambar berikut ini



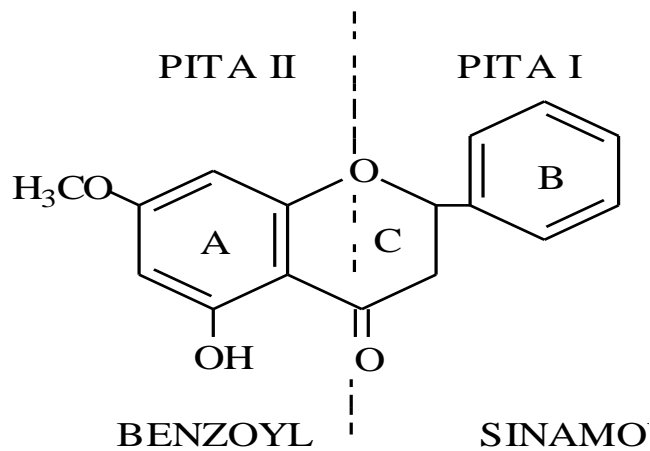
Gambar 2.2 Sistem penomoran flavonoid

Khusus untuk golongan khalkon penomoran dimulai dari cincin B dengan angka biasa kemudian dilanjutkan ke dalam cincin A dengan angka beraksen, seperti gambar berikut ini



Gambar 2.3 Sistem penomoran flavonoid golongan khalkon

Penggolongan senyawa flavonoid mula-mula didasarkan atas telaah sifat – sifat kelarutan dan hasil reaksi-reaksi warnanya, kemudian diikuti dengan pemeriksaan ekstrak yang telah dihidrolisis dengan metoda kromatografi. Adanya kemajuan teknologi dengan perkembangan instrumen spektroskopi penggolongan flavonoid didasari atas pergeseran panjang gelombang maksimum 2 pita serapan akibat adanya gugus sinamoil (pita serapan I) dan gugus benzoil (pita serapan II) dari senyawa flavonoid dalam spektrometri Ultra Violet dan Tampak seperti yang ditunjukkan dalam gambar berikut ini

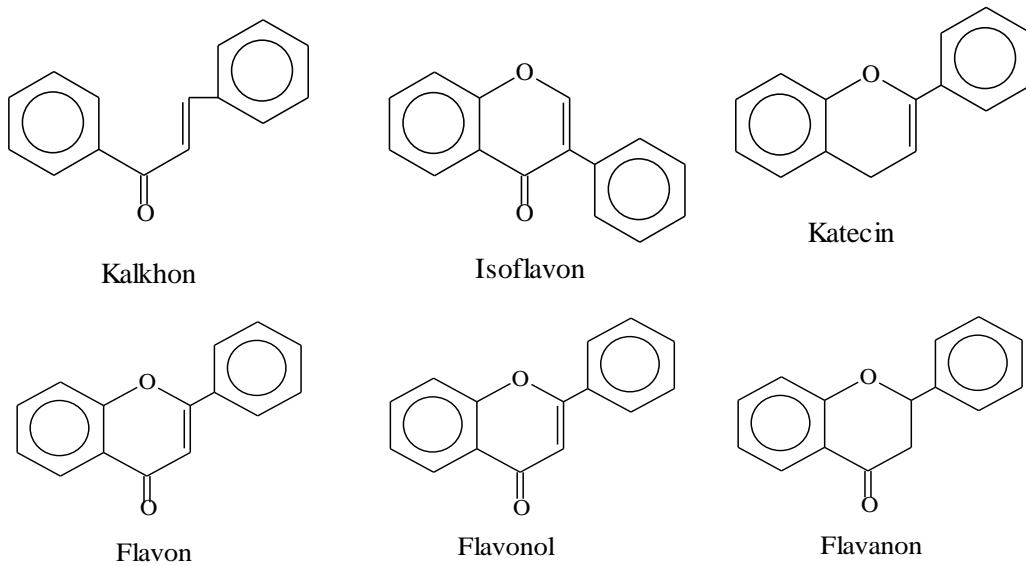


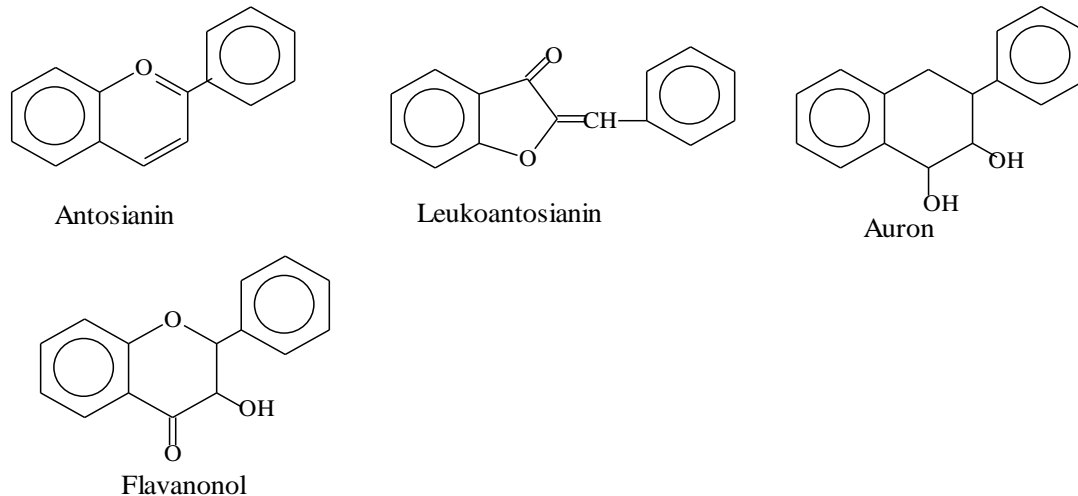
Gambar 2.4 Pita serapan suatu flavonoid

Adanya gugus-gugus fungsi yang terikat pada cincin flavonoid dapat di analisis dengan menambahkan suatu pereaksi geser pada larutan flavonoid dalam metanol seperti larutan $\text{AlCl}_3 + \text{HCl}$, AlCl_3 , NaOMe , NaOAc , $\text{NaOAc} + \text{H}_3\text{BO}_3$ (Iwang Sudiro, 1988). Senyawa flavonoid ada yang berupa **aglikon** saja dan ada pula yang berbentuk **glikosida** (**aglikon dan gula**). **Flavonoid** juga ada yang berikatan dengan gugus sulfat yang disebut **flavonoid sulfat** dan ada yang terikat dengan flavonoid lainnya disebut **biflavonoid**.

2.1 Aglikon Flavonoid

Aglikon Flavonoid dibagi dalam beberapa golongan dengan struktur dasar seperti flavon, flavonol, isoflavon, katekin, flavanon, leukoantosianin, auron, kalkon dan dihidroflavonol. Adapun struktur dasar dari flavonoid ditunjukkan oleh gambar berikut ini





Gambar 2.5 Struktur dasar flavonoid

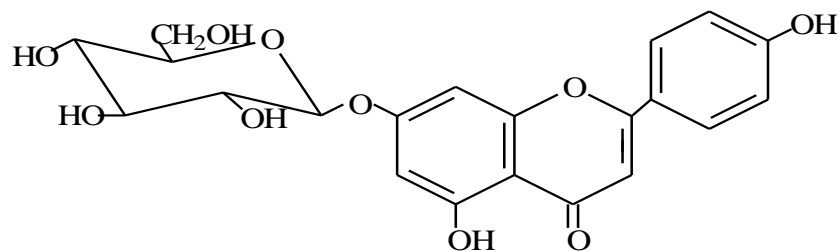
2.2 Flavonoid Glikosida

Flavonoid glikosida adalah flavonoid dimana aglikonnya berikatan dengan satu atau lebih gugus gula. Flavonoid glikosida dikelompokkan menjadi 2 yaitu **flavonoid-O-glikosida dan flavonoid-C-glikosida**. Flavonoid-O-glikosida adalah flavonoid dimana salah satu gugus hidroksil yang terikat pada flavonoid berikatan dengan gula. Flavonoid-C-glikosida adalah flavonoid dimana gula yang terikat langsung pada atom C daripada flavonoid atau inti benzena dari flavonoid. Dalam kenyataannya keberadaan di alam flavonoid-O-glikosida jauh lebih banyak dibandingkan dengan flavonoid-C-glikosida.

2.2.1 Flavonoid O-Glikosida

Flavonoid biasanya terdapat sebagai flavonoid O-glikosida, pada senyawa tersebut satu gugus hidroksil flavonoid (lebih) terikat pada satu gula (lebih) dengan ikatan hemiasetal yang tak tahan asam. Pengaruh glikosida menyebabkan flavonoid menjadi kurang reaktif dan lebih mudah larut dalam air (cairan), sifat terakhir memungkinkan penyimpanan flavonoid di dalam sebuah vakuola sel (tempat keberadaan flavonoid) walau pun gugus fungsi hidroksil pada setiap posisi dalam intiflavonoid dapat

diglikosilasi, kenyataannya hidroksil pada tempat tertentu mempunyai peluang yang lebih besar untuk terlikosilasi ketimbang tempat-tempat lain, misalnya : 7-OH pada flavon, isoflavon dan dihidroflavon ; 3,7-OH dalam flavonol dan dihidroflavonol dan 3,5-OH dalam antosianidin. Gula-gula yang biasa terikat adalah glukosa (paling banyak), galaktosa, ramnosa, xilosa dan arabinosa, kadang-kadang ditemukan alosa, manosa, fruktosa, apiosa dan asam glukuronat dan galakturonat. Disakarida sering juga terikat pada flavonoid misalnya soforosa (2-O- β -D-glukosil-D-glukosa) , gentibiosa (6-O- β -D-glukosil-D-glukosa) dll, kadang-kadang ada trisakarida maupun tetrasakarida. O-glikosilasi dan metilasi dalam tumbuhan merupakan biosintesis akhir yang dikatalis dan dibiosintesis oleh enzim yang khas. Ada kalanya glikosida mengalami modifikasi lebih lanjut dengan proses asilasi. Glikosida terasilasi mempunyai satu gugus (lebih) yang berkaitan dengan asam seperti asam asetat, dalam hal ini ikatannya adalah ikatan ester. Asam teresterifikasi secara efektif dengan gula seperti contoh berikut ini :

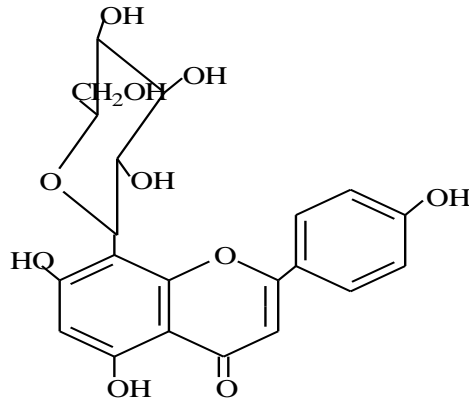


R = H , Apigenin 7-O- β -D-glukopiranosida
R =OCOCH₃, Apigenin 7-O- β -D-(6''-O-asetil) glukopiranosida

Gambar 2.6 Flavonoid-O-Glikosida

2.2.2 Flavonoid C-glikosida

Gula juga dapat terikat langsung pada atom karbon dari flavonoid dan dalam hal ini gula terikat pada inti benzena dengan suatu ikatan karbon-karbon yang tahan asam (bila dibandingkan dengan O-glikosida), glikosida ini disebut C-glikosida, ikatan terjadi pada C-6 dan C-8 dalam inti flavonoid. Jenis gula yang terikat lebih sedikit dibandingkan dengan O-glikosida seperti misalnya glukosa (viteksin, orientin); ramnosa (violantin) dll. Jenis aglikonnya yang terlihat sangat terbatas biasanya (isoflavan, flavanon dan flavonol) tapi hanya flavon yang sering ditemukan. Seperti halnya O-glikosida, C-glikosida juga mengalami modifikasi lebih lanjut yaitu mengalami O-glikosilasi (pada hidroksil gula atau fenol) atau mengalami asilasi (pada hidroksil gula). Adapun contoh-contoh Flavonoid C-glikosida adalah



Apigenin 8-C- β -D-glukopiranosida (viteksin)

Gambar 2.7 Flavonoid-C-glikosida

Tabel 2.1 Nama lazim dan struktur flavonoid C-glikosida

Nama Lazim	Aglikon	gula terikat pada	
		C-6	C-8
Veteksin	Apigenin	-	Glukosa
Isoviteksin	Apigenin	Glukosa	-
Visenin-1	Apigenin	Xilosa	Glukosa
Visenin-2	Apigenin	Glukosa	Glukosa
Visenin-3	Apigenin	Glukosa	Xilosa
Violantin	Apigenin	Glukosa	Ramnosa
Skaftosida	Apigenin	Glukosa	Arabinosa
Orientin	Luteolin	-	Glukosa
Isorientin	Luteolin	Glukosa	-
Skoparin	Krisoeriol	-	Glukosa
Keyakinin	7-metilkemferol	Glukosa	-
Hemifloin	Naringenin	Glukosa	-
Puerarin	Daidzein	Glukosa	-
Panikulatin	Genistein	Glukosa	Glukosa

2.3 Flavonoid Sulfat

Golongan flavonoid ini mudah larut dalam air dan mengandung satu ion sulfat atau lebih, yang terikat pada hidroksil fenol atau gula. Secara teknis senyawa ini sebenarnya bisulfat karena terdapat sebagai garam yaitu flavon-O-SO₃K, bagian bisulfat ini biasanya terikat pada hidroksil fenol yang masih bebas atau pada gula (Harborne, 1977). Senyawa ini penyebarannya terbatas sekali yaitu pada angiospermae yang mempunyai hubungan ekologi dengan habitat air.

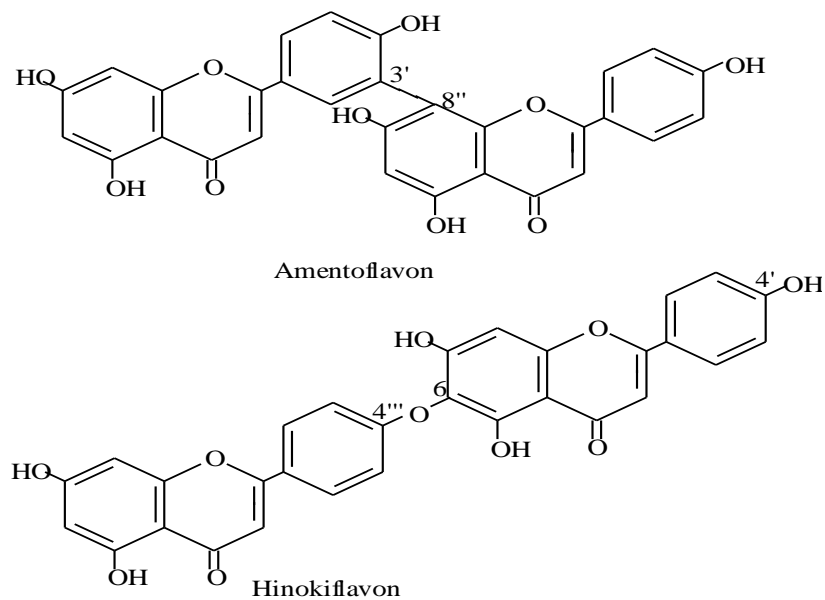
2.4 Biflavonoid

Biflavonoid adalah flavonoid dimer dimana yang biasa terlibat di sini adalah flavon dan flavanon yang secara biosintesis mempunyai pola oksigenasi yang sederhana 5,7,4' (kadang-kadang 5,7,3',4') dan ikatan dan ikatan antar flavonoidnya berupa ikatan karbon-karbon atau kadang-kadang ikatan eter (Gerger & Quinn, 1975). Monomer flavonoid yang digabungkan menjadi biflavonoid dapat berjenis sama atau berbeda, dan

letak ikatan berbeda-beda. Jenis ikatan karbon-karbon yang lebih sering ditemukan ialah ikatan 6,8''(gol. Agatisflavon), ikatan 8,8'' (gol. Kupresuflavon), ikatan 6,3'''(gol. Robustaflavon) dan ikatan 3,8''. Jenis ikatan eter ialah ikatan 6,4'''(gol. Hinokiflavon) dan ikatan 3',4' (gol. Oknaflavon).

Banyak sifat-sifat biflavonoid yang sifatnya sama dengan sifat monoflavonoid pembentuknya (spektrum UV-Vis, Uji Warna, dll, sehingga sukar untuk dikenali tapi KLT dapat membedakan monomer dan dimer dengan jelas dan dapat dipastikan dengan cara peleburan basa atau dengan spektroskopi massa.

Biflavonoid jarang ditemukan sebagai glikosida dan penyebarannya terbatas pada gimnospermae. Contoh biflavonoid adalah :



Gambar 2.8 Struktur Biflavonoid

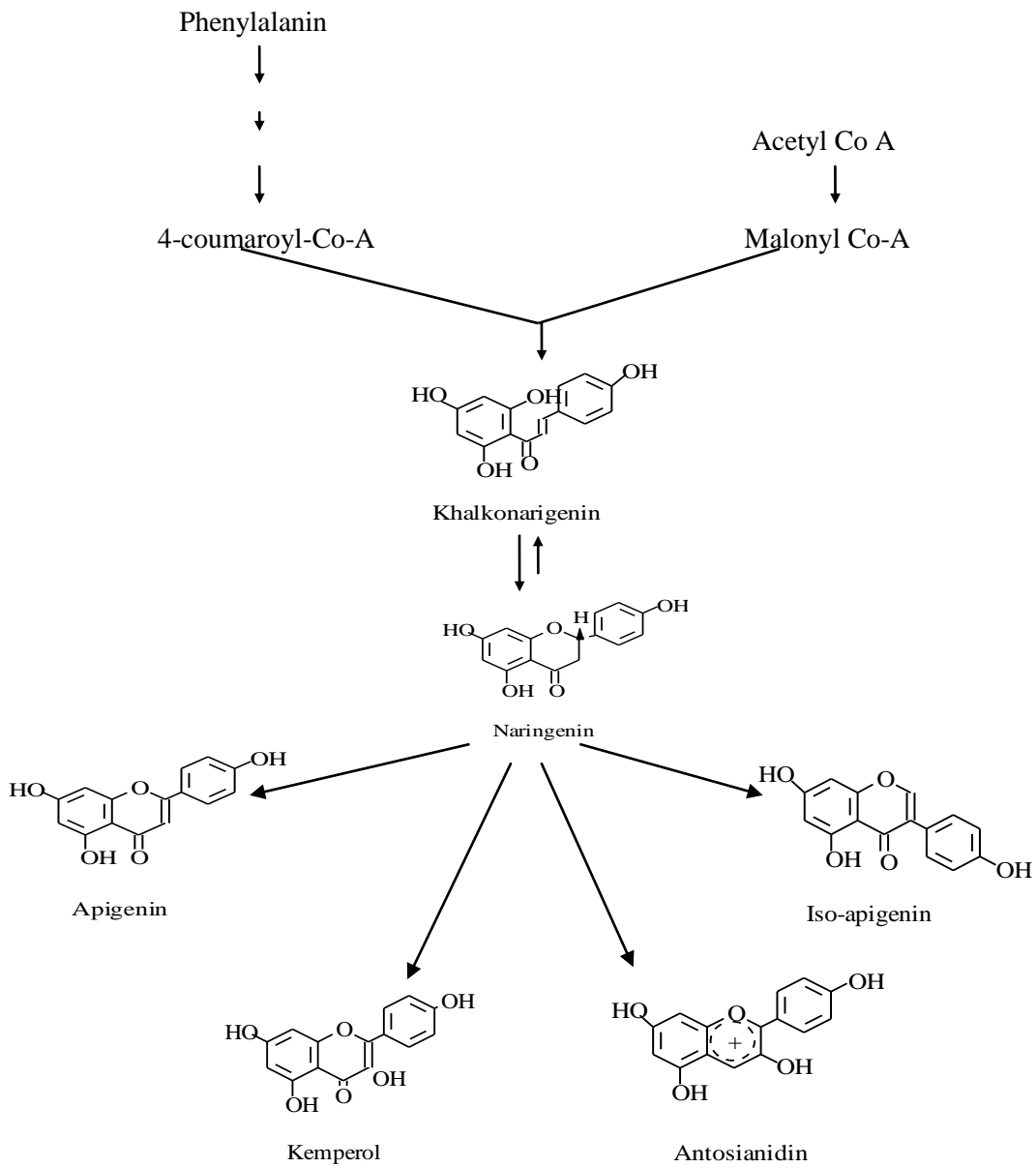
2.5 Aglikon Flavonoid yang optik aktif

Sejumlah Aglikon mempunyai atom karbon asimetric sehingga menunjukkan keaktifan optik (memutar cahaya terpolarisasi datar). Yang termasuk flavonoid optik aktif adalah flavanon, dihidroflavanol, katekin, rotenoid dan beberapa biflavonoid. Putaran

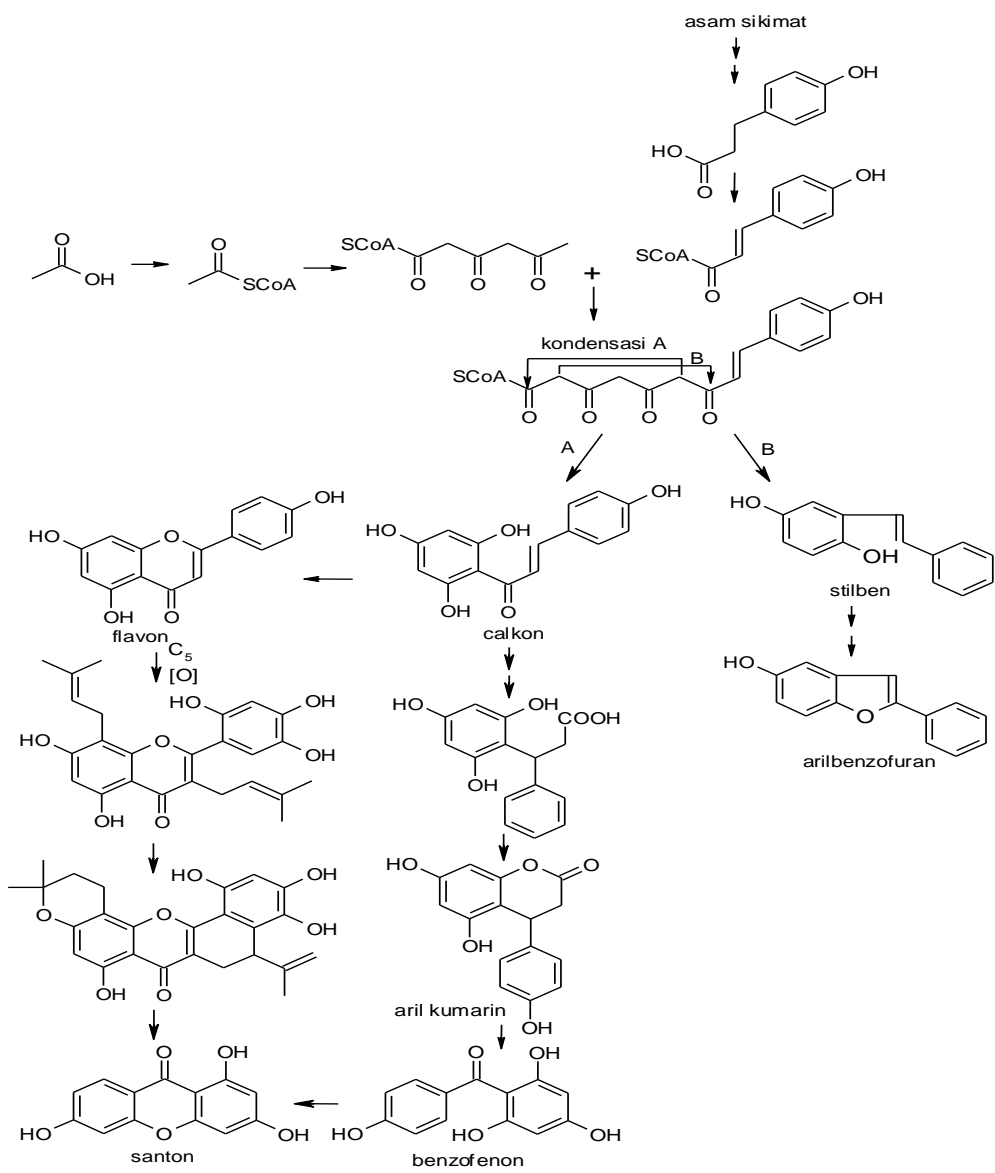
(menurut perjanjian pada 589,3 nm, garis D natrium) aglikon flavonoid alam berkaitan dengan stereokimia flavonoid. Jadi (-) flavanon putar kiri, yang normal mempunyai konfigurasi S pada C-2 (2S) sedangkan (+) flavanon mempunyai konfigurasi 2R. Contoh lainnya adalah (+) dihidroflavonol (trans) konfigurasinya 2R : 3R ; (-) epikatekin (cis) konfigurasinya 2R:3R ; (+) epikatekin (cis) konfigurasinya 2S:3S ; (+) katekin konfigurasinya 2R;3S. Cis dan trans dalam hal ini berhubungan dengan proton-proton yang terdapat pada atom C-asimetrik.

2.6 Biosintesis Senyawa Flavonoid

Senyawa flavonoid merupakan senyawa fenolik alam yang tersebar merata dalam dunia tumbuh-tumbuhan, tidak terdapat pada mikroorganisme, bakteri, alga, jamur dan lumut. Sebagian besar senyawa flavonoid dalam bentuk **glikosida** (gula dan aglikon) dan juga sebagai **aglikon**. Dalam bentuk glikosidanya flavonoid larut dalam air dan sedikit larut dalam pelarut organik. Struktur senyawa flavonoid secara biosintesis berasal dari penggabungan jalur sikimat C₆-C₃ (cincin A) dan jalur asetat malonat (Hahlbrock & Grisebach, 1975 ; Wong, 1976) . Flavonoid yang dianggap pertama kali terbentuk pada biosintesis ialah khalkon (Hahlbrock,1980), modifikasi lebih lanjut mungkin terjadi pada berbagai tahap dan menghasilkan penambahan (pengurangan) hidroksilasi, metilasi gugus hidroksil atau inti flavonoid; isoprenilasi gugus hidroksil atau inti flavonoid ; metilnasi gugus orto-dihidroksil, dimerisasi (pembentukan biflavonoid) ; pembentukan bisulfat dan yang terpenting, glikosilasi gugus hidroksil (**pembentukan O-glikosida**) atau inti flavonoid (**pembentukan flavonoid C-glikosida**). Secara lengkapnya biosintesis flavonoid dapat dilihat dalam skema atau gambar berikut ini :



Gambar 2.9 Biosintesis Flavonoid



Gambar 2.10 Biosintesis Flavonoid

Tabel 2.2 Aglikon flavonoid pilihan yang sering dijumpai, nama lazim, struktur dan sumber utama dalam tumbuhan

Aglikon flavonoid	Struktur	Sumber
Flavon		
Krisin	5,7-OH	<i>Populus</i>
Baikalein	5,6,7-OH	<i>Scutellaria</i>
Apigenin	5,7,4'-OH	<i>Petroselinum</i>
Akasetin	4'-Me apigenin	<i>Robinia</i>
Skutelarein	5,6,7,4'-OH	<i>Scutellaria</i>
Hispidulin	6-Me skutelarein	<i>Ambrosia</i>
Luteolin	5,7,3',4'-OH	<i>Reseda</i>
Krisoeriol	3'-Me luteolin	<i>Eriodictyon</i>
Diosmetin	4'-Me luteolin	<i>Diosma</i>
Trisetin	5,7,3',4',5'-OH	<i>Lathyrus</i>
Trisin	3',5'-Me trisetin	<i>Triticum</i>
Flavonol		
Galangin	3,5,7-OH	<i>Alpinia</i>
Fisetin	3,7,3',4'-OH	<i>Rhus</i>
Kemferol	3,5,7,4'-OH	<i>Delphinium</i>
Kemferida	4'-Me kemferol	<i>Alpinia</i>
Robinetin	3,7,3',4',5'-OH	<i>Robina</i>
Herbasetin	3,5,7,8,4'-OH	<i>Gossypium</i>
Kuersetin	3,5,7,3',4'-OH	<i>Quercus</i>
Ramnetin	7-Me kuersetin	<i>Rhamnus</i>
Isoramnetin	3'-Me kuersetin	<i>Cheiranthus</i>
Mirisetin	3,5,7,3',4',5'-OH	<i>Myrica</i>
Kuersetagenin	3,5,6,7,3',4'-OH	<i>Tagetes</i>
Gosipetin	3,5,7,8,3',4'-OH	<i>Gossypium</i>
Antosianidin		
Apigenidin	5,7,4'-OH	<i>Rechsteineria</i>
Luteolinidin	5,7,3',4'-OH	<i>Rechsteineria</i>
Pelargonidin	3,5,7,4'-OH	<i>Pelargonium</i>
Sianidin	3,5,7,3',4'-OH	<i>Centaurea</i>
Peonidin	3'-Me sianidin	<i>Paeonia</i>
Delfinidin	3,5,7,3',4',5'-OH	<i>Delphinium</i>
Petunidin	3'-Me delfinidin	<i>Petunia</i>
Malvidin	3',5'-Me delfinidin	<i>Malva</i>
Isoflavon		
Daidzein	7,4'-OH	<i>Pueraria</i>
Formononetin	4'-Me daidzein	<i>Ononis</i>
Genistein	5,7,4'-OH	<i>Genista</i>
Biokanin A	4'-Me genistein	<i>Cicer</i>
Orobol	5,7,3',4'-OH	<i>Orobus</i>
Tektorigenin	5,7,4'-OH 6-OMe	<i>Iris</i>
Baptigenin	5,7,3',4',5'-OH	<i>Baptisia</i>

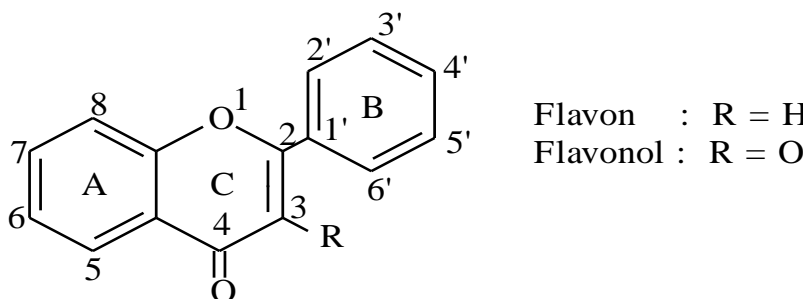
Flavanon Pinocembrin Likuiritigenin Naringenin Sakuranetin Eriodiktiol Hesperetin	5,7-OH 7,4'-OH 5,7,4'-OH 7-Me naringenin 5,7,3',4'-OH 4'-Me eriodiktiol	<i>Pinus</i> <i>Glycyrrhiza</i> <i>Prunus</i> <i>Prunus</i> <i>Eriodictyon</i> <i>Prunus</i>
Dehidroflavonol Pinobanksin Aromadendron Fustin Taksifolin	3,5,7-OH 3,5,7,4'-OH 3,7,3',4'-OH 3,5,7,3',4'-OH	<i>Pinus</i> <i>Eucalyptus</i> <i>Rhus</i> <i>Pseudotsuga</i>
Biflavonoid Agatisflavon Kupresuflavon Amentoflavon Ginkgetin Siadopitisin Robustaflavon Hinokiflavon Oknaflavon	6,8''-biapigenin 8,8''-biapigenin 3',8''-biapigenin amentoflavon 7,4-dimetileter amentoflavon 7,4',4''''-trimetileter 6,3''''-biapigenin 6,4''''-bi-O-apigenin 3',4''''-bi-O-apigenin	<i>Agathis</i> <i>Cupressus</i> <i>Cupressus</i> <i>Ginkgo</i> <i>Ginkgo</i> <i>Agathis</i> <i>Cupressus</i> <i>Ochna</i>
Khalkon Isolikuiritigenin Khalkonaringenin Butein Okanin	2',4',4-OH 2',4',6',4-OH 2',4',3,4-OH 2',3',4',3,4,-OH	<i>Acacia</i> <i>Salix</i> (sebagai 2'-O-glukosida) <i>Acacia</i> <i>Acacia</i>
Auron Sulfuretin Aureusidin Maritimetin Leptosidin	6,3',4'-OH 4,6,3',4'-OH 6,7,3',4'-OH 6,3',4'-OH,7-OMe	<i>Bidens</i> <i>Antirrhinum</i> <i>Bidens</i> <i>Coreopsis</i>

Sumber : Markam, 1988.

2.7 Reaksi-reaksi Flavonoid

2.7.1 Reaksi Flavon dan Flavonol

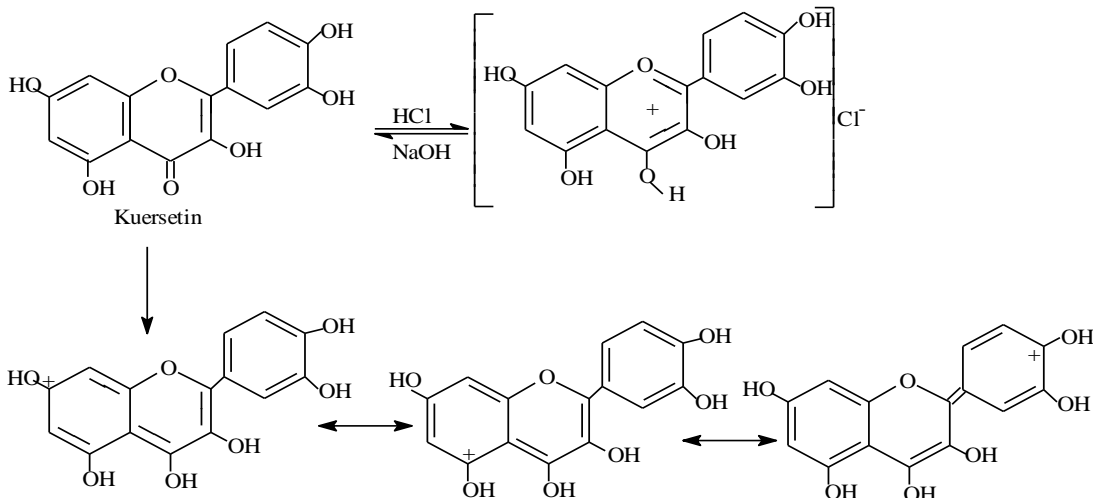
Flavon dan flavonol adalah jenis flavonoid yang sering ditemukan di alam, flavon mempunyai struktur dari 2-fenilbenzofiran-4-on, sedangkan flavonol dapat dianggap 3-hidroksiflavon :



Gambar 2.11 Struktur dasar Flavon dan Flavonol

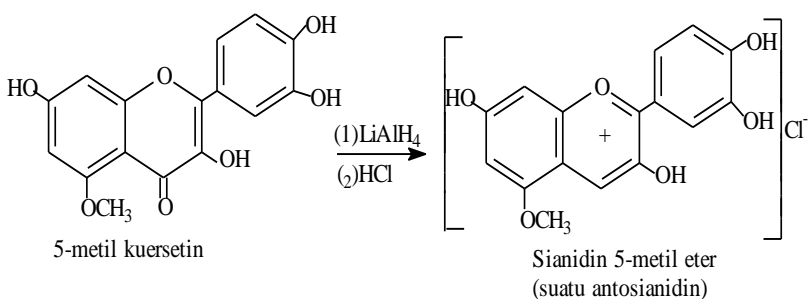
Oleh karena flavon adalah juga benzopiranon, maka flavon dan flavonol dengan asam mineral menghasilkan garam benzopiranium yang berwarna yang disebut juga **garam flavilium**. Garam ini bila diperlakukan dengan basa menghasilkan kembali senyawa flavon semula.

Dengan adanya gugus hidroksil (metoksil) pada posisi 5,7 atau 4' yang mampu menampung muatan positif pada posisi-posisi ini, maka struktur ini yang terlibat dalam resonansi dari garam flavilium akan bertambah. Dengan perkataan lain, dengan adanya gugus hidroksil (metoksil) pada posisi tersebut, maka ion flavilium menjadi lebih stabil, yang berarti pula bahwa kebasahan flavon tersebut akan bertambah. Adapun contoh terbentuknya garam flavilium adalah :



Gambar 2.12 Reaksi Kuersetin

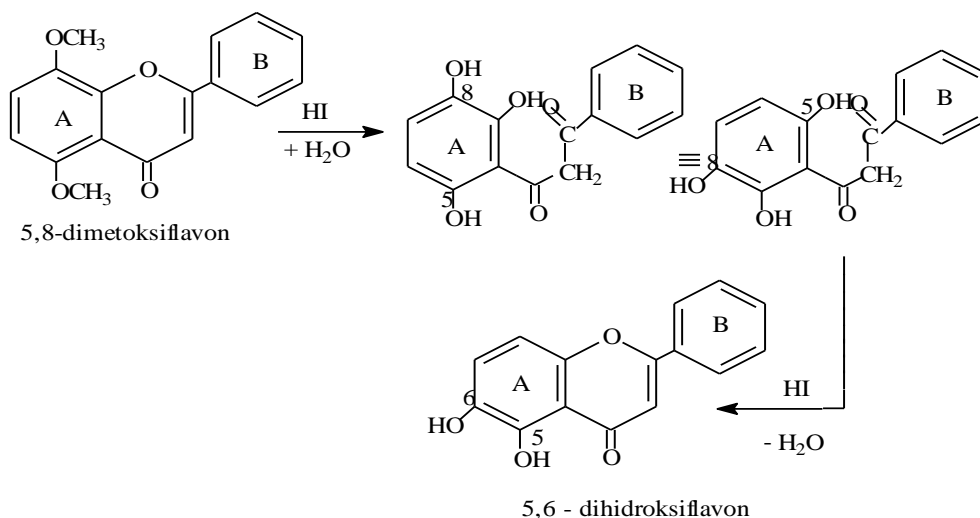
Flavon dan Flavonol dapat pula melakukan reaksi yang sejenis dengan γ -piron. Bila flavon atau flavonol direduksi menjadi senyawa 4-hidroksi yang sebanding, selanjutnya diperlakukan dengan asam mineral, dihasilkan **garam flavilium** atau antosianidin. Misalnya 5-metilkuersetin bila direaksikan dengan litium aluminium hidrida maka akan dihasilkan sianidin 5-metil eter seperti yang ditunjukkan berikut ini :



Gambar 2.13 Reaksi 5-metil kuersetin

Flavon yang mengandung gugus metoksil atau hidroksil pada posisi 5 bila di panaskan dengan asam yodida akan mengalami demetilasi, diikuti oleh penataan ulang sebagai akibat terbukanya cincin flavon dan resiklisasi. Proses ini disebut penataan ulang Wessley-Moser. Selanjutnya, bila cincin B dari flavon mengandung gugus metoksil atau

hidroksil pada posisi 2', maka penataan ulang W-M dari senyawa flavon ini akan menghasilkan suatu flavon dimana cincin B dari flavon semula akan berubah menjadi cincin A pada flavon baru, seperti yang ditunjukkan oleh reaksi berikut ini :



Gambar 2.14 Reaksi Flavon

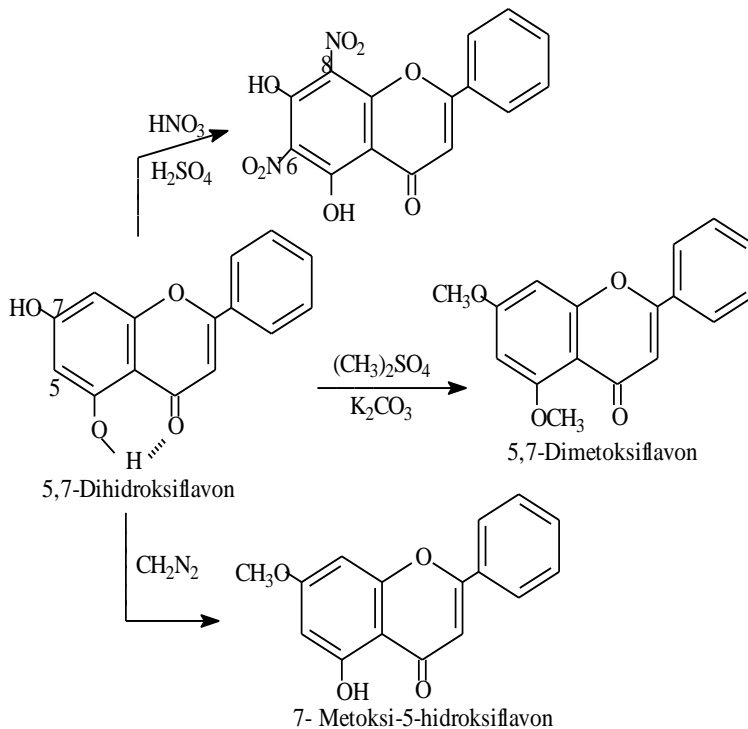
Reaksi lainnya dari flavon dan flavonol berkaitan dengan sifat aromatik dari cincin A dan B atau berhubungan dengan substituen pada cincin tersebut. Sifat aromatik dari cincin A dan B akan jelas terlihat pada senyawa-senyawa flavon yang mengandung gugus-gugus hidroksil, yang berlaku sebagai fenol terhadap reaksi substitusi elektrofilik. Bila cincin A dan B mengandung gugus hidroksil maka substitusi pertama-tama akan terjadi pada cincin ini. Gugus hidroksil pada posisi 3 atau 7 akan mengarahkan substitusi pada posisi 8, dan substitusi selanjutnya akan menghasilkan flavon dengan substituen ganda pada posisi 6 dan 8. Sedangkan 5,7-dihidroksiflavon mengalami substitusi ganda pada posisi 6 dan 8.

Gugus hidroksil dari suatu hidroksiflavon, seperti lazimnya pada fenol, dapat dimetilasi menggunakan dimetil sulfat dan alkali menghasilkan metil eter. Gugus

hidroksil pada posisi 5, karena membentuk ikatan hidrogen dengan gugus karbonil pada posisi 4, agak sukar dimetilasi. Akan tetapi, metilasi lengkap dari suatu polihidroksiflavin dapat dilakukan menggunakan dimetil sulfat yang berlebih. Metilasi dari gugus hidroksil, kecuali gugus hidroksil pada 5, dapat pula dilakukan menggunakan diazometan (CH_2N_2).

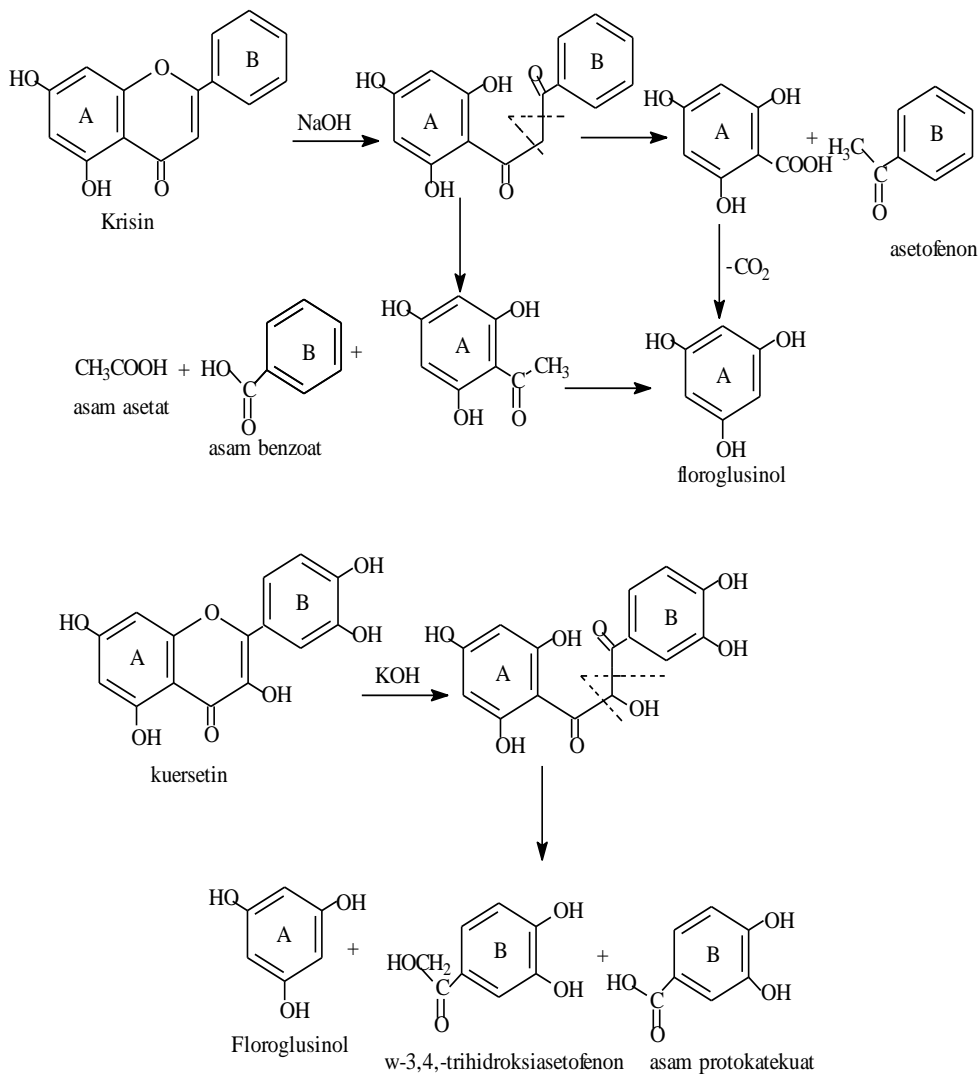
Sebaliknya gugus metoksil dalam molekul metoksil flavon oleh asam yodida diubah menjadi gugus hidroksil. Namun demikian, pada kondisi reaksi demetilasi ini, flavon yang mengandung gugus metoksil (atau hidroksil) pada posisi 5 atau 2' dapat mengalami penataan ulang Wessley-Moser, seperti uraian sebelumnya.

Reaksi-reaksi flavon yang berhubungan dengan cincin-cincin aromatik dan substituen pada cincin tersebut dari molekul flavon dapat dilihat dalam reaksi-reaksi berikut ini :



Gambar 2.15 Reaksi flavon

Senyawa-senyawa flavon dan flavonol sebagai turunan 2-fenilkromon, mengalami penguraian oleh basa, misalnya krisin diuraikan oleh NaOH menjadi asam asetat, asam benzoat, floroglusinol dan asetofenon. Begitu pula kuersetin diuraikan oleh KOH menghasilkan floroglusinol, asam protokatekuat dan ω-3,4 trihidroksiasetofenon. Reaksi-reaksi ini sangat berguna untuk menetapkan struktur dari flavon dan flavonol yang selanjutnya dikukuhkan kembali dengan sintesa senyawa bersangkutan. Adapun reaksi-reaksi flavon dan flavonol dapat dilihat dalam uraian berikut ini :

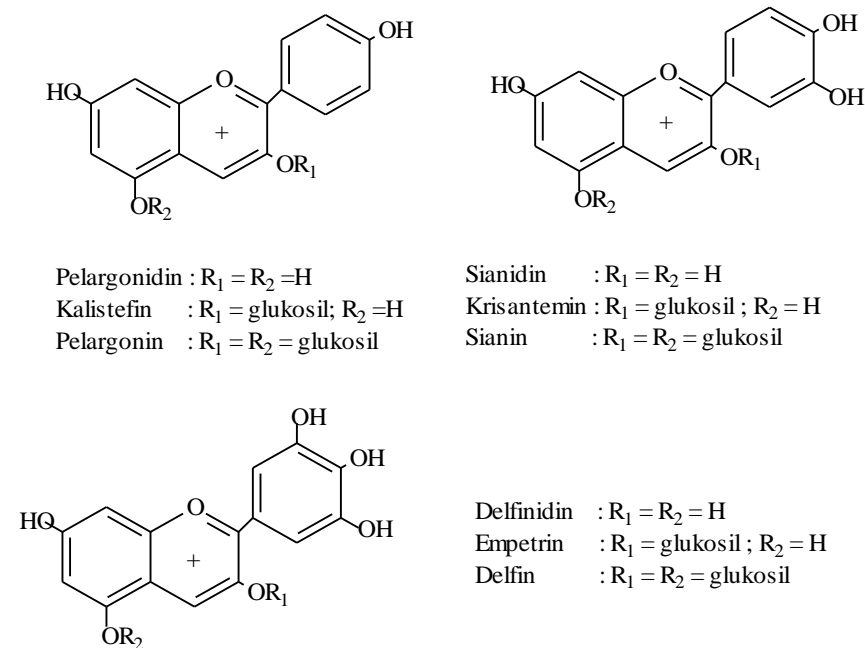


Gambar 2.16 Reaksi Flavon dan flavonol

2.7.2 Reaksi Antosianin dan Antosianidin

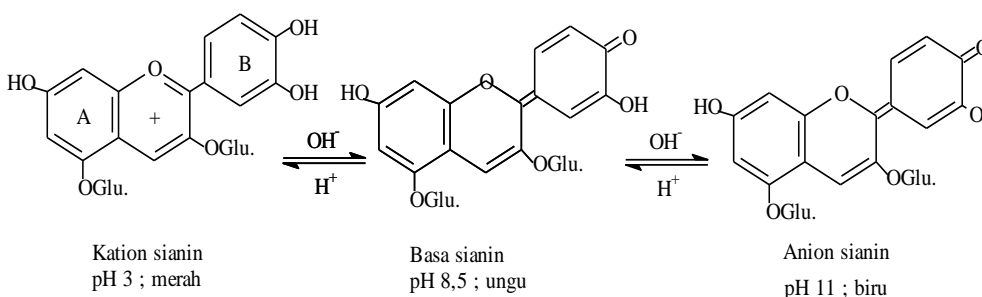
Antosianidin termasuk jenis flavonoid yang utama yang banyak ditemukan di alam dalam bentuk 3 atau 3,5 - glikosida disebut antosianin. Antosianin adalah senyawa-senyawa yang berperan dalam memberikan warna merah, ungu, dan biru pada kelopak bunga dan buah.

Sebagai glikosida, semua antosianin larut dalam air dan tidak larut dalam pelarut-pelarut organik. Akan tetapi antosianin dapat diendapkan dari larutannya sebagai garam timbal yang berwarna biru, yang larut dalam asam asetat glasial menghasilkan warna merah tua. Selanjutnya dihidrolisa dengan asam menghasilkan antosianidin dan gulanya. Perbedaan individual antara antosianidin terletak pada tingkat hidroksilasi dari cincin aromatik. Akan tetapi dari tiga jenis antosianidin yang utama yakni pelargonidin, sianidin dan delphinidin, semuanya terhidroksilasi pada posisi 3,5 dan 7. Sedangkan perbedaan individual antara senyawa-senyawa antosianin terletak pada posisi dari gugus glikosil (residu gula) di dalam molekulnya. Contoh antosianin dan antosianin adalah :



Gambar 2.17 Reaksi Antosianin dan Antosianidin

Karakterisasi dari antosianin dapat dilakukan berdasarkan sifat fisik, seperti spektrum serapan, fluoresensi dan warna dalam larutan penyangga. Antosianin memperlihatkan sifat amfoter, dimana warna larutan berubah-ubah tergantung pH seperti terlihat dari contoh berikut :



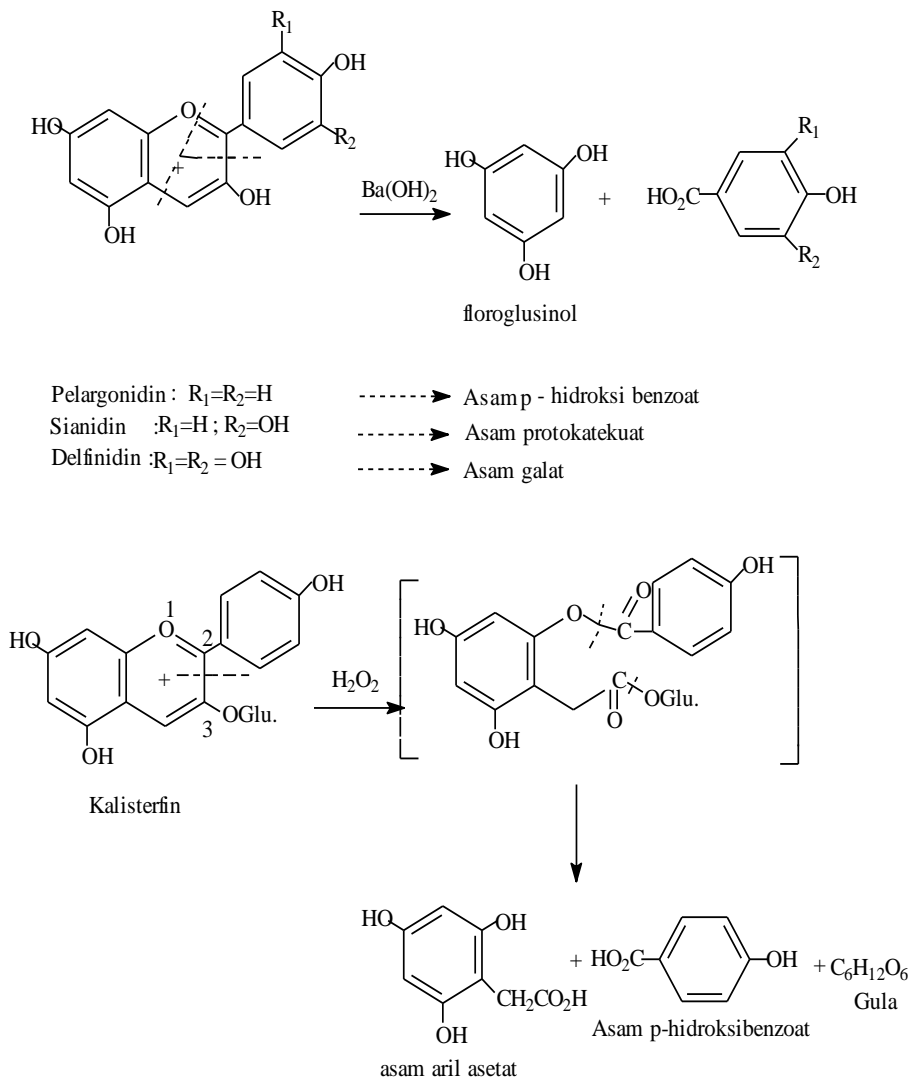
(glu.) = glukosil

Gambar 2.18 Perubahan Kation sianin menjadi anion sianin karena pengaruh pH

Perubahan warna dari merah melalui ungu ke biru adalah ciri dari antosianin yang mengandung gugus-gugus hidroksil bebas pada cincin B dan terletak bersebelahan seperti lazimnya ditemukan pada glikosida dai sianidin dan delphinidin. Oleh karena itu glikosida dari pelarginidin tidak memperlihatkan perubahan warna yang menyolok. Fenomena ini dapat digunakan untuk mengenal pola hidroksilasi dari cincin B dari molekul antosianin yang dipisahkan dari suatu jaringan tumbuhan.

Antosianin atau antosianidin diuraikan oleh basa, dimana struktur flavilium putus pada atom oksigen dari cincin piroksinium, menghasilkan dua fragmen, yaitu floroglusinol dan turunan asam benzoat. Penguraian ini dapat dilakukan bila antosianin atau antosianidin dipanaskan dengan larutan barium hidroksida atau Natrium Hidroksida.

Antosianin atau antosianidin yang tidak mengandung gugus-gugus hidroksil bebas dan terikat bersebelahan, bereaksi dengan hidrogen peroksida menghasilkan turunan asam benzoat. Reaksi penguraian oleh hidrogen peroksida ini terjadi karena pemutusan ikatan antara C-2 dan atom C-3 dari cincin piroksonium, seperti reaksi berikut ini :



Gambar 2.19 Reaksi Antosianidin

Reaksi-reaksi di atas dapat digunakan untuk menetapkan posisi dari gugus-gugus hidroksil pada cincin A maupun cincin B dari molekul antosianin dan antosianidin, melalui pengenalan dari senyawa-senyawa hasil penguraian tersebut. Dengan demikian,

reaksi penguraian ini dapat digunakan pula menetapkan struktur antosianin atau antosianidin yang ditemukan dari suatu jaringan tumbuhan.

2.8 Interkonversi dan Sintesis Flavonoid

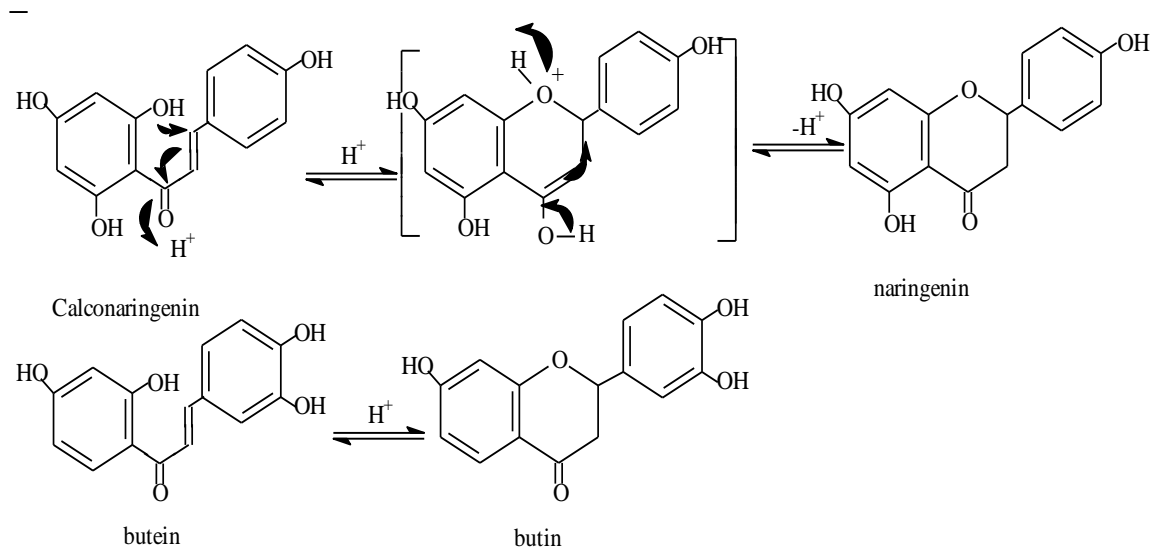
Struktur dari berbagai flavonoid hanya berbeda dalam hal tingkat oksidasi dari rantai propan yang menghubungkan kedua cincin benzena. Oleh karena itu, interkonversi flavonoid antara suatu jenis dan jenis lainnya dapat dilakukan, seperti misalnya flavanon dapat diubah menjadi flavon dan flavonol melalui reduksi substitusi pada posisi 3, sedangkan flavon dan flavonol dapat diubah menjadi garam flavilium melalui proses reduksi.

2.8.1 Interkonversi kalkon dan flavanon

Kalkon dan flavanon adalah dua jenis flavonoid yang isomerik dan jenis yang satu dapat diubah menjadi jenis yang lain. Pada interkonversi ini baik asam maupun basa dapat digunakan sebagai katalis, dan perubahan terjadi pada kedua arah dimana flavanon biasanya lebih mudah terbentuk dalam suasana asam sedangkan kalkon lebih mudah terbentuk dalam suasana basa.

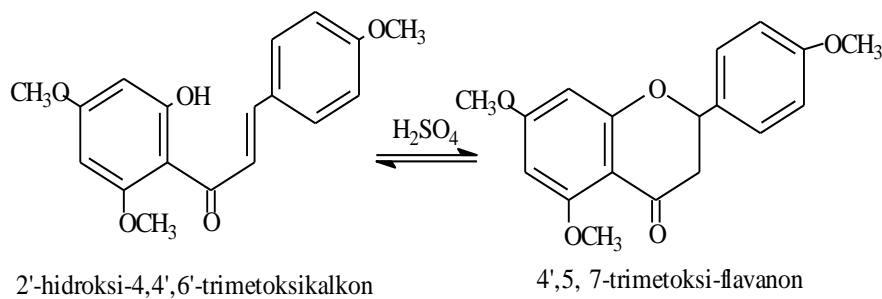
Adanya gugus hidroksil pada posisi 6' dalam molekul kalkon atau pada posisi 5 dalam molekul flavanon memegang peranan yang sangat penting dalam reaksi. Hal ini disebabkan karena pada isomerisasi dari sepasang senyawa hidroksi ini. 5-hidroksiflavanon adalah stabil sehingga kalkon yang bersangkutan tidak dapat dipisahkan. Bila gugus ini tidak ada reaksi isomerisasi ini akan menghasilkan suatu campuran yang terdiri dari kalkon dan flavanon. Oleh karena itu kalkonnaringenin (4, 2',4',6' tetrahidroksikalkon) pada isomerisasi menghasilkan naringenin sedangkan butein

yang tidak mengandung -OH pada posisi 6' pada isomerisasi menghasilkan campuran butein dan butin, seperti yang diperlihatkan pada reaksi berikut ini :



Gambar 2.20 Interkonversi kalkon dan flavanon

Prinsip dari reaksi isomerisasi ini dapat digunakan untuk mensintesa suatu flavanon dari suatu kalkon yang mengandung gugus hidroksil bebas pada posisi 2'. Agar reaksi ini berlangsung dengan sempurna, gugus-gugus hidroksil lainnya kecuali pada posisi 2' dalam molekul kalkon harus dilindungi terlebih dahulu oleh metilasi (-OH menjadi -OCH₃) seperti yang ditunjukkan oleh reaksi berikut ini :

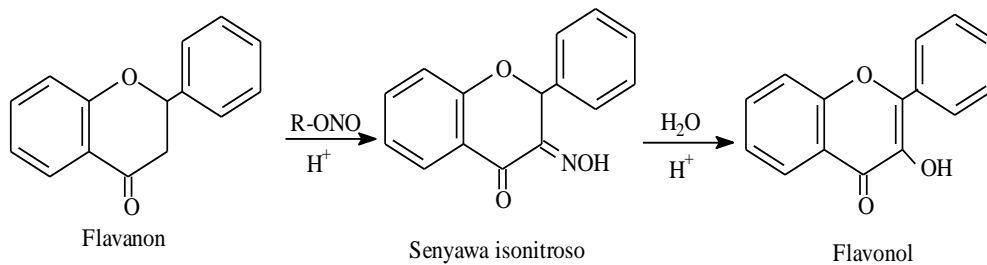


Gambar 2.21 Interkonversi kalkon dan flavanon melalui isomerisasi

Pada umumnya reaksi tidak berlangsung sempurna akan tetapi kalkon dapat dipisahkan dari flavanon dengan larutan encer NaOH dimana kalkon yang tidak bereaksi akan larut karena adanya gugus hidroksil bebas yang bersifat asam.

2.8.2 Flavanon menjadi flavon dan flavonol

Salah satu cara untuk mengubah flavanon menjadi flavonol ialah mereaksikan flavanon dengan alkil nitrit dan asam mineral. Senyawa isonitroso yang dihasilkan oleh reaksi ini dapat dihidrolisa oleh asam menghasilkan flavonol, seperti ditunjukkan oleh reaksi berikut ini :



Gambar 2.22 Interkonversi Flavanon dan flavon dan flavonol

Agar reaksi ini berlangsung sempurna, gugus hidroksil bebas dalam molekul flavanon perlu dilindungi sebelumnya oleh metilasi

Flavanon dapat diubah menjadi flavon yang sebanding dengan beberapa cara.

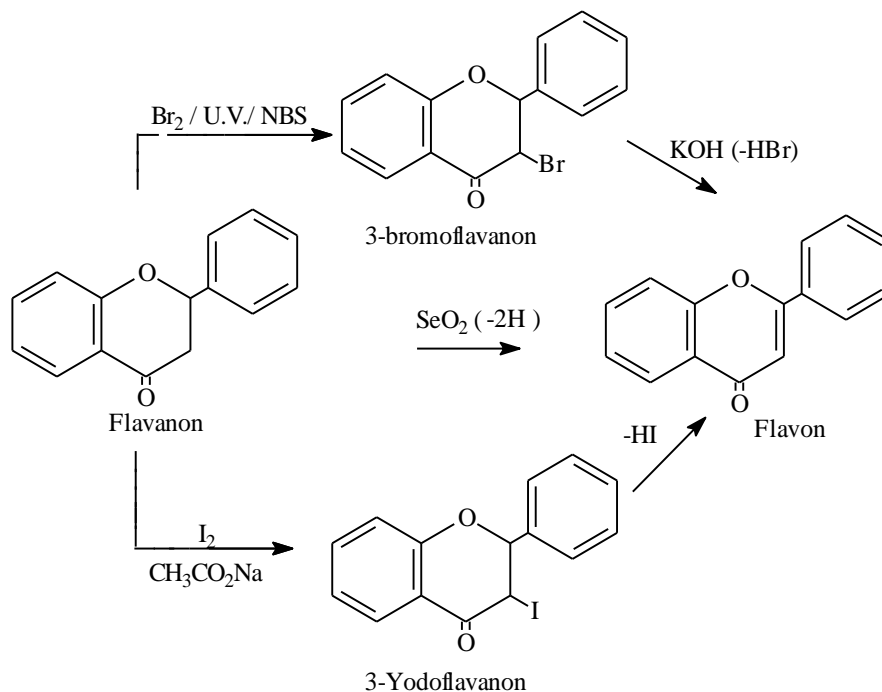
Pertama : dehidrogenasi dari flavanon oleh selenium dioksida. Reaksi ini berlangsung dengan baik bila molekul flavanon tidak mengandung gugus hidroksil bebas, dan bila ada maka reaksi harus dilakukan dalam pelarut anhidrida asam asetat sehingga gugus hidroksil dilindungi sebagai asetat (-OH menjadi -OCOCH₃)

Kedua : brominasi flavanon pada posisi 3 diikuti oleh dehidrobrominasi dari senyawa 3-bromoflavanon yang dihasilkan. Brominasi flavanon dimana gugus-gugus hidroksil telah dilindungi sebelumnya sebagai, dapat dilakukan oleh brom dibawah sinar UV. Cara ini

dimaksudkan untuk menghindari terjadinya brominasi pada cincin benzen dan hanya terjadi pada posisi 3. Brominasi flavanon dapat pula dilakukan oleh N-bromosuksinimida (NES) dan basa lemah. Sedangkan dehidrobrominasi dari 3-bromoflavanon dilakukan menggunakan kalium hidroksida dalam alkohol. Pada kondisi ini disamping terjadinya penyingkiran HBr sekaligus terjadi pula hidrolisa dari gugus asetat menghasilkan hidroksiflavan.

Ketiga : dehidrogenasi flavanon langsung menjadi flavon oleh yodium dan basa lemah. Pada reaksi ini adanya gugus-gugus hidroksil dalam molekul flavanon tidak mempengaruhi kelancaran reaksi. Reaksi ini diduga berlangsung melalui substitusi oleh yodida pada posisi 3, diikuti oleh penyingkiran HI.

Ketiga reaksi di atas diperlihatkan dalam reaksi berikut ini :

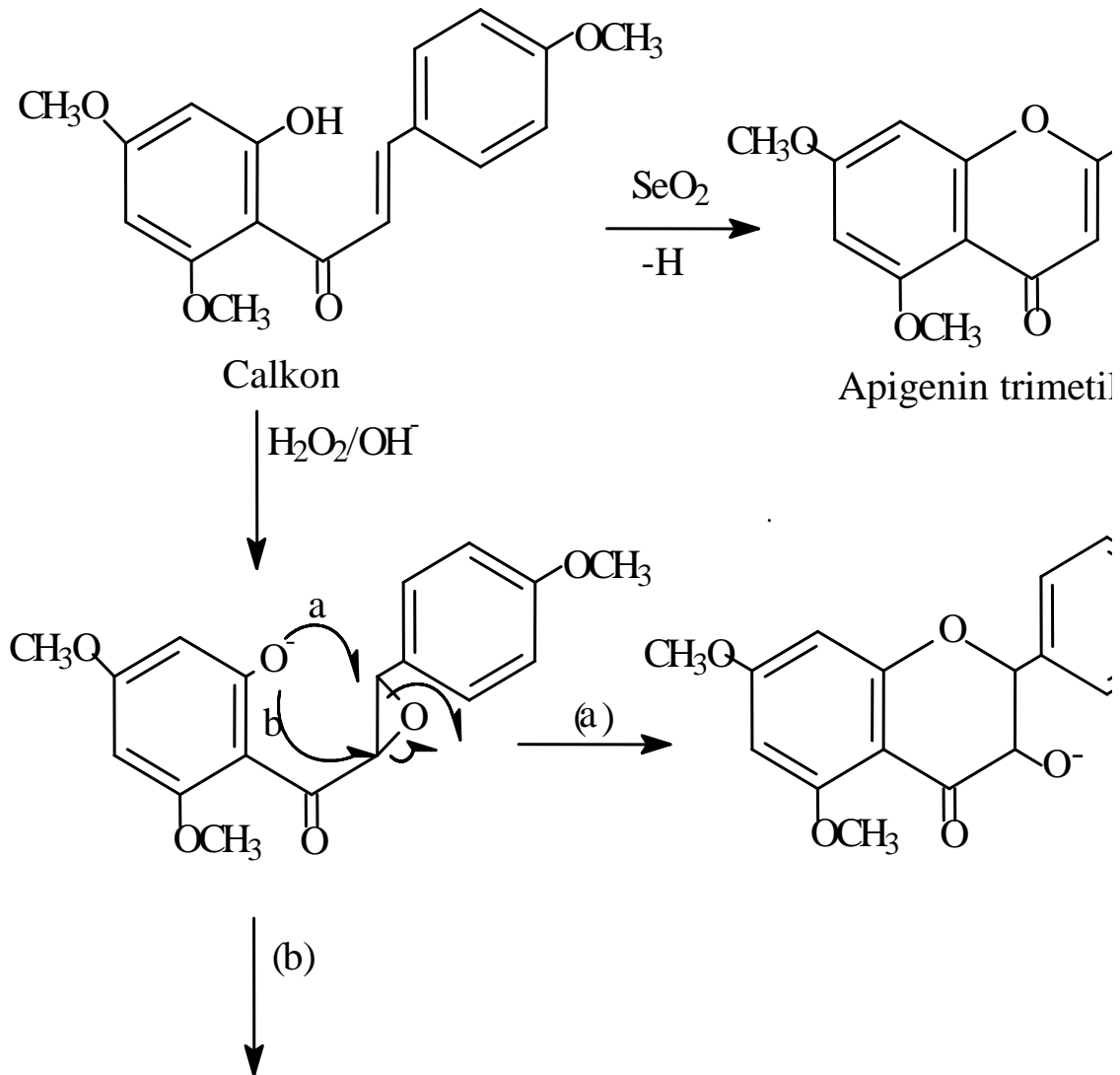


Gambar 2.23 Interkonversi flavanon menjadi flavon

2.8.3..Kalkon menjadi flavon dan flavonol

Salah satu cara umum untuk mengubah kalkon menjadi flavon menjadi flavon adalah dehidrogenasi kalkon dengan Selenium dioksida, seperti halnya pengubahan flavanon menjadi flavon. Agar reaksi berlangsung sempurna gugus - gugus hidroksil harus dilindungi terlebih dahulu dengan metilasi, kecuali gugus hidroksil pada posisi 2'. Hal ini mudah dilakukan karena gugus hidroksil pada posisi 2' membentuk kelat sehingga sukar dimetilasi. Diduga reaksi ini berlangsung melalui pembentukan flavanon sebagai senyawa antara, yang selanjutnya mengalami dehidrogenasi.

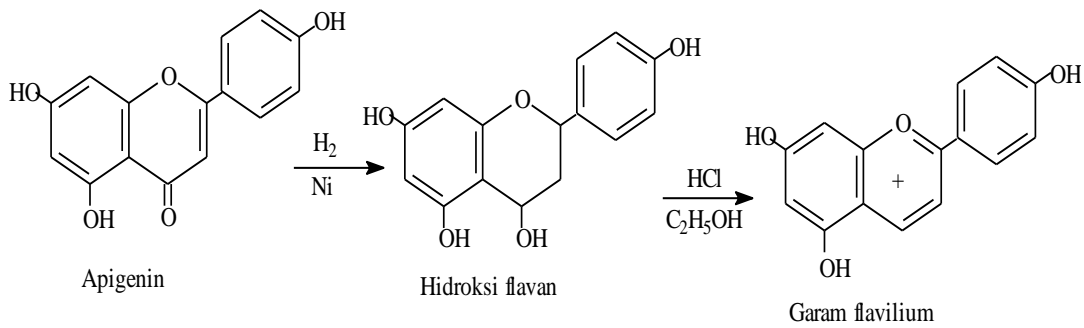
Suatu cara untuk mengubah Kalkon menjadi flavonol ialah oksidasi kalkon oleh hidrogen peroksida dan basa. Kadang-kadang reaksi ini juga menghasilkan auron. Akan tetapi kedua reaksi ini dapat dengan mudah dibedakan karena flavonol yang dihasilkan mengandung gugus enol pada posisi 3, sehingga bereaksi dengan besi (III) klorida dan juga larut dalam larutan alkali sedangkan auron tidak melakukan reaksi ini. Adapun transformasi kalkon menjadi flavon dan flavonol seperti diuraikan di atas dapat terlihat dalam contoh berikut ini :



Gambar 2.24 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

2.8.4 Flavon dan Flavonol menjadi Garam Flavilium

Pengubahan flavon dan flavonol menjadi garam flavilium dapat dilakukan dengan pertama-tama mereduksi flavon atau flavonol menjadi hidroksiflavan. Hasil reduksi ini diubah menjadi garam flavilium yang sebanding oleh asam klorida dalam alkohol. Flavon dan flavonol dapat direduksi oleh hidrogen berkatalis, Litium Aluminium Hidrida atau natrium borohidrida. Hal ini dapat diperlihatkan dalam reaksi berikut ini :

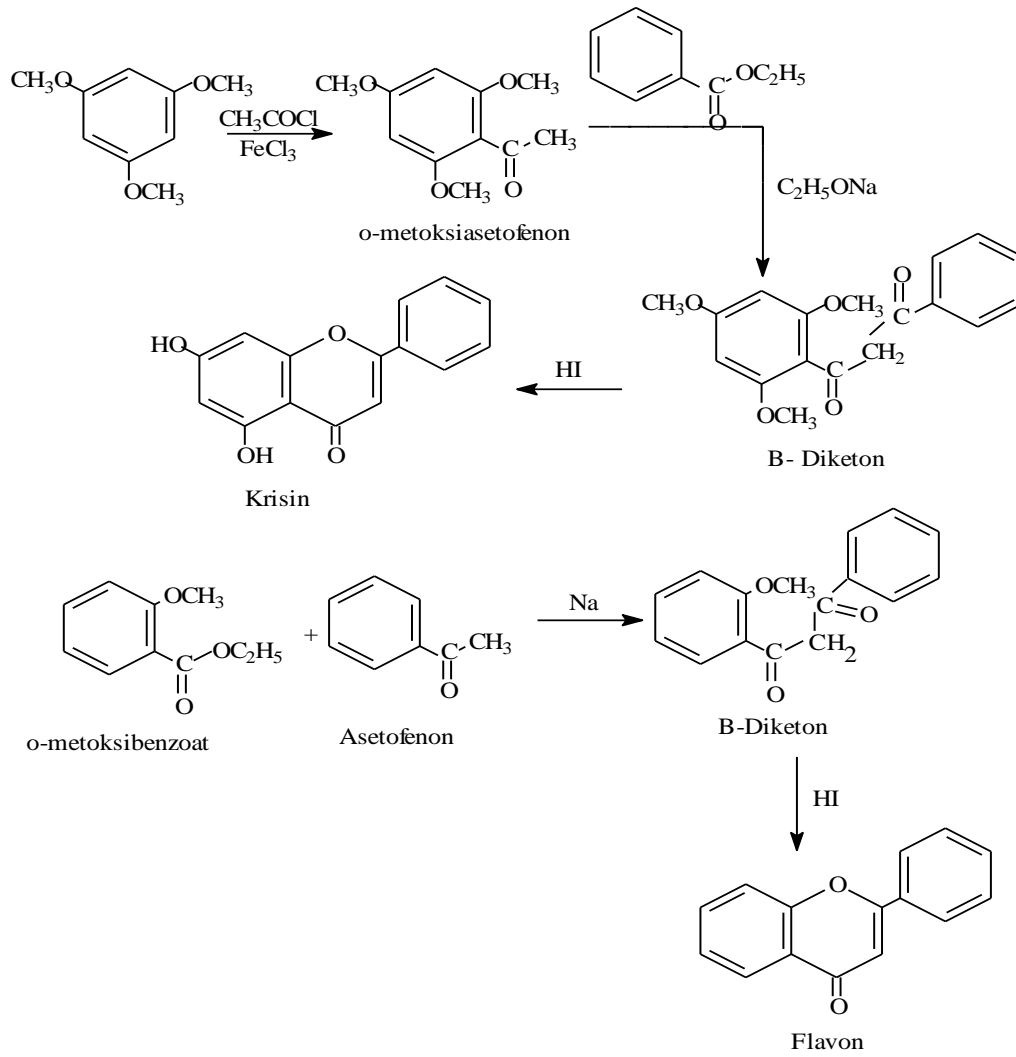


Gambar 2.25 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

2.8.5 Sintesis Flavon dan Flavonol

Reaksi interkonversi seperti diuraikan di atas dapat dianggap sebagai salah satu cara untuk sintesa senyawa-senyawa flavonoid tertentu dari jenis flavonoid lainnya. Disamping itu flavonoid dapat pula disintesa dari senyawa-senyawa yang sederhana.

Flavon dan flavonol lazimnya disintesa dari suatu asetofenon tersubstitusi, yang disiapkan untuk cincin A dari molekul flavon atau flavonol. Senyawa asetofenon ini direaksikan dengan suatu anhidrida asam aromatik atau benzaldehyd tersubstitusi atau suatu ester benzoat, yang disiapkan untuk cincin B dari molekul flavon atau flavonol. Reaksi-reaksi ini adalah dari jenis aldol atau Claisen. Kondensasi Claisen antara asetofenon tersubstitusi dengan suatu ester benzoat tersubstitusi, salah satu diantaranya mengandung gugus metoksil pada posisi orto dari cincin benzen, menghasilkan suatu diketon. Hasil reaksi kondensasi ini, dengan adanya asam yodida bersiklisasi menghasilkan flavon. Rangkaian reaksinya dapat diperlihatkan dalam contoh berikut ini :



Gambar 2.26 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

2.9 Bioaktivitas Flavonoid

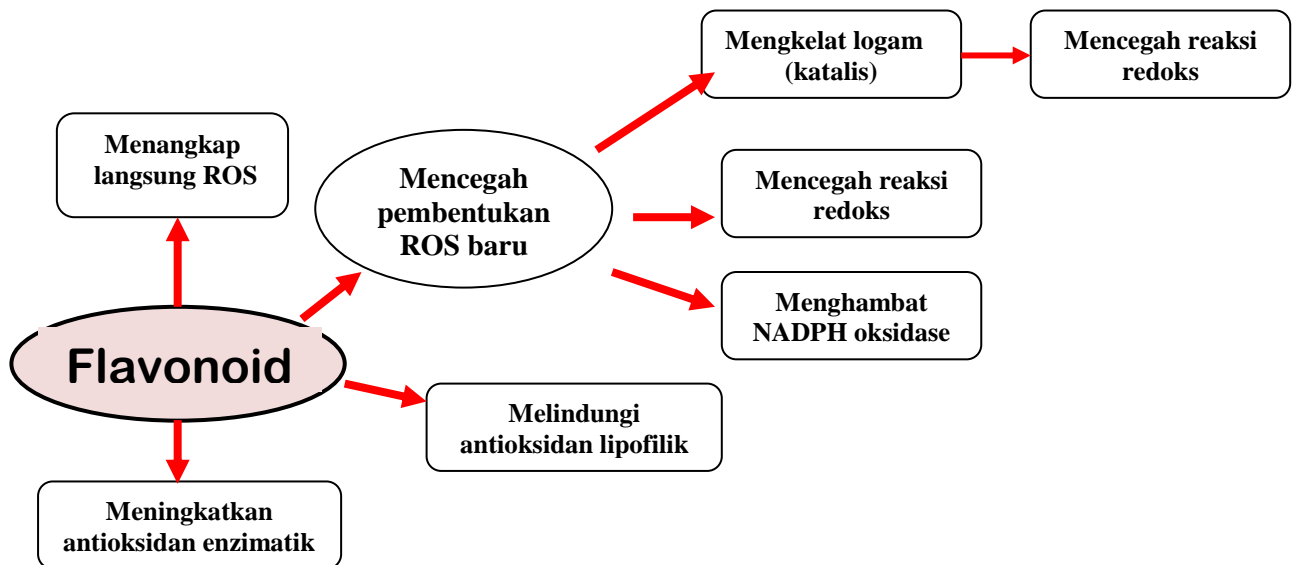
Beberapa jenis flavonoid seperti kalkon, flavanon, flavonol, flavon, katekin, isoflavonoid dan isoflavonoid yang telah ditemukan mempunyai bioaktivitas tertentu seperti disajikan dalam tabel di bawah ini :

Tabel 2.3 Bioaktivitas Beberapa Senyawa Flavonoid

Flavonoid	Bioaktivitas
Baikalen	anti alergi
Nobiletin	anti alergi
Kuersetin	anti tumor dan anti hepatotoksik
Silikristin	anti hepatotoksik
Narigenin	Fitohormon
Ginkgenin	Kardiovaskular
Rotenon	Antiinsektisida
Daidzein	antioksidan
Pinostrobin	Antioksidan
Pinocembrin	Antioksidan

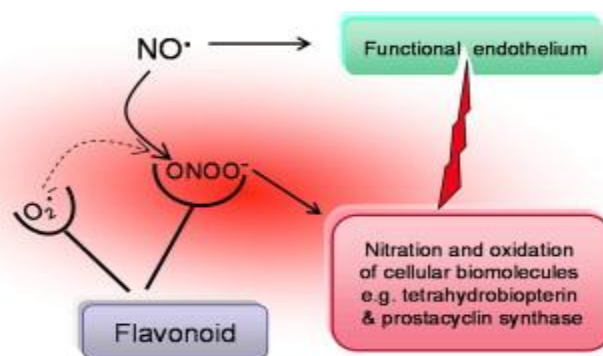
Sumber : Achmad S.A., 1990

Flavonoid dapat memberi efek antioksidan dengan mencegah generasi ROS, langsung menangkap ROS atau secara tidak langsung terjadi peningkatan enzim (Akhlaghi, 2009)



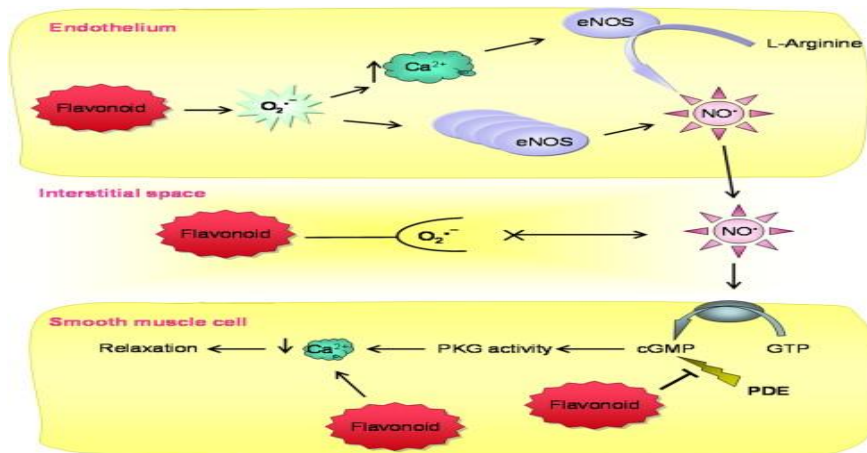
Gambar 2.27 Mekanisme pengaruh Flavonoid terhadap ROS (Sumber : Akhlaghi, 2009)

Flavonoid dapat menangkap secara langsung superoksida dan peroxynitrite. Melalui penangkapan superoksida, flavonoid meningkatkan bioavailabilitas NO dan menghambat pembentukan peroxynitrite. Flavonoid juga dapat menangkap peroxynitrite yang merusak vasorelaxation endothelium dan mengganggu endothelium, sehingga pada akhirnya sirkulasi darah yang lebih baik dalam arteri koroner (Akhlaghi, 2009) seperti dalam gambar berikut ini



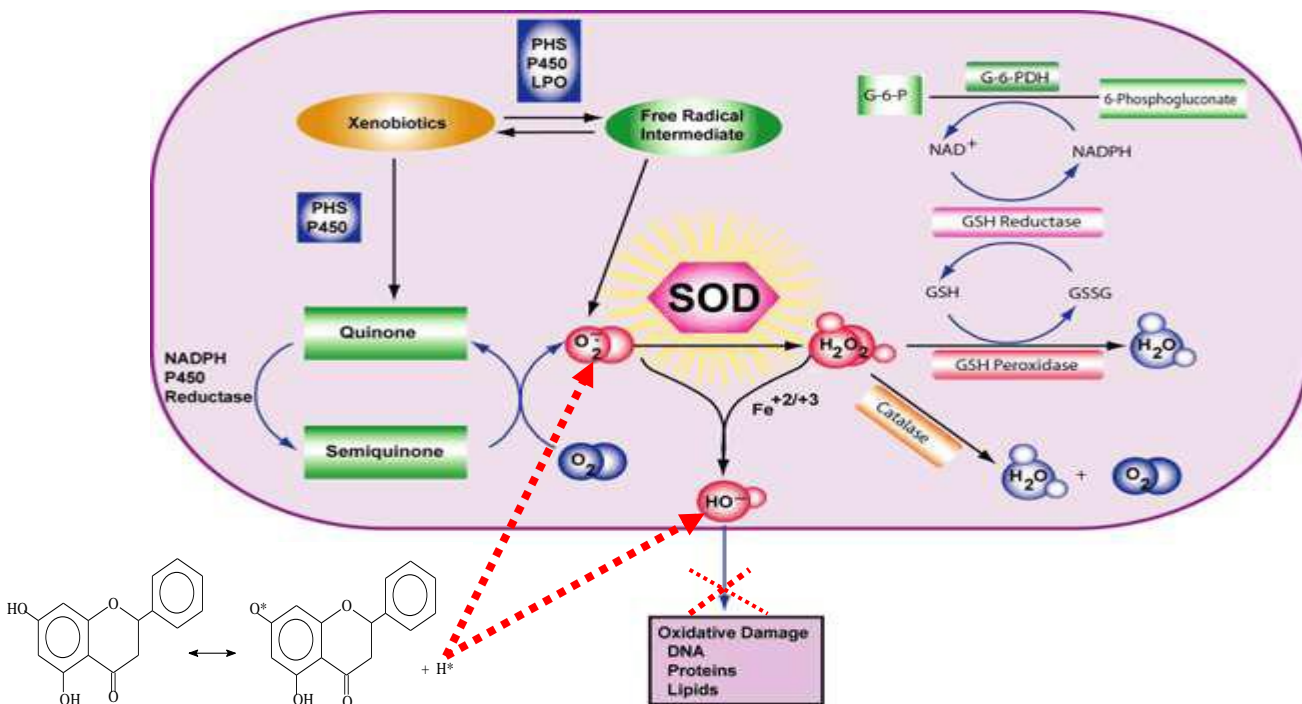
Gambar 2.28. Pengaruh flavonoid terhadap Radikal NO^*
(Sumber : Akhlaghi, 2009)

Pengaruh flavonoid pada endothelium tergantung vasorelaxation. Pengaruh flavonoid pada O_2^* mungkin bertanggung jawab pada induksi eNOS serta peningkatan ringan sitosolik Ca^{2+} sebagai kofaktor untuk aktivasi eNOS. Selain itu, melalui penangkapan superoksida dalam cairan interstisial, flavonoid melindungi NO^* . Kemungkinan mekanisme lain vasorelaxation flavonoid adalah penghambatan phosphodiesterases (PDE) dan menurunkan Ca^{2+} dalam sel otot polos (Akhlaghi, 2009) seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini :



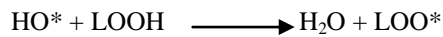
Gambar 2.29 Pengaruh flavonoid pada superoksida
(Sumber : Akhlaghi, 2009)

Flavonoid dapat menghambat terjadinya kerusakan DNA akibat reaksi HO* dengan basa-basa nitrogen dari DNA dan merangsang terbentuknya antioksidan enzimatis seperti SOD, katalase dan GPx. Adapun Mekanisme reaksinya dapat dilihat pada gambar di bawah ini :

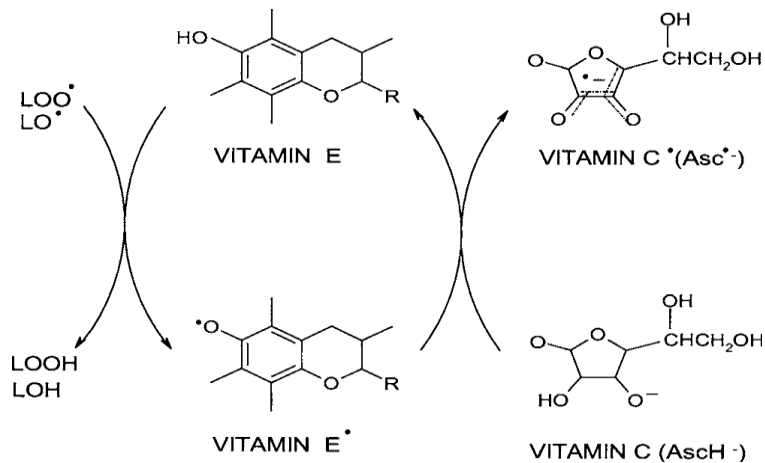


Gambar 2.30 Mekanisme kerja flavonoid dalam menangkap ROS
(Sumber : Oberley dalam Zainuri, 2012)

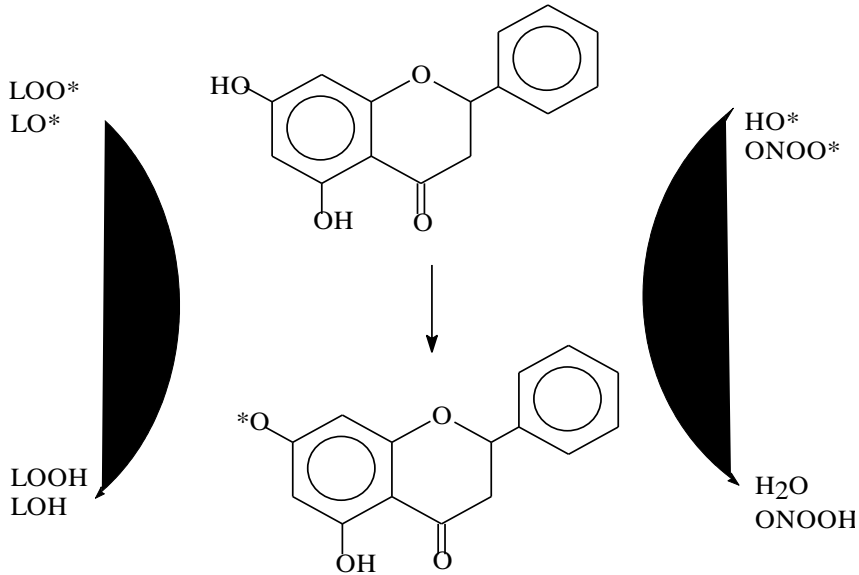
Flavonoid, Vitamin C dan Vitamin E yang diisolasi dari alam dapat melindungi membran phospholipid FUPA dengan menyumbangkan atau memberikan salah satu ion Hidrogennya (H^+) kepada peroksil lipid radikal (LOO^*). LOO^* merupakan hasil reaksi HO^* pada proses peroksidasi lipid rekasi serangan HO^* terhadap PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acid / asam lemak tak jenuh jamak rantai panjang) Pemberian H^* oleh suatu antioksidan dapat menghentikan reaksi-reaksi radikal selanjutnya, seperti reaksi-reaksi berikut ini : (Hamid, 2010)



FL-OH = flavonoid dan FL-O* = radikal flavonoid yang kurang reaktif.

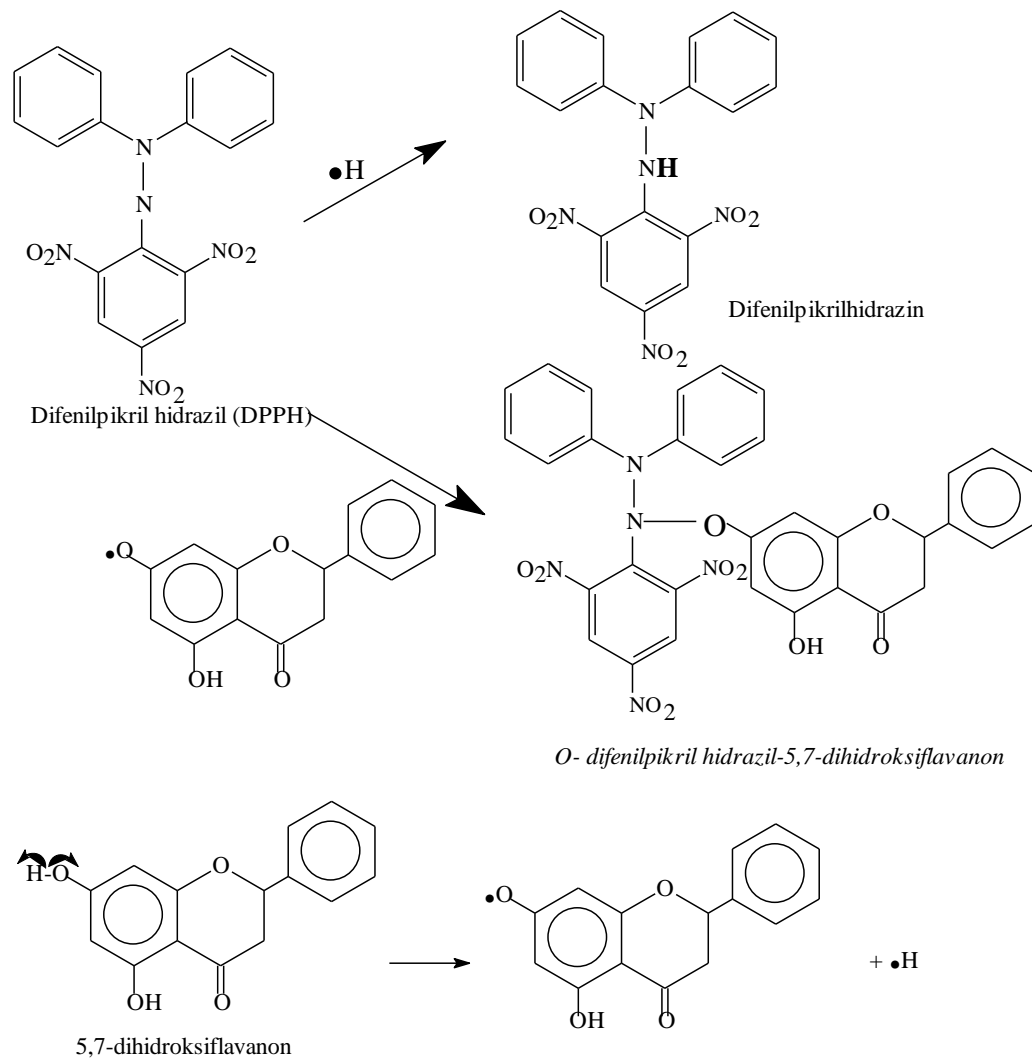


Gambar 2.31 Mekanisme Peran Vit.E dan Vit. C dalam melindungi lipida (Sumber : Valko, 2004)

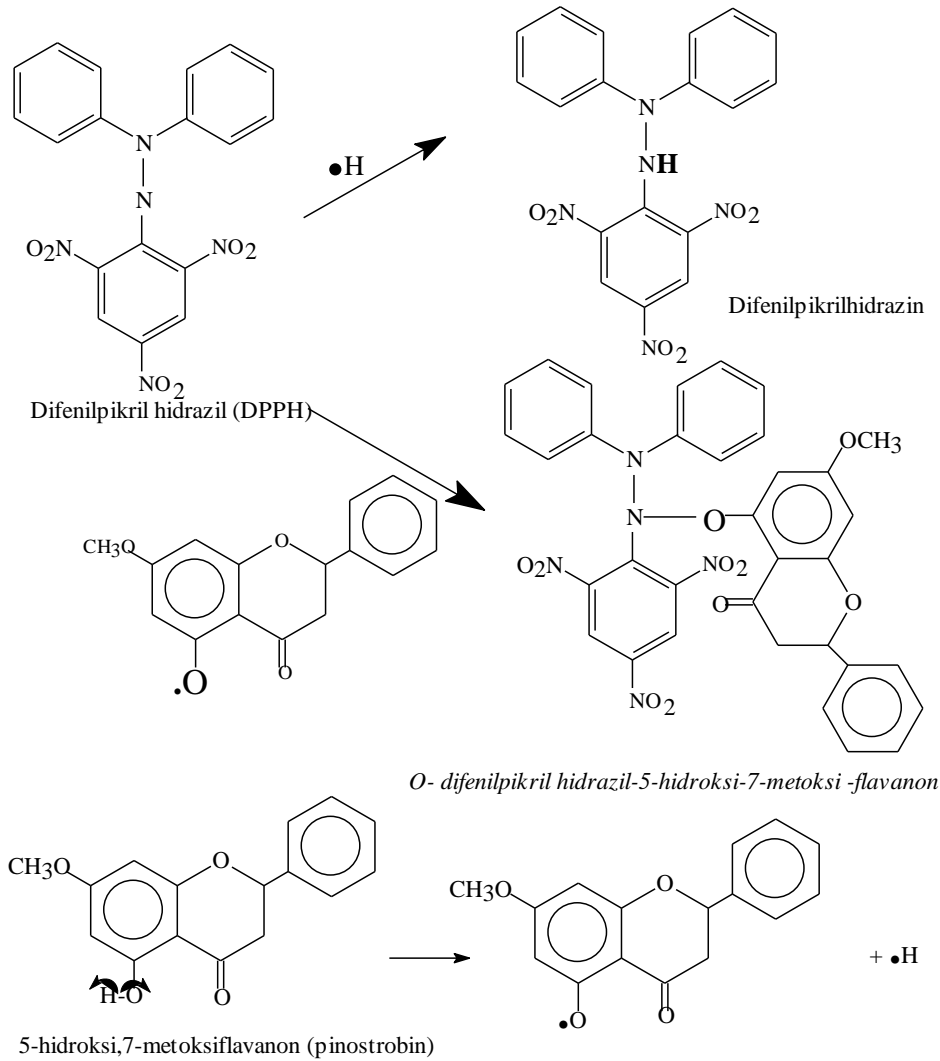


Gambar 2.32 Pengaruh Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS
(Sumber : Hamid, 2010)

Contoh reaksi flavonoid yang sudah terbukti sebagai radikal bebas adalah pinocembrin (5,7-dihidroksiflavanon) dan pinostrobin (5-hidroksi-7-metoksiflavanon) yang diekstraksi pada rimpang temu kunci (*Kaempferia pandurata* Roxb). Reaksi ini dipergunakan dalam mengukur kapasitas antioksidan suatu flavonoid hasil isolasi dengan DPPH (radikal bebas yang stabil)

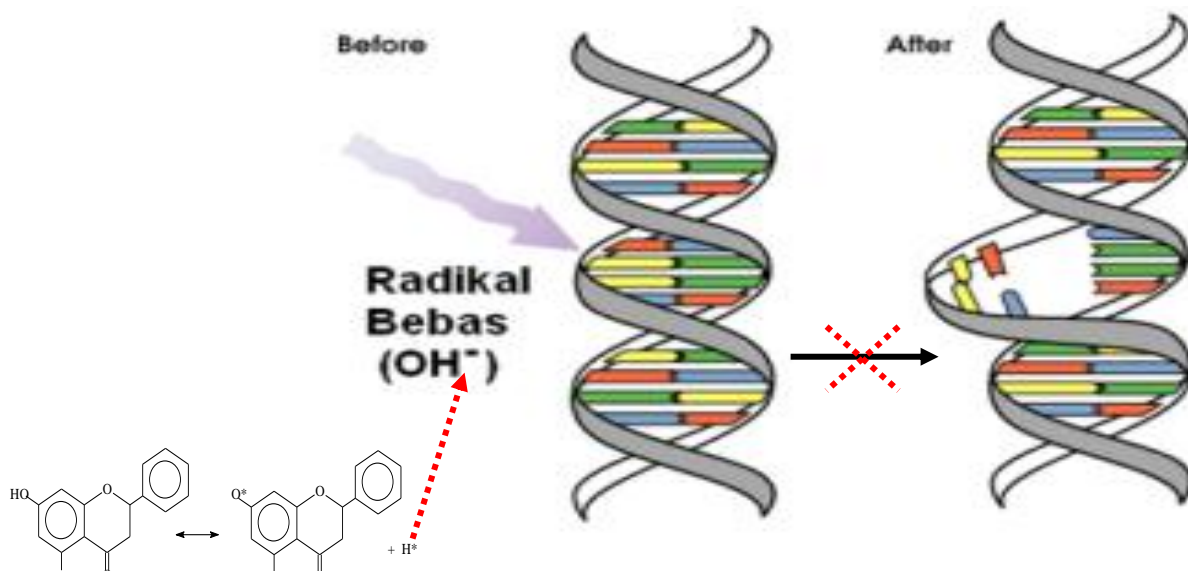


Gambar 2.32 Mekanisme Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS
(Sumber : Hamid, 2010)



Gambar 2.33 Pengaruh Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS
(Sumber : Hamid, 2010)

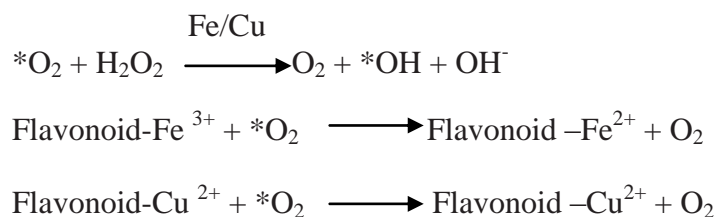
Reaksi-reaksi di atas menunjukkan bahwa flavonoid dapat melindungi tubuh kita dari reaksi-reaksi lanjutan dari ROS dan RNS dengan menangkap ROS, memblokir reaksi propagasi dan merangsang terbentuknya antioksidan endogen seperti GPx, SOD dan Katalase serta menurunkan kadar MDA karena tidak terjadinya peroksidasi lemak (PUFA) dan menurunkan kadar 8-OHdG karena HO^* yang biasanya masuk bereaksi ke dalam DNA sudah ditangkap oleh flavonoid seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini :



Gambar 3.34 Mekanisme Flavonoid dalam menangkap HO*
(Sumber : Cooke, 2007)

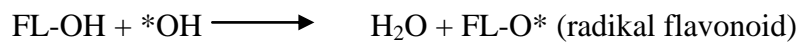
Flavonoid dapat berfungsi sebagai antiinflamasi karena flavonoid dapat menghambat terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β dan interferon- γ (Akhlaghi, 2009).

Flavonoid dapat berfungsi sebagai zat pengkelat dari logam-logam Cu dan Fe yang berfungsi sebagai katalis dalam reaksi Fenton. Reaksi ini termasuk reaksi perubahan Hidrogen Peroksida menjadi *OH. Proses khelat ini akan menurunkan aktivitas katalitik dari logam Cu dan Fe sehingga akan mengurangi terbentuknya radikal *OH dan secara otomatis akan menurunkan proses kerusakan DNA dan proses peroksidasi lemak (PUFA), seperti reaksi berikut ini : (Valko, 2004 : Akhlaghi, 2009)



Berdasarkan hasil penelusuran literatur dan pembahasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa kandungan flavonoid pada suatu tanaman dapat mencegah terjadinya stres oksidatif melalui beberapa hal yaitu :

1. Flavonoid dalam ekstrak daun gaharu ini dapat menangkap radikal bebas (*OH dan lainnya) dengan menyumbangkan ion H⁺ sehingga reaksi radikal selanjutnya yang merusak DNA sel normal disekitarnya dapat dihentikan seperti reaksi berikut ini :



Reaksi ini dapat menurunkan kadar 8-OHdG sebagai marker kerusakan DNA oleh reaksi HO* dengan basa-basa nitrogen dari DNA.

2. Flavonoid dalam ekstrak daun gaharu dapat mencegah peroksidasi lipid dengan cara memberikan ion H⁺, seperti reaksi berikut ini :



Reaksi ini dapat menurunkan kadar MDA sebagai marker peroksidasi lipid oleh HO* karena peroksidasi lipid tidak bisa berlangsung.

3. Flavonoid pada ekstrak daun gaharu dapat mencegah produksi ROS (oksidan) dengan menghambat enzim-enzim yang menghasilkan ROS seperti xanthine oxidase, NADPH oksidase dengan cara membentuk khelat dengan logam² transisi dari katalisator enzim tersebut (Fe,Cu)
4. Flavonoid pada ekstrak daun gaharu secara tidak langsung dapat merangsang peningkatan produksi antioksidan enzimatik seperti SOD, GPx dan katalase, hal ini disebabkan antioksidan yang diproduksi oleh tubuh aktivitasnya berkurang karena sudah dibantu oleh antioksidan eksogen.

5. Flavonoid pada ekstrak daun gaharu dapat menghambat terjadinya inflamasi karena menghambat terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interferon- γ , interleukin-1 β dan interleukin-6. Hal ini terjadi prose penghambatan aktivitas kerja enzim NADPH oksidase dan Xantin oksidase

DAFTAR PUSTAKA

- Aicha, N. Ines, I. Ines, B. Mohamed, B.S. Jamila, H.S. Jemni, B.C. Mohamed, N. Daniel, B. Leila, G. dan Kamel, G. 2006. *A Comparative Evaluation of Mutagenic, Antimutagenic and Scavenging Radicals Activity of Essential Oil from Pituranthos Chloranthus*. *SIPAM* 362-371.
- Akhlaghi M. and Brian Bandy. 2009. **Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia–reperfusion injury**. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 46 : 309–17.
- Amarowicz, R., M. Naczek, and F. Shahidi. 2000. Antioxidant Activity of Crude Tannins of Canola and Rapeseed Hulls, *JAOCs*. 77 : 957-961.
- Ardiansyah. 2007. **Antioksidan dan Peranannya bagi Kesehatan**. <http://www.beritaiptek.com>, diakses pada tanggal 8 Januari 2009.
- Cai, Y., Q. Luo, M. Sun and H. Corke. 2004. Antioxidant Activity and Phenolic Compounds of 112 Traditional Chinese Medicinal Plants Associated with Anticancer. *Life Science* 74(17) : 2157 – 2184.
- Cooke, Marcus S. Dan Mark D. Evans. 2007. **8-oxo-deoxyguanosin : Reduce, reuse, recycle**. *PNAS*. Vol.124 (34) : 13535-1536.
- Engler MB. dkk. 2004. **The vasculoprotective effects of flavonoid-rich cocoa and chocolate**. *Nutrition*. 24 (695-706).
- Fessenden and Fessenden. 1986. *Kimia Organik*. edisi ke-3 (A.H. Pudjarmaka), Erlangga. Jakarta.
- Gill, M.I., F.A. Tomas-Barberan., B. Hess-Pierce, and A.A. Kader. 2002, **Antioxidant Capacities, Phenolic Compounds, Carotenoids, and Vitamin C Contents of Nectarine, Peach, and Plum Cultivars from California**, *J. Agric. Food Chem.* 50 (17) , pp. 4976-4982.
- Grassi D. dkk. 2010. **Flavonoids : Antioxidants Against Atherosclerosis**. *Nutrients*. 2 : 889-902.
- Hakim IA, Harris RB, Brown S. **Effect of tea consumption on oxidative DNA damage among smokers: a randomized controlled study**. *J Nutr*. 2003; 133:3303S-3309S.
- Hamid AA. dkk. **Antioxidants : Its medicinal and pharmacological applications**. *African J. of Pure and Applied Chemistry*. 4(8):142-151.
- Harborne, J.B, 1996. **Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan**. (Kosasih Padmawinata). ITB. Bandung.
- Horakova L. 2011. **Flavonoids in prevention of diseases with respect to modulation of Ca-pump function**. *Interdiscip Toxicol*. 4(3):114-124.
- Indriati, A., S. B. Widjanarko, dan S. Rakhmadiono. 2002. **Analisis Aktivitas Antioksidan Pada Buah Jambu Mete (*Anacardium occidentale L.*)**, *BIOSAINS*, 2(1) : 12-17.
- Jamil, D.O., 2010. **Pelacakan Aktivitas Antikanker Terhadap Tiga Senyawa Santon Terprenilasi dari Spesies *Garcinia***. Jurusan Kimia FMIPA ITS Surabaya.
- Kar P. dkk. 2006. **Flavonoid-Rich Grape Seed Extracts : A New Approach In High Cardiovascular Risk Patients**. *International J. of Clinical Practice*. 60 (11) : 1484-1492.

- Kikuzaki, H., M. Hisamoto, K. Hirose, K. Akiyama, and H. Taniguchi. 2002. **Antioxidants Properties of Ferulic Acid and Its Related Compound.** *J. Agric. Food Chem.* 50(8) : 2161-2168.
- Klopotek, Y., K. Otto, and V. Bohm. 2005. **Processing Strawberries to Different Products Alters Contents of Vitamin C, Total Phenolics, Total Anthocyanins, and Antioxidant Capacity.** *J. Agric. Food Chem.* 53 (14) : 5640 – 5646.
- Kobayashi, H., C. Wang, and K.W. Pomper. 2008. **Phenolic Content and Antioxidant Capacity of Pawpaw Fruit (*Asimina triloba* L.) at Different Ripening Stages.** *Hort Science* 43 (1) : 268 - 270.
- Kubola, J. and S. Siriamornpun. 2008. **Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Bitter Gourd (*Momordica charantia* L) Leaf, Stem and Fruit Fraction Extract in vitro.** *Food Chemistry* 110(4) : 881-890.
- Kubo, I., N. Masuoka, P. Xiao, and H. Haraguchi. 2002. **Antioxidant Activity of Dodecyl Gallate.** *J. Agric. Food. Chem.* 50(12) : 3533-3539.
- Kumalaningsih, S. 2007. **Antioksidan Alami, Penangkal Radikal Bebas : Sumber, manfaat, cara penyediaan dan pengolahan.** Trubus Agrisarana, Surabaya.
- Mega, I.M., D. A. Swastini. **Screening Fitokimia dan Aktivitas Antiradikal bebas Ekstrak Metanol Batang Gaharu (*Gyrinops versteegii*).** *J. Kimia* 4 (2).Jurusan Kimia FMIPA. Universitas Udayana. Denpasar.
- Mulyadi P. 2012. **Penelusuran Senyawa Antioksidan pada Ekstrak Daun Gaharu (*Gyrinops versteegii*) dengan Metoda DPPH (Difenilpikril Hidrazil).** (Skripsi). Denpasar. Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Udayana
- Murray R. K., Granner Daryl K., Rodwell Victor W., 2009. **Biokimia Harper,** (Andri Hartono).Edisi 27.Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Jakarta.
- Prakash, A. 2001, “ **Antioxidant Activity** “ Medallion Laboratories : Analithycal Progress, 19 (2) : 1 – 4.
- Praveen, K., Ramamoorthy, A. Bono. 2007. **Antioxidant Activity, Total Phenolic and Flavonoid Content of *Morinda citrifolia*. Fruit Extracts From Various Extraction Processes.** *Journal of Engineering Science and Technology* Vol. 2 (1) : 70 – 80
- Rohman A., Sugeng R. dan D. Utari. 2006. **Antioxidant Activities, Total Phenolic and Flavonoid Contens of Ethyl Acetate Extract of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Fruit and Its Fractions,** *Majalah Farmasi Indonesia.* 17 (3) : 136-142.
- Sadikin, 2002. **Biokimia Enzim.** Cetakan I. Penerbit Widya Medika. Jakarta.
- Shine, A. Dkk. 2012. **Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress.** *J. of Dental & Allied Sciences.* 1(12) : 63-66
- Zheng W. and Wang S.Y., 2009. **Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs.** *J.Agric.Food Chem.,* 49 (11) : 5165-5170, ACS Publications, Washington D.C.
- Zou, Y., Lu, Y. and Wei,D. 2004. **Antioxidant activity of Flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in vitro.** *J. Agric. Food Chem.,* 52 : 5032-5039.

Diktat Flavonoid by Oka Parwata

From validasi jurnal (kimia organik)

- Processed on 26-Jan-2017 18:54 WIB
- ID: 762921367
- Word Count: 5286

Similarity Index

11%

Similarity by Source

Internet Sources:

0%

Publications:

0%

Student Papers:

11%

sources:

1

11% match (student papers from 18-May-2016)

[Submitted to Udayana University on 2016-05-18](#)

paper text:

BAB 1 PENDAHULUAN Suatu tanaman dalam mempertahankan kelangsungan hidupnya selalu melakukan metabolisme primer. Hasil metabolisme primer ini berupa metabolit primer seperti karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan mineral. Disamping adanya metabolisme primer, tanaman juga melakukan metabolisme sekunder yang mana metabolit primer sebagai prekursornya. Metabolisme sekunder dilakukan tanaman dalam mempertahankan hidupnya dari serangan biotik dan abiotik disekitar tumbuhnya. Hasil metabolisme sekunder berupa metabolit sekunder seperti senyawa – senyawa fenol, penil propanoid, saponin, terpenoid, alkaloid, tanin, steroid dan flavonoid. Berbagai penelitian menyebutkan bahwa metabolit sekunder inilah yang mempunyai bioaktivitas farmakologis. Flavonoid pada tanaman meniran mempunyai bioaktivitas sebagai imunomodulator. Isoflavon pada kedelai dapat dipergunakan sebagai antioksidan alami. Pinostrobin hasil isolasi pada rimpang temu kunci (*Kaempferia pandurata* Roxb) mempunyai bioaktivitas menghambat aktivitas enzim topoisomerase I kanker payudara dan menghambat pertumbuhan fibrosarkoma melalui mekanisme kenaikan ekspresi p53 dan penurunan ekspresi VEGF ((Vascular Ephidermal Growth Factor). Pinostrobin juga dapat dipergunakan sebagai antioksidan. Katecin yang ada pada teh yaitu Epilagalocatekin (EGC) dan Epilagalocatecin galat (EGCG) mempunyai bioaktivitas sebagai antioksidan. BAB 2 JENIS-JENIS FLAVONOID Flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa fenol alam yang terbesar dalam tanaman. dan tersusun oleh 15 atom karbon sebagai inti dasarnya. Tersusun dari konfigurasi C6- C3 - C6 yaitu 2 cincin aromatik dan dihubungkan oleh tiga atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga. Seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini : B A C Gambar 2.1 Struktur Dasar Senyawa Flavonoid Sistem penomoran senyawa flavonoid secara umum dimulai dari cincin C dan A dengan angka biasa dilanjutkan ke cincin B angka yang “beraksen” seperti yang ditunjukkan gambar berikut ini 3' 2' 4' 8 O 1 7 2 1' B Flavon : R = H A C 5' Flavonol : R = OH 6 6' 4 3 5 R O Gambar 2.2 Sistem penomoran flavonoid Khusus untuk golongan khalkon penomoran dimulai dari cincin B dengan angka biasa kemudian dilanjutkan ke dalam cincin A dengan angka beraksen, seperti gambar berikut ini 4' 5' 3' A 6' 2' 1' C 9 7 1 8 B 6 5 2 3 4 O Gambar 2.3 Sistem penomoran flavonoid golongan khalkon Penggolongan senyawa flavonoid mula-mula didasarkan atas telaah sifat – sifat

kelarutan dan hasil reaksi-reaksi warnanya, kemudian diikuti dengan pemeriksaan ekstrak yang telah dihidrolisis dengan metoda kromatografi. Adanya kemajuan teknologi dengan perkembangan instrumen spektroskopi penggolongan flavonoid didasari atas pergeseran panjang gelombang maksimum 2 pita serapan akibat adanya gugus sinamoil (pita serapan I) dan gugus benzoil (pita serapan II) dari senyawa flavonoid dalam spektrometri Ultra Violet dan Tampak seperti yang ditunjukkan dalam gambar berikut ini

PITA II PITA I H₃CO A O C B OH O BENZOYL SINAMOYL

Gambar 2.4 Pita serapan suatu flavonoid

Adanya gugus-gugus fungsi yang terikat pada cincin flavonoid dapat di analisis dengan menambahkan suatu pereaksi geser pada larutan flavonoid dalam metanol seperti larutan AlCl₃ +HCl, AlCl₃ , NaOMe, NaOAc, NaOAc + H₃BO₃ (Iwang Sudiro, 1988). Senyawa flavonoid ada yang berupa aglikon saja dan ada pula yang berbentuk glikosida (aglikon dan gula). Flavonoid juga ada yang berikatan dengan gugus sulfat yang disebut flavonoid sulfat dan ada yang terikat dengan flavonoid lainnya disebut biflavonoid.

2.1 Aglikon Flavonoid

Aglikon Flavonoid dibagi dalam beberapa golongan dengan struktur dasar seperti flavon, flavonol, isoflavon, katekin, flavanon, leukoantosianin, auron, kalkon dan dihidroflavonol. Adapun struktur dasar dari flavonoid ditunjukkan oleh gambar berikut ini

O O O Kalkhon O Katec in Isoflavon O O O O O O O Flavon Flavonol Flavanon O O CH O OH Antosianin Leukoantosianin OH Auron O OH O

Gambar 2.5 Struktur dasar flavonoid

2.2 Flavonoid Glikosida

Flavonoid glikosida adalah flavonoid dimana aglikonnya berikatan dengan satu atau lebih gugus gula. Flavonoid glikosida dikelompokkan menjadi 2 yaitu flavonoid-O- glikosida dan flavonoid-C-glikosida. Flavonoid-O-glikosida adalah flavonoid dimana salah satu gugus hidroksil yang terikat pada flavonoid berikatan dengan gula. Flavonoid- C-glikosida adalah flavonoid dimana gula yang terikat langsung pada atom C daripada flavonoid atau inti benzena dari flavonoid. Dalam kenyataannya keberadaan di alam flavonoid-O-glikosida jauh lebih banyak dibandingkan dengan flavonoid-C-glikosida.

2.2.1 Flavonoid O-Glikosida

Flavonoid biasanya terdapat sebagai flavonoid O-glikosida, pada senyawa tersebut satu gugus hidroksil flavonoid (lebih) terikat pada satu gula (lebih) dengan ikatan hemiasetal yang tak tahan asam. Pengaruh glikosida menyebabkan flavonoid menjadi kurang reaktif dan lebih mudah larut dalam air (cairan), sifat terakhir memungkinkan penyimpanan flavonoid di dalam sebuah vakuola sel (tempat keberadaan flavonoid) walau pun gugus fungsi hidroksil pada setiap posisi dalam intiflavonoid dapat 5 diglikosilasi, kenyataannya hidroksil pada tempat tertentu mempunyai peluang yang lebih besar untuk terglykosilasi ketimbang tempat-tempat lain, misalnya : 7-OH pada flavon, isoflavon dan dihidroflavon ; 3,7-OH dalam flavonol dan dihidroflavonol dan 3,5-OH dalam antosianidin. Gula-gula yang biasa terikat adalah glukosa (paling banyak), galaktosa, ramnosa, xilosa dan arabinosa, kadang-kadang ditemukan alosa, manosa, fruktosa, apiosa dan asam glukuronat dan galakturonat. Disakarida sering juga terikat pada flavonoid misalnya soforosa (2-O-?-D-glukosil-D-glukosa) , gentibiosa (6-O-?-D- glukosil-D-glukosa) dll, kadang-kadang ada trisakarida maupun tetrasakarida. O- glikosilasi dan metilasi dalam tumbuhan merupakan biosintesis akhir yang dikatalis dan dibiosintesis oleh enzim yang khas. Ada kalanya glikosida mengalami modifikasi lebih lanjut dengan proses asilasi. Glikosida terasilasi mempunyai satu gugus (lebih) yang berkaitan dengan asam seperti asam asetat, dalam hal ini ikatannya adalah ikatan ester. Asam teresterifikasi secara efektif dengan gula seperti contoh berikut ini : HO HO CH₂OH O OH O OH O OH O R = H , Apigenin 7-O-?-D-glukopiranosida R =OCOCH₃, Apigenin 7-O-?-D-(6''-O-asetil) glukopiranosida

Gambar 2.6 Flavonoid-O-Glikosida

2.2.2 Flavonoid C-glikosida

Gula juga dapat terikat langsung pada atom karbon dari flavonoid dan dalam hal ini gula terikat pada inti benzena dengan suatu ikatan karbon-karbon yang tahan asam (bila dibandingkan dengan O-glikosida), glikosida ini disebut C-glikosida, ikatan terjadi pada C-6 dan C-8 dalam inti flavonoid. Jenis gula yang terikat lebih sedikit dibandingkan dengan O-glikosida seperti misalnya glukosa (viteksin,orientin) ; ramnosa (violantin) dll. Jenis aglikonnya yang terlihat sangat terbatas biasanya (isoflavon, flavanon dan flavonol) tapi hanya flavon yang sering ditemukan. Seperti halnya O- glikosida, C-glikosida juga mengalami modifikasi lebih lanjut yaitu mengalami O- glikosilasi (pada hidroksil gula atau fenol) atau mengalami asilasi (pada hidroksil gula). Adapun contoh-contoh Flavonoid C-glikosida adalah OH OH CH₂OH O OH OH HO O OH O Apigenin 8-C-?-D-glukopiranosida (veteksin) Gambar 2.7 Flavonoid-C-glikosida

Tabel 2.1 Nama lazim dan struktur flavonoid C-glikosida

Nama Lazim Aglikon C-6 gula terikat pada C-8

Veteksin Apigenin - Glukosa
Isoviteksin Apigenin Glukosa - Visenin-1 Apigenin Xilosa Glukosa Visenin-2 Apigenin Glukosa Glukosa
Visenin-3 Apigenin Glukosa Xilosa Violantin Apigenin Glukosa Ramnosa Skaftosida Apigenin Glukosa
Arabinosa Orientin Luteolin - Glukosa Isoorientin Luteolin Glukosa - Skoparin Krisoeriol - Glukosa
Keyakinin 7-metilkemferol Glukosa - Hemifloin Naringenin Glukosa - Puerarin Daidzein Glukosa -
Panikulatin Genistein Glukosa Glukosa

2.3 Flavonoid Sulfat

Golongan flavonoid ini mudah larut dalam air dan mengandung satu ion sulfat atau lebih, yang terikat pada hidroksil fenol atau gula. Secara teknis

senyawa ini sebenarnya bisulfat karena terdapat sebagai garam yaitu flavon-O-SO₃K, bagian bisulfat ini biasanya terikat pada hidroksil fenol yang masih bebas atau pada gula (Harborne, 1977). Senyawa ini penyebarannya terbatas sekali yaitu pada angiospermae yang mempunyai hubungan ekologi dengan habitat air.

2.4 Biflavonoid Biflavonoid adalah flavonoid dimer dimana yang biasa terlibat di sini adalah flavon dan flavanon yang secara biosintesis mempunyai pola oksigenasi yang sederhana 5,7,4' (kadang-kadang 5,7,3',4') dan ikatan dan ikatan antar flavonoidnya berupa ikatan karbon-karbon atau kadang-kadang ikatan eter (Gerger & Quinn, 1975). Monomer flavonoid yang digabungkan menjadi biflavonoid dapat berjenis sama atau berbeda, dan 8 letak ikatan berbeda-beda. Jenis ikatan karbon-karbon yang lebih sering ditemukan ialah ikatan 6,8'' (gol. Agatisflavon), ikatan 8,8'' (gol. Kupresufflavon), ikatan 6,3''' (gol. Robustaflavon) dan ikatan 3,8''. Jenis ikatan eter ialah ikatan 6,4''' (gol. Hinokiflavon) dan ikatan 3',4' (gol. Oknaflavon). Banyak sifat-sifat biflavonoid yang sifatnya sama dengan sifat monoflavonoid pembentuknya (spektrum UV-Vis, Uji Warna, dll, sehingga sukar untuk dikenali tapi KLT dapat membedakan monomer dan dimer dengan jelas dan dapat dipastikan dengan cara peleburan basa atau dengan spektroskopi massa. Biflavonoid jarang ditemukan sebagai glikosida dan penyebarannya terbatas pada gimnospermae. Contoh biflavonoid adalah : HO O OH 3' HO 8'' O OH HO OH O O OH Amentoflavon HO 6 4''' O O OH O 4' OH OH O Hinokiflavon

Gambar 2.8 Struktur Biflavonoid

2.5 Aglikon Flavonoid yang optik aktif Sejumlah Aglikon mempunyai atom karbon asimetrik sehingga menunjukkan keaktifan optik (memutar cahaya terpolarisasi datar). Yang termasuk flavonoid optik aktif adalah flavanon, dihidroflavanol, katekin, rotenoid dan beberapa biflavonoid. Putaran (menurut perjanjian pada 589,3 nm, garis D natrium) aglikon flavonoid alam berkaitan dengan stereokimia flavonoid. Jadi (-) flavanon putar kiri, yang normal mempunyai konfigurasi S pada C-2 (2S) sedangkan (+) flavanon mempunyai konfigurasi 2R. Contoh lainnya adalah (+) dihidroflavanol (trans) konfigurasi 2R : 3R ; (-) epikatekin (cis) konfigurasi 2R:3R ; (+) epikatekin (cis) konfigurasi 2S:3S ; (+) katekin konfigurasi 2R:3S. Cis dan trans dalam hal ini berhubungan dengan proton-proton yang terdapat pada atom C-asimetrik.

2.6 Biosintesis Senyawa Flavonoid Senyawa flavonoid merupakan senyawa fenolik alam yang tersebar merata dalam dunia tumbuh-tumbuhan, tidak terdapat pada mikroorganisme, bakteri, alga, jamur dan lumut. Sebagian besar senyawa flavonoid dalam bentuk glikosida (gula dan aglikon) dan juga sebagai aglikon. Dalam bentuk glikosidanya flavonoid larut dalam air dan sedikit larut dalam pelarut organik. Struktur senyawa flavonoid secara biosintesis berasal dari penggabungan jalur sikimat C₆-C₃ (cincin A) dan jalur asetat malonat (Hahlbrock & Grisebach, 1975 ; Wong, 1976) . Flavonoid yang dianggap pertama kali terbentuk pada biosintesis ialah khalkon (Hahlbrock,1980), modifikasi lebih lanjut mungkin terjadi pada berbagai tahap dan menghasilkan penambahan (pengurangan) hidroksilasi, metilasi gugus hidroksil atau inti flavonoid; isoprenilasi gugus hidroksil atau inti flavonoid ; metilensi gugus orto-dihidroksil, dimerisasi (pembentukan biflavonoid) ; pembentukan bisulfat dan yang terpenting, glikosilasi gugus hidroksil (pembentukan O-glikosida) atau inti flavonoid (pembentukan flavonoid C-glikosida). Secara lengkapnya biosintesis flavonoid dapat dilihat dalam skema atau gambar berikut ini : Phenylalanin Acetyl Co A 4-coumaroyl-Co-A Malonyl Co-A OH HO OH OH O Khalkonarigenin OH HO O H OH O Naringenin HO O OH HO O OH O Apigenin OH O Iso-apigenin OH HO OH O O OH OH HO OH O + OH OH Kemferol Antosianidin

Gambar 2.9 Biosintesis Flavonoid asam sikimat

Gambar 2.10 Biosintesis Flavonoid

Tabel 2.2 Aglikon flavonoid pilihan yang sering dijumpai, nama lazim, struktur dan sumber utama dalam tumbuhan

Aglikon flavonoid Struktur Sumber

Flavon Krisin Baikalein Apigenin Akasetin Skutelarein Hispidulin Luteolin Kriosoeriol Diosmetin Trisetin Trisin 5,7-OH 5,6,7-OH 5,7,4'-OH 4'-Me apigenin 5,6,7,4'-OH 6-Me skutelarein 5,7,3',4'-OH 3'-Me luteolin 4'-Me luteolin 5,7,3',4',5'-OH 3',5'-Me trisetin Populus Scutellaria Petroselinum Robinia Scutellaria Ambrosia Reseda Eriodictyon Diosma Lathyrus Triticum Flavonol Galangin Fisetin Kemferol Kemferida Robinetin Herbasetin Kuersetin Ramnetin Isoramnetin Mirisetin Kuersetagenin Gosipetin 3,5,7-OH 3,7,3',4'-OH 3,5,7,4'-OH 4'-Me kemferol 3,7,3',4',5'-OH 3,5,7,8,4'-OH 3,5,7,3',4'-OH 7-Me kuersetin 3'-Me kuersetin 3,5,7,3',4',5'-OH 3,5,6,7,3',4'-OH 3,5,7,8,3',4'-OH Alpinia Rhus Delphinium Alpinia Robina Gossypium Quercus Rhamnus Cheiranthus Myrica Tagetes Gossypium Antosianidin Apigenidin Luteolinidin Pelargonidin Sianidin Peonidin Delfinidin Petunidin Malvidin 5,7,4'-OH 5,7,3',4'-OH 3,5,7,4'-OH 3,5,7,3',4'-OH 3'-Me sianidin 3,5,7,3',4',5'-OH 3'-Me delfinidin 3',5'-Me delfinidin Rechsteineria Rechsteineria Pelargonium Centaurea Paeonia Delphinium Petunia Malva Isoflavon Daidzein Formononetin Genistein Biokanin A Orobol Tektorigenin Baptigenin 7,4'-OH 4'-Me daidzein 5,7,4'-OH

4'-Me genistein 5,7,3',4'-OH 5,7,4'-OH 6-OMe 5,7,3',4',5'-OH Pueraria Ononis Genista Cicer Orobis Iris Baptisia Flavanon Pinocembrin Likuiritigenin Naringenin Sakuranetin Eriodiktiol Hesperetin 5,7-OH 7,4'-OH 5,7,4'-OH 7-Me naringenin 5,7,3',4'-OH 4'-Me eriodiktiol Pinus Glycyrrhiza Prunus Prunus Eriodictyon Prunus Dehidroflavonol Pinobanksin Aromadendron Fustin Taksifolin 3,5,7-OH 3,5,7,4'-OH 3,7,3',4'-OH 3,5,7,3',4'-OH Pinus Eucalyptus Rhus Pseudotsuga Biflavonoid Agatisflavon Kupresuflavon Amentoflavon Ginkgetin Siadopitisin Robustaflavon Hinokiflavon Oknaflavon 6,8''-biapigenin 8,8''-biapigenin 3',8''-biapigenin amentoflavon 7,4-dimetileter amentoflavon 7,4',4''''-trimetileter 6,3''''-biapigenin 6,4''''-bi-O-apigenin 3',4''''-bi-O-apigenin Agathis Cupressus Cupressus Ginkgo Ginkgo Agathis Cupressus Ochna Khalkon Isolikuiritigenin Khalkonaringenin Butein Okanin 2',4',4-OH 2',4',6',4-OH 2',4',3,4-OH 2',3',4',3,4,-OH Acacia Salix (sebagai glukosida) Acacia Acacia 2'-O- Auron Sulfuretin Aureusidin Maritimetin Leptosidin 6,3',4'-OH 4,6,3',4'-OH 6,7,3',4'-OH 6,3',4'-OH,7-OMe Bidens Antirrhinum Bidens Coreopsis Sumber : Markam, 1988. 2.7 Reaksi-reaksi Flavonoid 2.7.1 Reaksi Flavon dan Flavonol Flavon dan flavonol adalah jenis flavonoid yang sering ditemukan di alam, flavon mempunyai struktur dari 2 -fenilbenzofiran-4-on, sedangkan flavonol dapat dianggap 3- hidroksiflavon : 3' 2' 4' 8 O 1 2 1' B Flavon : R = H 7 5' Flavonol : R = OH 6 A C 6' 4 3 5 R O Gambar 2.11 Struktur dasar Flavon dan Flavonol Oleh karena flavon adalah juga benzopiranon, maka flavon dan flavonol dengan asam mineral menghasilkan garam benzopirilium yang berwarna yang disebut juga garam flavilium. Garam ini bila diperlakukan dengan basa menghasilkan kembali senyawa flavon semula. Dengan adanya gugus hidroksil (metoksil) pada posisi 5,7 atau 4' yang mampu menampung muatan positif pada posisi-posisi ini, maka struktur ini yang terlibat dalam resonansi dari garam flavilium akan bertambah. Dengan perkataan lain, dengan adanya gugus hidroksil (metoksil) pada posisi tersebut, maka ion flavilium menjadi lebih stabil, yang berarti pula bahwa kebasaan flavon tersebut akan bertambah. Adapun contoh terbentuknya garam flavilium adalah : HO O OH O Kuersetin OH OH OH HCl NaOH HO OH O + O H OH OH OH Cl- HO + OH O OH OH OH OH HO OH + O OH OH OH HO OH OH O OH OH + OH OH Gambar 2.12 Reaksi Kuersetin Flavon dan Flavonol dapat pula melakukan reaksi yang sejenis dengan ?-piron. Bila flavon atau flavonol direduksi menjadi senyawa 4-hidroksi yang sebanding, selanjutnya diperlakukan dengan asam mineral, dihasilkan garam flavilium atau antosianidin. Misalnya 5-metilkuersetin bila direaksikan dengan litium aluminium hidrida maka akan dihasilkan sianidin 5-metil eter seperti yang ditunjukkan berikut ini : OH OH HO O OH (1)LiAlH4 HO O + OH Cl- OH (2)HCl OH OCH3 O 5-metil kuersetin Sianidin 5-metil eter OCH3 (suatu antosianidin) Gambar 2.13 Reaksi 5-metil kuersetin Flavon yang mengandung gugus metoksil atau hidroksil pada posisi 5 bila di panaskan dengan asam yodida akan mengalami demetilasi, diikuti oleh penataan ulang sebagai akibat terbukanya cincin flavon dan resiklisasi. Proses ini disebut penataan ulang Wessley-Moser. Selanjutnya, bila cincin B dari flavon mengandung gugus metoksil atau hidroksil pada posisi 2', maka penataan ulang W-M dari senyawa flavon ini akan menghasilkan suatu flavon dimana cincin B dari flavon semula akan berubah menjadi cincin A pada flavon baru, seperti yang ditunjukkan oleh reaksi berikut ini : OCH3 O B OH 8 B A HI OH O 5 OH O B + H2O A C C 8 A OCH3 O CH2 5 HO CH2 5,8-dimetoksiflavon OH O OH O O B 6 A HI HO OH 5 O - H2O 5,6 - dihidroksiflavon Gambar 2.14 Reaksi Flavon Reaksi lainnya dari flavon dan flavonol berkaitan dengan sifat aromatik dari cincin A dan B atau berhubungan dengan substituen pada cincin tersebut. Sifat aromatik dari cincin A dan B akan jelas terlihat pada senyawa-senyawa flavon yang mengandung gugus-gugus hidroksil, yang berlaku sebagai fenol terhadap reaksi substitusi elektrofilik. Bila cincin A dan B mengandung gugus hidroksil maka substitusi pertama-tama akan terjadi pada cincin ini. Gugus hidroksil pada posisi 3 atau 7 akan mengarahkan substitusi pada posisi 8, dan substitusi selanjutnya akan menghasilkan flavon dengan substituen ganda pada posisi 6 dan 8. Sedangkan 5,7-dihidroksiflavon mengalami substitusi ganda pada posisi 6 dan 8. Gugus hidroksil dari suatu hidroksiflavon, seperti lazimnya pada fenol, dapat dimetilasi menggunakan dimetil sulfat dan alkali menghasilkan metil eter. Gugus hidroksil pada posisi 5, karena membentuk ikatan hidrogen dengan gugus karbonil pada posisi 4, agak sukar dimetilasi. Akan tetapi, metilasi lengkap dari suatu polihidroksiflavon dapat dilakukan menggunakan dimetil sulfat yang berlebih. Metilasi dari gugus hidroksil, kecuali gugus hidroksil pada 5, dapat pula dilakukan menggunakan diazometan (CH2N2). Sebaliknya gugus metoksil dalam molekul metoksil flavon oleh asam yodida diubah menjadi gugus hidroksil. Namun demikian, pada kondisi reaksi demetilasi ini, flavon yang mengandung gugus metoksil (atau hidroksil) pada posisi 5 atau 2' dapat mengalami penataan ulang Wessley-Moser, seperti uraian sebelumnya. Reaksi-reaksi flavon yang berhubungan dengan cincin-cincin aromatik dan substituen pada cincin tersebut dari molekul flavon dapat dilihat dalam reaksi-reaksi berikut ini : NO2 HO 8 O HNO3 H2SO4 O2N 6 OH O HO 7 O CH3O O 5 (CH3)2SO4 O O K2CO3 OCH3 O H 5,7-Dimetoksiflavon 5,7-Dihidroksiflavon CH2N2 CH3O O OH O 7-

Metoksi-5-hidroksiflavin Gambar 2.15 Reaksi flavon Senyawa-senyawa flavon dan flavonol sebagai turunan 2-fenilkromon, mengalami penguraian oleh basa, misalnya krisin diuraikan oleh NaOH menjadi asam asetat, asam benzoat, floriglusinol dan asetofenon. Begitu pula kuersetin diuraikan oleh KOH menghasilkan floriglusinol, asam protokatekuat dan 7,3,4-trihidroksiasetofenon. Reaksi- reaksi ini sangat berguna untuk menetapkan struktur dari flavon dan flavonol yang selanjutnya dikukuhkan kembali dengan sintesa senyawa bersangkutan. Adapun reaksi- reaksi flavon dan flavonol dapat dilihat dalam uraian berikut ini :

$\text{HO O B HO OH O B A HO OH NaOH A A COOHH3C} + \text{B OH O OH O C Krisin OH O} - \text{CO}_2$
 asetofenon $\text{HO OH CH}_3\text{COOH} + \text{HO B} + \text{A HO OH}$ asam asetat C C CH_3 A asam benzoat O OH O OH
 floriglusinol $\text{OH OH HO O B OH HO OH O B A OH OH KOH A OH OH O OH O}$ kuersetin HO OH OH
 A OH + HOCH_2 B + B OH C OH HO C OH Floriglusinol O O w-3,4,-trihidroksiasetofenon asam
 protokatekuat Gambar 2.16 Reaksi Flavon dan flavonol 2.7.2 Reaksi Antosianin dan Antosianidin
 Antosianidin termasuk jenis flavonoid yang utama yang banyak ditemukan di alam dalam bentuk 3 atau 3,5
 - glikosida disebut antosianin. Antosianin adalah senyawa- senyawa yang berperan dalam memberikan
 warna merah, ungu, dan biru pada kelopak bunga dan buah. Sebagai glikosida, semua antosianin larut
 dalam air dan tidak larut dalam pelarut- pelarut organik. Akan tetapi antosianin dapat diendapkan dari
 larutannya sebagai garam timbal yang berwarna biru, yang larut dalam asam asetat glasial menghasilkan
 warna merah tua. Selanjutnya dihidrolisa dengan asam menghasilkan antosianidin dan gulanya. Perbedaan
 individual antara antosianidin terletak pada tingkat hidroksilasi dari cincin aromatik. Akan tetapi dari tiga
 jenis antosianidin yang utama yakni pelargonidin, sianidin dan delphinidin, semuanya terhidroksilasi pada
 posisi 3,5 dan 7. Sedangkan perbedaan individual antara senyawa-senyawa antosianin terletak pada posisi
 dari gugus glikosil (residu gula) di dalam molekulnya. Contoh antosianin dan antosianin adalah : OH OH
 HO O HO O + + OH OR1 OR1 OR2 OR2 Pelargonidin : R1 = R2 =H Sianidin : R1 = R2 = H Kalistefin :
 R1 = glukosil; R2 =H Krisantemin : R1 = glukosil ; R2 = H Pelargonin : R1 = R2 = glukosil Sianin : R1 =
 R2 = glukosil HO O + OR2 OH OH OH Delphinidin : R1 = R2 = H Empetrin : R1 = glukosil ; R2 = H OR1
 Delfin : R1 = R2 = glukosil Gambar 2.17 Reaksi Antosianin dan Antosianidin 20 Karakterisasi dari
 antosianin dapat dilakukan berdasarkan sifat fisik, seperti spektrum serapan, fluoresensi dan warna dalam
 larutan penyangga. Antosianin memperlihatkan sifat amfoter, dimana warna larutan berubah-ubah
 tergantung pH seperti terlihat dari contoh berikut : HO O B A + OGlu. OGlu. Kation sianin pH 3 ; merah
 OH O OH HO O OH HO OH- OH- H + OGlu. H + OGlu. Basa sianin pH 8,5 ; ungu O OGlu. OGlu. Anion
 sianin pH 11 ; biru O O - (glu.) = glukosil Gambar 2.18 Perubahan Kation sianin menjadi anion sianin
 karena pengaruh pH Perubahan warna dari merah melalui ungu ke biru adalah ciri dari antosianin yang
 mengandung gugus-gugus hidroksil bebas pada cincin B dan terletak bersebelahan seperti lazimnya
 ditemukan pada glikosida dai sianidin dan delphinidin. Oleh karena itu glikosida dari pelarginidin tidak
 memperlihatkan perubahan warna yang menyolok. Fenomena ini dapat digunakan untuk mengenal pola
 hidroksilasi dari cincin B dari molekul antosianin yang dipisahkan dari suatu jaringan tumbuhan.
 Antosianin atau antosianidin diuraikan oleh basa, dimana struktur flavilium putus pada atom oksigen dari
 cincin piroksinium, menghasilkan dua fragmen, yaitu floriglusinol dan turunan asam benzoat. Penguraian
 ini dapat dilakukan bila antosianin atau antosianidin dipanaskan dengan larutan barium hidroksida atau
 Natrium Hidroksida. Antosianin atau antosianidin yang tidak mengandung gugus-gugus hidroksil bebas
 dan terikat bersebelahan, bereaksi dengan hidrogen peroksida menghasilkan turunan asam benzoat. Reaksi
 penguraian oleh hidrogen peroksida ini terjadi karena pemutusan ikatan antara C-2 dan atom C-3 dari
 cincin piroksinium, seperti reaksi berikut ini : R1 OH HO O + R2 HO Ba(OH)2 OH R1 OH + HO2C OH
 OH Pelargonidin : R1=R2=H Sianidin :R1=H ; R2=OH Delphinidin :R1=R2 = OH HO O 1 + 2 3 OGlu. OH
 Kalisterfin OH R2 floriglusinol Asamp - hidroksi benzoat Asam protokatekuat Asam galat OH OH HO O
 O C H2O2 C OGlu. OH O HO OH + HO2C OH + C6H12O6 CH2CO2H Gula OH Asam p-
 hidroksibenzoat asam aril asetat Gambar 2.19 Reaksi Antosianidin Reaksi-reaksi di atas dapat digunakan
 untuk menetapkan posisi dari gugus-gugus hidroksil pada cincin A maupun cincin B dari molekul
 antosianin dan antosianidin, melalui pengenalan dari senyawa-senyawa hasil penguraian tersebut. Dengan
 demikian, 22 reaksi penguraian ini dapat digunakan pula menetapkan struktur antosianin atau antosianidin
 yang ditemukan dari suatu jaringan tumbuhan. 2.8 Interkonversi dan Sintesis Flavonoid Struktur dari
 berbagai flavonoid hanya berbeda dalam hal tingkat oksidasi dari rantai propan yang menghubungkan
 kedua cincin benzena. Oleh karena itu, interkonversi flavonoid antara suatu jenis dan jenis lainnya dapat
 dilakukan, seperti misalnya flavanon dapat diubah menjadi flavon dan flavonol melalui reduksi substitusi
 pada posisi 3, sedangkan flavon dan flavonol dapat diubah menjadi garam flavilium melalui proses reduksi.
 2.8.1 Interkonversi kalkon dan flavanon Kalkon dan flavanon adalah dua jenis flavonoid yang isomerik dan
 jenis yang satu dapat diubah menjadi jenis yang lain. Pada interkonversi ini baik asam maupun basa dapat

digunakan sebagai katalis, dan perubahan terjadi pada kedua arah dimana flavanon biasanya lebih mudah terbentuk dalam suasana asam sedangkan kalkon lebih mudah terbentuk dalam suasana basa. Adanya gugus hidroksil pada posisi 6' dalam molekul kalkon atau pada posisi 5 dalam molekul flavanon memegang peranan yang sangat penting dalam reaksi. Hal ini disebabkan karena pada isomerisasi dari sepasang senyawa hidroksi ini. 5- hidroksiflavanon adalah stabil sehingga kalkon yang bersangkutan tidak dapat dipisahkan. Bila gugus ini tidak ada reaksi isomerisasi ini akan menghasilkan suatu campuran yang terdiri dari kalkon dan flavanon. Oleh karena itu kalkonnaringenin (4, 2',4',6' tetrahidroksikalkon) pada isomerisasi menghasilkan naringenin sedangkan butein yang tidak mengandung -OH pada posisi 6' pada isomerisasi menghasilkan campuran butein dan butin, seperti yang diperlihatkan pada reaksi berikut ini :

HO OH OH H + H O H O + OH HO -H+ O OH HO Calconaringenin OH OH O H + OH OH H + HO OH O H O OH OH OH O naringenin O O butein butin

Gambar 2.20 Interkonversi kalkon dan flavanon

Prinsip dari reaksi isomerisasi ini dapat digunakan untuk mensintesa suatu flavanon dari suatu kalkon yang mengandung gugus hidroksil bebas pada posisi 2'. Agar reaksi ini berlangsung dengan sempurna, gugus-gugus hidroksil lainnya kecuali pada posisi 2' dalam molekul kalkon harus dilindungi terlebih dahulu oleh metilasi (-OH menjadi -OCH3) seperti yang ditunjukkan oleh reaksi berikut ini :

OCH3 OCH3 CH3O OH
CH3O H2SO4 OCH3 O OCH3 O 2'-hidroksi-4,4',6'-trimetoksikalkon 4',5, 7-trimetoksi-flavanon

Gambar 2.21 Interkonversi kalkon dan flavanon melalui isomerisasi

Pada umumnya reaksi tidak berlangsung sempurna akan tetapi kalkon dapat dipisahkan dari flavanon dengan larutan encer NaOH dimana kalkon yang tidak bereaksi akan larut karena adanya gugus hidroksil bebasyang bersifat asam.

2.8.2 Flavanon menjadi flavon dan flavonol

Salah satu cara untuk mengubah flavanon menjadi flavonol ialah mereaksikan flavanon dengan alkil nitrit dan asam mineral. Senyawa isonitroso yang dihasilkan oleh reaksi ini dapat dihidrolisa oleh asam menghasilkan flavonol, seperti ditunjukkan oleh reaksi berikut ini :

O R-ONO H + O NOH H2O H + O OH O Flavanon Senyawa isonitroso O O Flavonol

Gambar 2.22 Interkonversi Flavanon dan flavon dan flavonol

Agar reaksi ini berlangsung sempurna, gugus hidroksil bebas dalam molekul flavanon perlu dilindungi sebelumnya oleh metilasi

Flavanon dapat diubah menjadi flavon yang sebanding dengan beberapa cara. Pertama : dehidrogenasi dari flavanon oleh selenium dioksida. Reaksi ini berlangsung dengan baik bila molekul flavanon tidak mengandung gugus hidroksil bebas, dan bila ada maka reaksi harus dilakukan dalam pelarut anhidrida asam asetat sehingga gugus hidroksil dilindungi sebagai asetat (-OH menjadi -OCOCH3)

Kedua : brominasi flavanon pada posisi 3 diikuti oleh dehidrobrominasi dari senyawa 3- bromoflavanon yang dihasilkan. Brominasi flavanon dimana gugus-gugus hidroksil telah dilindungi sebelumnya sebagai, dapat dilakukan oleh brom dibawah sinar UV. Cara ini dimaksudkan untuk menghindari terjadinya brominasi pada cincin benzen dan hanya terjadi pada posisi 3. Brominasi flavanon dapat pula dilakukan oleh N-bromosuksinimida (NES) dan basa lemah. Sedangkan dehidrobrominasi dari 3-bromoflavanon dilakukan menggunakan kalium hidroksida dalam alkohol. Pada kondisi ini disamping terjadinya penyingkiran HBr sekaligus terjadi pula hidrolisa dari gugus asetat menghasilkan hidroksiflavan. Ketiga : dehidrogenasi flavanon langsung menjadi flavon oleh yodium dan basa lemah. Pada reaksi ini adanya gugus-gugus hidroksil dalam molekul flavanon tidak mempengaruhi kelancaran reaksi. Reaksi ini diduga berlangsung melalui substitusi oleh yodida pada posisi 3, diikuti oleh penyingkiran HI. Ketiga reaksi di atas diperlihatkan dalam reaksi berikut ini :

O Br2 / U.V./ NBS Br KOH (-HBr) O 3-bromoflavanon O O SeO2 (-2H) Flavanon O O -HI Flavon I2 O CH3CO2Na I O 3-Yodoflavanon

Gambar 2.23 Interkonversi flavanon menjadi flavon

2.8.3. Kalkon menjadi flavon dan flavonol

Salah satu cara umum untuk mengubah kalkon menjadi flavon menjadi flavon adalah dehidrogenasi kalkon dengan Selenium dioksida, seperti halnya perubahan flavanon menjadi flavon. Agar reaksi berlangsung sempurna gugus - gugus hidroksil harus dilindungi terlebih dahulu dengan metilasi, kecuali gugus hidroksil pada posisi 2'. Hal ini mudah dilakukan karena gugus hidroksil pada posisi 2' membentuk kelat sehingga sukar dimetilasi. Diduga reaksi ini berlangsung melalui pembentukan flavanon sebagai senyawa antara, yang selanjutnya mengalami dehidrogenasi. Suatu cara untuk mengubah Kalkon menjadi flavonol ialah oksidasi kalkon oleh hidrogen peroksida dan basa. Kadang-kadang reaksi ini juga menghasilkan auron. Akan tetapi kedua reaksi ini dapat dengan mudah dibedakan karena flavonol yang dihasilkan mengandung gugus enol pada posisi 3, sehingga bereaksi dengan besi (III) klorida dan juga larut dalam larutan alkali sedangkan auron tidak melakukan reaksi ini. Adapun transformasi kalkon menjadi flavon dan flavonol seperti diuraikan di atas dapat terlihat dalam contoh berikut ini :

OCH3 OCH CH3O OH CH3O O SeO2 -H OCH3 O Calkon H2O2/OH- OCH3 O Apigenin trimetil eter CH3O a O - b OCH3 O O OCH3 (a) CH3O O O - OCH3 O OCH3 CH3O + H (b) CH3O

Gambar 2.24 OK-alkon menjadi flavon dan flavonol

CH OCH3 CH3O

2.8.4 Flavon dan Flavonol

Hmenjadi Garam Flavilium

PengubOahCaHn3flavoOndan flavonol menjadi garam flavilium dapat dilakukan dengan pertama-tama

mereduksi flavon atau flavonol menjadi hidroksiflavan. Hasil reduksi ini diubah menjadi garam flavilium yang sebanding oleh asam klorida dalam alkohol. Flavon dan flavonol dapat direduksi oleh hidrogen berkatalis, Litium Aluminium Hidrida atau natrium borohidrida. Hal ini dapat diperlihatkan dalam reaksi berikut:

$$\text{O} - \text{CH}(\text{OCH}_3) - \text{CH}(\text{OCH}_3) - \text{O} - \text{OCH}_3 - \text{O} - \text{OH} - \text{HO} - \text{O} - \text{HO} - \text{H}_2\text{Ni} - \text{OH} - \text{O}$$

Apigenin → OH-OH-Hidroksi flavan → OH-OH-HO-O-HCl + C₂H₅OH → OH-Garam flavilium

Gambar 2.25 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

2.8.5 Sintesis Flavon dan Flavonol

Reaksi interkonversi seperti diuraikan di atas dapat dianggap sebagai salah satu cara untuk sintesa senyawa-senyawa flavonoid tertentu dari jenis flavonoid lainnya. Disamping itu flavonoid dapat pula disintesa dari senyawa-senyawa yang sederhana. Flavon dan flavonol lazimnya disintesa dari suatu asetofenon tersubstitusi, yang disiapkan untuk cincin A dari molekul flavon atau flavonol. Senyawa asetofenon ini direaksikan dengan suatu anhidrida asam aromatik atau benzaldehid tersubstitusi atau suatu ester benzoat, yang disiapkan untuk cincin B dari molekul flavon atau flavonol. Reaksi-reaksi ini adalah dari jenis aldol atau Claisen. Kondensasi Claisen antara asetofenon tersubstitusi dengan suatu ester benzoat tersubstitusi, salah satu diantaranya mengandung gugus metoksil pada posisi orto dari cincin benzen, menghasilkan suatu diketon. Hasil reaksi kondensasi ini, dengan adanya asam yodida bersiklisasi menghasilkan flavon. Rangkaian reaksinya dapat diperlihatkan dalam contoh berikut ini:

$$\text{CH}_3\text{O} - \text{OCH}_3 - \text{CH}_3\text{O} - \text{CH}_3\text{COCl} \xrightarrow{\text{FeCl}_3} \text{OCH}_3 - \text{C}(\text{CH}_3) = \text{C}(\text{O} - \text{OC}_2\text{H}_5) - \text{OCH}_3$$

$$\text{O} - \text{C}_2\text{H}_5\text{ONa} + \text{o-metoksiasetofenon} \rightarrow \text{O} - \text{CH}_3\text{O} - \text{OCH}_3 - \text{O} - \text{C}(\text{HO}) - \text{HI} - \text{C}(\text{CH}_2) - \text{OCH}_3 - \text{O} - \text{OH} - \text{O} - \text{B- Diketon}$$

Krisin → OCH₃-Na-OCH₃-C + O-C-OC₂H₅-C-CH₃-C-CH₂-O-O-O-metoksibenzoat → Asetofenon-B-Diketon → HI-O-O-Flavon

Gambar 2.26 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

2.9 Bioaktivitas Flavonoid

Beberapa jenis flavonoid seperti kalkon, flavanon, flavonol, flavon, katekin, isoflavonoid dan isoflavonoid yang telah ditemukan mempunyai bioaktivitas tertentu seperti disajikan dalam tabel di bawah ini:

Tabel 2.3 Bioaktivitas Beberapa Senyawa Flavonoid

Senyawa Flavonoid	Bioaktivitas
Flavonoid	Baikalena anti alergi
Nobiletin	anti alergi
Kuersetin	anti tumor dan anti hepatotoksik
Silikristin	anti hepatotoksik
Narigenin	Fitohormon
Ginkgenin	Kardiovaskular
Rotenon	Antiinsektisida
Daidzein	antioksidan
Pinostrobin	Antioksidan
Pinocembrin	Antioksidan

Sumber: Achmad S.A., 1990

Flavonoid dapat memberi efek antioksidan dengan mencegah generasi ROS, langsung menangkap ROS atau secara tidak langsung terjadi peningkatan enzim (Akhlaghi, 2009)

Menangkap langsung ROS Flavonoid Meningkatkan antioksidan enzimatis Mengkelat logam (katalis) Mencegah pembentukan ROS baru Melindungi antioksidan lipofilik Mencegah reaksi redoks Menghambat NADPH oksidase

Gambar 2.27 Mekanisme pengaruh Flavonoid terhadap ROS (Sumber: Akhlaghi, 2009)

Mencegah reaksi redoks

1 Flavonoid dapat menangkap secara langsung superoksida dan peroxynitrite. Melalui penangkapan superoksida, flavonoid meningkatkan bioavailabilitas NO dan menghambat pembentukan peroxynitrite. Flavonoid juga dapat menangkap peroxynitrite yang merusak vasorelaxation endotelium dan mengganggu endotelium, sehingga pada akhirnya sirkulasi darah yang lebih baik dalam arteri koroner (Akhlaghi, 2009) seperti dalam gambar berikut ini Gambar 2.28. Pengaruh flavonoid terhadap Radikal NO* (Sumber: Akhlaghi, 2009) Pengaruh flavonoid pada endothelium tergantung vasorelaxation. Pengaruh ringan Flavonoid pada O₂* mungkin bertanggung jawab pada induksi eNOS serta peningkatan ringan sitosolik Ca²⁺ sebagai kofaktor untuk aktivasi eNOS. Selain itu, melalui penangkapan superoksida dalam cairan interstisial, flavonoid melindungi *NO. Kemungkinan mekanisme lain vasorelaxation flavonoid adalah penghambatan phosphodiesterases (PDE) dan menurunkan Ca²⁺ dalam sel otot polos (Akhlaghi, 2009) seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini: Gambar 2.29 Pengaruh flavonoid pada superoksida (Sumber: Akhlaghi, 2009) Flavonoid dapat menghambat terjadinya kerusakan DNA akibat reaksi HO* dengan basa-basa nitrogen dari DNA dan merangsang terbentuknya antioksidan enzimatis seperti SOD, katalase dan GPx. Adapun Mekanisme reaksinya dapat dilihat pada gambar di bawah ini: HO-O-O* + H* → OH-O-OH-O

Gambar 2.30 Mekanisme kerja flavonoid dalam menangkap ROS (Sumber: Oberley dalam Zainuri, 2012)

Flavonoid, Vitamin C dan Vitamin E yang diisolasi dari alam dapat melindungi membran phospholipid FUPA dengan menyumbangkan atau memberikan salah satu ion Hidrogennya (H⁺) kepada peroksid lipid radikal (LOO*^{*}). LOO* merupakan hasil reaksi HO* pada proses peroksidasi lipid rekasi serangan HO* terhadap PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acid / asam lemak tak jenuh jamak rantai panjang) Pemberian H* oleh suatu antioksidan dapat menghentikan reaksi-reaksi radikal selanjutnya, seperti reaksi-reaksi berikut ini: (Hamid, 2010) HO* + LOOH → H₂O + LOO* → LOO* + FL-OH → LOOH atau LH atau LOH + FL-O* → FL-OH = flavonoid dan FL-O* = radikal flavonoid yang kurang reaktif.

Gambar 2.31 Mekanisme Peran 1 Vit.E dan Vit. C dalam melindungi lipida (Sumber: Valko, 2004)

$$\text{LOO}^* + \text{LO}^* + \text{HO} - \text{O} - \text{HO}^* + \text{ONOO}^* + \text{OH} - \text{O} - \text{LOOH} + \text{LOH} + \text{O} - \text{OH} - \text{O} - \text{H}_2\text{O} + \text{ONOOH}$$

Gambar 2.32 Pengaruh Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS (Sumber: Hamid, 2010)

Contoh reaksi flavonoid yang sudah terbukti sebagai radikal bebas adalah pinocembrin (5,7-dihidroksiflavanon) dan pinostrobin (5-hidroksi-7-metoksiflavanon) yang diekstraksi pada rimpang

temu kunci (*Kaempferia pandurata* Roxb). Reaksi ini dipergunakan dalam mengukur kapasitas antioksidan suatu flavonoid hasil isolasi dengan DPPH (radikal bebas yang stabil). $\text{N N H NH N O}_2\text{N NO}_2 \text{O}_2\text{N NO}_2$ Difenilpicrilhidrazin $\text{NO}_2 \text{NO}_2$ Difenilpicrilhidrazil (DPPH) $\text{N .O O N O}_2\text{N O O NO}_2 \text{OH O OH O NO}_2 \text{O-}$ difenilpicrilhidrazil-5,7-dihidroksiflavanon $\text{H-O O . O O + .H OH O OH O 5,7-}$ dihidroksiflavanon Gambar 2.32 Mekanisme Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS (Sumber : Hamid, 2010) $\text{N . H N O}_2\text{N O}_2\text{N NO}_2 \text{NO}_2$ Difenilpicrilhidrazil (DPPH) $\text{CH}_3\text{O O O}_2\text{N N NH NO}_2 \text{N N NO}_2$ Difenilpicrilhidrazin $\text{OCH}_3 \text{O NO}_2 \text{O O O-}$ difenilpicrilhidrazil-5-hidroksi-7-metoksi-flavanon $\text{CH}_3\text{O O CH}_3\text{O O + .H H-O O . O O 5-hidroksi,7-metoksiflavanon (pinostrobin)}$ Gambar 2.33 Pengaruh Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS (Sumber : Hamid, 2010) Reaksi-reaksi di atas menunjukkan bahwa 1 flavonoid dapat melindungi tubuh kita dari reaksi-reaksi lanjutan dari ROS dan RNS dengan menangkap ROS, memblokir reaksi propagasi dan merangsang terbentuknya antioksidan endogen seperti GPx, SOD dan Katalase serta menurunkan kadar MDA karena tidak terjadinya peroksidasi lemak (PUFA) dan menurunkan kadar 8-OHdG karena HO* yang biasanya masuk bereaksi ke dalam DNA sudah ditangkap oleh flavonoid seperti yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini : $\text{HO O OH O O}^* \text{O OH O + H}^*$ Gambar 3.34 Mekanisme Flavonoid dalam menangkap HO* (Sumber : Cooke, 12007) Flavonoid dapat berfungsi sebagai antiinflamasi karena flavonoid dapat menghambat terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β dan interferon- γ (Akhlaghi, 2009). 1 Flavonoid dapat berfungsi sebagai zat pengkelat dari logam-logam Cu dan Fe yang berfungsi sebagai katalis dalam reaksi Fenton. Reaksi ini termasuk reaksi perubahan Hidrogen Peroksida menjadi *OH. Proses khelat ini akan menurunkan aktivitas katalitik dari logam Cu dan Fe sehingga akan mengurangi terbentuknya radikal *OH dan secara otomatis akan menurunkan proses kerusakan DNA dan proses peroksidasi lemak (PUFA), seperti reaksi berikut ini : (Valko, 2004 : Akhlaghi, 12009) $\text{Fe/Cu } ^*\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \text{O}_2 + ^*\text{OH} + \text{OH- Flavonoid- Fe } 3+ + ^*\text{O}_2 \text{ Flavonoid -Fe} 2+ + \text{O}_2 \text{ Flavonoid- Cu } 2+ + ^*\text{O}_2 \text{ Flavonoid -Cu} 2+ + \text{O}_2$ Berdasarkan hasil penelusuran literatur dan pembahasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa kandungan flavonoid pada suatu tanaman dapat mencegah terjadinya stres oksidatif melalui beberapa hal yaitu : 1. Flavonoid dalam ekstrak daun gaharu ini dapat menangkap radikal bebas (*OH dan lainnya) dengan menyumbangkan ion H⁺ sehingga reaksi radikal selanjutnya yang merusak DNA sel normal disekitarnya dapat dihentikan seperti reaksi berikut ini : $\text{FL-OH} + ^*\text{OH H}_2\text{O} + \text{FL-O}^*$ (radikal flavonoid) Reaksi ini dapat menurunkan kadar 8-OHdG sebagai marker kerusakan DNA oleh reaksi HO* dengan basa-basa nitrogen dari DNA. 2. Flavonoid dalam ekstrak daun gaharu dapat mencegah peroksidasi lipid dengan cara memberikan ion H⁺, seperti reaksi berikut ini : $\text{LOO}^* + \text{FL-OH LOOH} + \text{FL-O}^*$ (radikal flavonoid) Reaksi ini dapat menurunkan kadar MDA sebagai marker peroksidasi lipid oleh HO* karena peroksidasi lipid tidak bisa berlangsung. 3. Flavonoid pada ekstrak daun gaharu dapat mencegah produksi ROS (oksidan) dengan menghambat enzim-enzim yang menghasilkan ROS seperti xanthine oxidase, NADPH oksidase dengan cara membentuk khelat dengan logam2 transisi dari katalisator enzim tersebut (Fe,Cu) 4. Flavonoid pada ekstrak daun gaharu secara tidak langsung dapat merangsang peningkatan produksi antioksidan enzimatik seperti SOD, GPx dan katalase, hal ini disebabkan antioksidan yang diproduksi oleh tubuh aktivitasnya berkurang karena sudah dibantu oleh antioksidan eksogen. 5. Flavonoid pada ekstrak daun gaharu dapat menghambat terjadinya inflamasi karena menghambat terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interferon- γ , interleukin-1 β dan interleukin-6. Hal ini terjadi prose penghambatan aktivitas kerja enzim NADPH oksidase dan Xantin oksidase DAFTAR PUSTAKA Aicha, N. Ines, I. Ines, B. Mohamed, B.S. Jamila, H.S. Jemni, B.C. Mohamed, N. Daniel, B. Leila , G. dan Kamel, G. 2006. A Comparative Evaluation of Mutagenic, Antimutagenic and Scavenging Radicals Activity of Essential Oil from *Pituranthos Chloranthus*. SIPAM 362-371. 1 Akhlaghi M. and Brian Bandy. 2009. Mechanisms of flavonoid protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 46 : 309–17. Amarowicz, R., M. Naczki, and F. Shahidi. 12000. Antioxidant Activity of Crude Tannins of Canola and Rapeseed Hulls, JAOCS. 77 : 957- 961. 1 Ardiansyah. 2007. Antioksidan dan Peranannya bagi Kesehatan. http ://www.beritaiptek.com, diakses pada tanggal 8 Januari 2009. Cai, Y., Q. Luo, M. Sun and H. Corke. 12004. Antioxidant Activity and Phenolic Compounds of 112 Traditional Chinese Medicinal Plants Associated with Anticancer. Life Science 74(17) : 2157 – 2184. Cooke, Marcus S. Dan 1 Mark D. Evans. 2007. 8-oxo-deoxyguanosin : Reduce, reuse, recycle. PNAS. Vol.124 (34) : 13535-1536. Engler MB. dkk. 2004. The vasculoprotective effects of flavonoid-rich cocoa and chocolate. *Nutrition*. 24 (695-706). 1 Fessenden and Fessenden. 1986. Kimia Organik. edisi ke-3 (A.H. Pudjatkama), Erlangga. Jakarta. Gill, M.I., F.A. Tomas-Barberan., B. Hess-Pierce, and A.A. Kader. 12002. Antioxidant Capacities, Phenolic Compounds, Carotenoids, and Vitamin C Contents of Nectarine, Peach, and Plum Cultivars from =mnCalifornia, J. Agric. Food Chem. 50 (17) , pp. 4976- 4982. Grassi D. dkk. 12010. Flavonoids : Antioxidants Against

[Atherosclerosis. *Nutrients*. 2 : 889-902.](#) Hakim IA, Harris RB, Brown S. Effect of tea consumption on oxidative DNA damage among smokers: a randomized controlled study. *J Nutr*. 2003; 133:3303S-3309S.

Hamid AA. dkk. 1[Antioxidants : Its medicinal and pharmacological applications. *African J. of Pure and Applied Chemistry*. 4\(8\):142- 151.](#) Harborne, J.B, 1996. Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan. (Kosasih Padmawinata). ITB. Bandung.

Horakova L. 2011. Flavonoids in prevention of diseases with respect to modulation of Ca-pump function. *Interdiscip Toxicol*. 4(3):114-124.

Indriati, A., S. B. Widjanarko, dan S. Rakhmadiono. 12002. [Analisis Aktivitas Antioksidan Pada Buah Jambu Mete \(*Anacardium occidentale L.*\), *BIOSAINS*. 2\(1\) : 12-17.](#) Jamil, D.O., 2010. Pelacakan Aktivitas Antikanker Terhadap Tiga Senyawa Santon Terpenilasi dari Spesies *Garcinia*. Jurusan Kimia FMIPA ITS Surabaya.

Kar P. dkk. 2006. Flavonoid-Rich Grape Seed Extracts : A New Approach In High Cardiovascular Risk Patients. *International J. of Clinical Practice*. 60 (11) : 1484-1492. 1[Kikuzaki, H., M. Hisamoto, K. Hirose, K. Akiyama, and H. Taniguchi. 2002. Antioxidants Properties of Ferulic Acid and Its Related Compound. *J. Agric. Food Chem*. 50\(8\) : 2161- 2168.](#) Klopotek, Y., K. Otto, and V. Bohm. 12005. [Processing Strawberries to Different Products Alters Contents of Vitamin C, Total Phenolics, Total Anthocyanins, and Antioxidant Capacity. *J. Agric. Food Chem*. 53 \(14\) : 5640 – 5646.](#) Kobayashi, H., C. Wang, and K.W. Pomper. 2008. Phenolic Content and Antioxidant Capacity of Pawpaw Fruit (*Asimina triloba L.*) at Different Ripening Stages. *Hort Science* 43 (1) : 268 - 270.

Kubola, J. and S. Siriamornpun. 2008. Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Bitter Melon (*Momordica charantia L.*) Leaf, Stem and Fruit Fraction Extract in vitro. *Food Chemistry* 110(4) : 881-890.

Kubo, I., N. Masuoka, P. Xiao, and H. Haraguchi. 2002. Antioxidant Activity of Dodecyl Gallate. *J. Agric. Food. Chem*. 50(12) : 3533-3539.

Kumalaningsih, S. 2007. Antioksidan Alami, Penangkal Radikal Bebas : Sumber, manfaat, cara penyediaan dan pengolahan. Trubus Agrisarana, Surabaya.

1[Mega, I.M., D. A. Swastini. Screening Fitokimia dan Aktivitas Antiradikal bebas Ekstrak Metanol Batang Gaharu \(*Gyrinops versteegii*\). *J. Kimia* 4 \(2\).Jurusan Kimia FMIPA. Universitas Udayana. Denpasar.](#) Mulyadi P. 2012. Penelusuran Senyawa Antioksidan pada Ekstrak Daun Gaharu (*Gyrinops versteegii*) dengan Metoda DPPH (Difenilpicril Hidrazil). (Skripsi). Denpasar. Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Udayana

1[Murray R. K., Granner Daryl K., Rodwell Victor W., 2009. Biokimia Harper, \(Andri Hartono\).Edisi 27.Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Jakarta.](#) 1[Prakash, A. 2001, “ Antioxidant Activity “ *Medallion Laboratories : Analithical Progress*, 19 \(2\) : 1 – 4.](#) Praveen, K., Ramamoorthy, A. Bono. 12007. [Antioxidant Activity, Total Phenolic and Flavonoid Content of *Morinda citrifolia*. Fruit Extracts From Various Extraction Processes. *Journal of Engineering Science and Technology Vol. 2* \(1\) : 70 – 80](#) 1[Rohman A., Sugeng R. dan D. Utari. 2006. Antioxidant Activities, Total Phenolic and Flavonoid Contens of Ethyl Acetate Extract of Mengkudu \(*Morinda citrifolia L.*\) Fruit and Its Fractions, *Majalah Farmasi Indonesia*. 17 \(3\) : 136- 142.](#) 1[Sadikin, 2002. Biokimia Enzim. Cetakan I. Penerbit Widya Medika. Jakarta.](#) Shine, A. Dkk. 2012. Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress. *J. of Dental & Allied Sciences*. 1(12) : 63-66

1[Zheng W. and Wang S.Y., 2009. Antioxidant Activity and Phenolic Compounds in Selected Herbs. *J.Agric.Food Chem.*, 49 \(11\) : 5165-5170, ACS Publications, Washington D.C.](#) Zou, Y., Lu, Y. and Wei,D. 2004. Antioxidant activity of Flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum L.* in vitro. *J. Agric. Food Chem.*,52 : 5032-5039. 1 2 3 4 6 7 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 21 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43