

FLAVONOID

UU No 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan Sifat Hak Cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000,00 (seratus juta rupiah).
2. Setiap orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

FLAVONOID

Dr.Emma J. Pongoh, M.Si.



YAYASAN PENDIDIKAN
CENDEKIA MUSLIM

Flavonoid

Dr. Emma J. Pongoh, M.Si.

Editor:

Silvia Neski Roselina

Desainer:

Fifi Adrianti

Sumber Gambar Kover:

www.freepik.com

Penata Letak:

Silvia Neski Roselina

Proofreader:

Tim YPCM

Ukuran:

viii, 133 hlm, 15,5x23 cm

ISBN:

978-623-8226-31-3

Cetakan Pertama:

April 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Anggota IKAPI: 027/Anggota Luar Biasa/SBA/21
YAYASAN PENDIDIKAN CENDEKIA MUSLIM

Perumahan Gardena Maisa 2, Blok A. 15, Koto Baru, Kecamatan Kubung,
Kabupaten Solok, Provinsi Sumatra Barat-Indonesia 27361

HP/WA: 0823-9205-6884

Website: www.cendekiamuslim.com

E-mail: cendekiamuslimpress@gmail.com

Marketplace: <http://store.cendekiamuslim.or.id/>

Daftar Isi

BAB I Apa itu Flavonoid

A. Sejarah Flavonoid.....	2
B. Definisi Flavonoid.....	4
C. Jenis-Jenis Flavonoid	36
D. Metabolisme Flavonoid.....	44
E. Manfaat Flavonoid	45
F. Simplisia Tanaman Yang Mengandung Flavonoid.....	54

BAB II Klasifikasi Senyawa Flavonoid

A. Flavon	61
B. Flavonol.....	61
C. Isoflavon.....	62
D. Katekin	63
E. Flavanon	63
F. Leukoantosianin	64
G. Antosianin	64
H. Auron.....	65
I. Kalkon	66

BAB III Proses Biosintesis dari Plavonoid

A. Flavonoid Dan Stilbenes	72
----------------------------------	----

B. Jalur poliketida.....	84
C. Jalur Fenilpropanoid	84
BAB IV Reaksi Flavonoid	
A. Reaksi Flavon dan Flavonol.....	90
B. Reaksi Antosianin dan Antosianidin.....	92
BAB V Interkonversi Sintesis Flavonoid	
A. Interkonversi kalkon dan flavanon.....	98
B. Flavanon menjadi flavon dan flavonol.....	100
C. Kalkon menjadi flavon dan flavonol.....	102
D. Flavon dan Flavonol menjadi Garam Flavilium	103
E. Sintesis Flavon dan Flavonol	104
BAB VI Isolasi dan Identifikasi Flavonoid	
A. Metode Isolasi	108
B. Metode Identifikasi Flavonoid	112
BAB VII Bioaktif Flavonoid.....	108
DAFTAR PUSTAKA	129

Prakata

Segala Puji dan Syukur kami panjatkan selalu kepada Tuhan Yang Maha Esa atas pertolongannya sehingga penulis bisa menyelesaikan Buku *Referensi Flavonoid*. Dalam buku referensi flavonoid ini akan diuraikan tentang sejarah flavonoid, definisi flavonoid, macam-macam flavonoid dari yang sederhana sampai ke senyawa kompleks flavonoid, sintesis dan isolasi flavonoid, sifat-sifat flavonoid, serta tumbuhan-tumbuhan yang mengandung flavonoid, sehingga mahasiswa dapat memahami materi flavonoid.

Buku ini terdiri dari tujuh bagian yang akan memberikan informasi secara lengkap mengenai flavonoid, yaitu: bagian pertama apa itu flavonoid, bagian kedua klasifikasi dari senyawa flavonoid, bagian ketiga proses biosintesis dari flavonoid, bagian keempat reaksi flavonoid, bagian kelima interkonversi flavonoid, bagian keenam isolasi dan identifikasi flavonoid dan bagian ketujuh bioaktif flavonoid.

Akhirnya penulis sangat mengharapkan buku referensi flavonoid ini dapat menolong setiap mahasiswa yang membutuhkan.

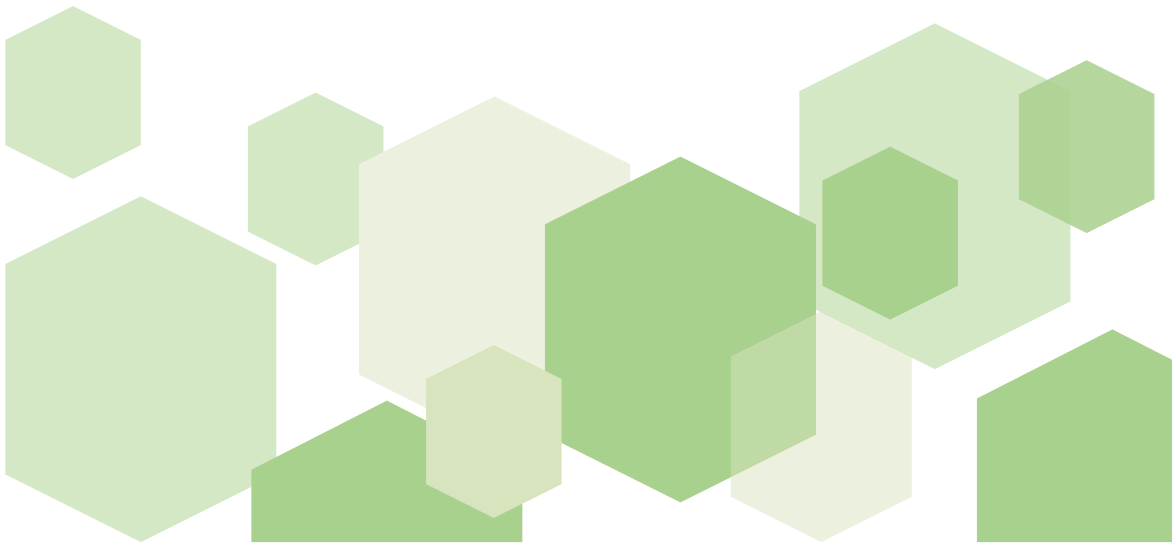
Tondano, Agustus 2022

Dr. Emma J. Pongoh, M.Si.



BAB I

Apa itu Flavonoid



A. Sejarah Flavonoid

Ilmu kimia senyawa-senyawa fenol yang ditemukan di alam mengalami kemajuan yang pesat setelah Kekule berhasil menetapkan struktur cincin *aromatic*. Bahkan, struktur dari beberapa senyawa fenol telah dapat ditetapkan sejak abad ke-19. Oleh karena itu, ilmu kimia senyawa-senyawa fenol kadang-kadang dianggap sudah usang. Akan tetapi topik-topik yang menarik mengenai senyawa-senyawa itu terus menerus muncul dengan adanya penemuan-penemuan baru. Dengan demikian, senyawa-senyawa fenol dapat dianggap sebagai cabang dari ilmu kimia bahan alam yang terus berkembang. Sifat-sifat kimia dari senyawa fenol adalah sama, akan tetapi dari segi biogenesis senyawa-senyawa ini dapat dibedakan atas dua jenis utama, yaitu:

1. Senyawa fenol yang berasal dari asam shikimat atau jalur shikimat.
2. Senyawa fenol yang berasal dari jalur asetat-malonat.

Ada juga senyawa-senyawa fenol yang berasal dari kombinasi antara kedua jalur biosintesis ini yaitu senyawa-senyawa flavonoida. Tidak ada benda yang begitu mencolok seperti flavonoida yang memberikan kontribusi keindahan dan kesemarakkan pada bunga dan buah-buahan di alam. Flavin memberikan warna kuning atau jingga, antosianin memberikan warna merah, ungu atau biru, yaitu semua warna yang terdapat pada pelangi

kecuali warna hijau. Secara biologis flavonoid memainkan peranan penting dalam kaitan penyerbukan tanaman oleh serangga. Sejumlah flavonoida mempunyai rasa pahit sehingga dapat bersifat menolak sejenis ulat tertentu. Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru dan sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid merupakan pigmen tumbuhan dengan warna kuning, kuning jeruk, dan merah dapat ditemukan pada buah, sayuran, kacang, biji, batang, bunga, herba, rempah-rempah, serta produk pangan dan obat dari tumbuhan seperti minyak zaitun, teh, cokelat, anggur merah, dan obat herbal. Senyawa ini berperan penting dalam menentukan warna, rasa, bau, serta kualitas nutrisi makanan. Tumbuhan umumnya hanya menghasilkan senyawa flavonoid tertentu. Keberadaan flavonoid pada tingkat spesies, genus atau familia menunjukkan proses evolusi yang terjadi sepanjang sejarah hidupnya. Bagi tumbuhan, senyawa flavonoid berperan dalam pertahanan diri terhadap hama, penyakit, herbivori, kompetisi, interaksi dengan mikrobia, dormansi biji, pelindung terhadap radiasi sinar rUV, molekul sinyal pada berbagai jalur transduksi, serta molekul sinyal pada polinasi dan fertilitas jantan. Senyawa flavonoid untuk obat mula-mula diperkenalkan oleh seorang Amerika

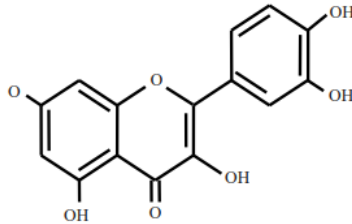
bernama Gyorgy (1936). Secara tidak sengaja Gyorgy memberikan ekstrak vitamin C (asam askorbat) kepada seorang dokter untuk mengobati penderita pendarahan kapiler subkutaneus dan ternyata dapat disembuhkan. Mc.Clure (1986) menemukan pula oleh bahwa senyawa flavonoid yang diekstrak dari *Capsicum anuum* serta *Citrus limon* juga dapat menyembuhkan pendarahan kapiler subkutan. Mekanisme aktivitas senyawa tersebut dapat dipandang sebagai fungsi alat komunikasi⁴⁴ (*molecular messenger*) dalam proses interaksi antar sel, yang selanjutnya dapat berpengaruh terhadap proses metabolisme sel atau makhluk hidup yang bersangkutan, baik bersifat negatif (menghambat) maupun bersifat positif (menstimulasi).

B. Definisi Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman (Rajalakshmi dan S. Narasimhan, 1985). Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆ (White dan Y. Xing, 1951; Madhavi et al., 1985; Maslarova, 2001). Flavonoid mempunyai kerangka dasar yang terdiri dari 15 atom C, 2 cincin benzena (C₆) terikat pada suatu rantai propan (C₃) yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga, sehingga membentuk suatu konfigurasi C₆-C₃-C₆, susunan

dari senyawa tersebut dapat menghasilkan 3 jenis struktur, yaitu:

1. 1,3 – diarilpropan (Flavonoid)
2. 1,2 – diarilpropan (isoflavonoid)
3. 1,1 – diarilpropan (neoflavonoid)



Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya (Hess, tt). Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya (Cook dan S. Samman, 1996). Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas anti oksidatif flavonoid sebagai salah satu kelompok antioksidan alami yang terdapat pada sereal, sayur-sayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengelat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Cuppett et al.,1954)

Senyawa flavonoid mempunyai kerangka 2 – fenil kroman. Posisi orto dari cincin A dan atom karbon yang terikat dari cincin B dari 1,3 – diarilpropan dihubungkan oleh jembatan oksigen sehingga membentuk suatu cincin heterosiklik yang baru (cincin C).

Flavonoid merupakan polifenol yang terdiri dari 15 atom karbon, dengan dua cincin aromatik (cincin A dan cincin B) yang terhubung melalui sebuah jembatan dengan tiga atom karbon (cincin C), seperti terlihat pada Gambar 2.10. Gugus hidroksil umumnya hadir pada posisi atom no. 4, 5, dan 7. Gula sangat umum hadir terikat dengan flavonoid membentuk senyawa glikosida. Keberadaan gugus hidroksil dan gula meningkatkan polaritas dan kelarutan pada air. Sebaliknya, gugus lain seperti metil dan isopentil akan menurunkan polaritas dan kelarutan pada air.

Lebih dari 2000 flavonoid yang berasal dari tumbuhan-tumbuhan telah diidentifikasi, di antaranya senyawa antosianin, flavonol, dan flavon. Antosianin (dari bahasa Yunani *anthos*=bunga, *kyanos*, biru tua) adalah pigmen berwarna yang umumnya terdapat di bunga berwarna merah, ungu, dan biru. Pigmen ini juga terdapat di berbagai bagian tumbuhan lain, misalnya buah tertentu, batang, daun dan bahkan akar. Flavonoid sebagian besar terhimpun dalam vakuola sel tumbuhan walaupun tempat sintesisnya ada di luar vakuola

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenolik yang paling beragam dan dapat ditemukan di hampir seluruh tumbuhan, yang pada umumnya terdapat pada jaringan epidermis pada daun dan kulit buah. Senyawa fenolik merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tumbuhan dengan karakteristik memiliki cincin *aromatic* yang mengandung satu atau dua gugus hidroksi (OH). Dalam tumbuhan, kelompok senyawa ini memiliki beberapa fungsi yaitu:

1. Pembangun dinding sel (lignin)
2. Pigmen bunga (antosianin)
3. Pengendali tumbuh (flavonol)
4. Pertahanan (flavonoid)
5. Menghambat dan memacu perkecambahan (fenol sederhana)
6. Bau-bauan (vanilin, metil salisilat)



Gambar 4.1 Beberapa jenis senyawa antosianin dalam buah-buahan

Bila ditinjau dari jalur biosintesisnya, senyawa fenolik dapat dibedakan atas dua jenis senyawa utama yaitu

senyawa fenolik yang berasal dari jalur asam asetat mevalonat dan jalur asam sikimat. Kelompok senyawa fenolik yang berasal dari jalur asam asetat mevalonat adalah senyawa poliketida dan senyawa fenolik yang berasal dari jalur asam asetat adalah fenil propanoid. Ditemukan juga senyawa fenolik yang berasal dari kombinasi dua jalur biosintesis ini yaitu senyawa flavonoid (Julianto, 2019).

Sifat dan ciri dari senyawa fenolik di antaranya:

1. Cenderung mudah larut dalam pelarut polar
2. Bila murni, tak berwarna
3. Jika kena udara akan teroksidasi menimbulkan warna gelap
4. Membentuk kompleks dengan protein
5. Sangat peka terhadap oksidasi enzim
6. Mudah teroksidasi oleh basa kuat
7. Menyerap sinar UV-Vis

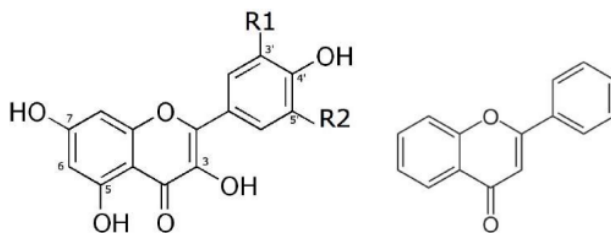
Kelompok utama dari flavonoid meliputi: flavonol, flavone, isoflavone, flavanone, flavan-3-ol, dan anthocyanin. Kelompok lain yang jumlahnya sangat minor antara lain: coumarin, chalcone, dihydroflavonol, dan aurone (Julianto, 2019)

Secara alamiah bagi tumbuhan sendiri, flavonoid dapat berperan sebagai pelindung dari sinar UV, sebagai zat pewarna, serta perlindungan dari berbagai penyakit. Sebagai polifenol, banyak studi telah membuktikan manfaat dari

flavonoid untuk kesehatan manusia, antara lain sebagai anti kanker, antiinflamatori, antioksidan, anti alergi, antivirus, anti melanogenesis, dll. Beberapa studi juga telah membuktikan bahwa flavonoid dapat mencegah oksidasi dari LDL (*low-density lipoprotein*) yang mampu mengurangi risiko terjadinya berbagai penyakit pembuluh darah (*atherosclerosis*). Konsumsi makanan terutama sayuran dan buah-buahan yang kaya akan flavonoid dapat mencegah risiko penyakit kardiovaskuler.

1. Flavonol dan Flavon

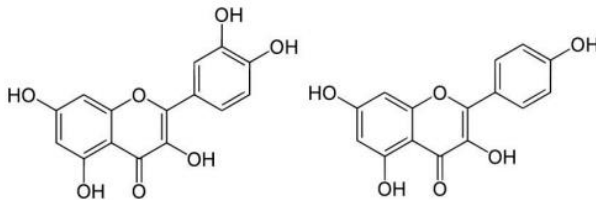
Struktur kimia antara flavonol dan flavone tidak jauh berbeda. Sebagai anggota kelompok flavonoid, flavonol dan flavone memiliki dua cincin aromatik yang disebut sebagai cincin A dan cincin B yang dihubungkan dengan tiga atom karbon yang membentuk cincin C sebagai cincin antara.



Gambar 2.11. Flavonol (kiri) dan flavone (kanan).

Dua hal yang membedakan flavonol dan flavone dari flavonoid lainnya adalah adanya ikatan ganda antara karbon nomor 2 dan nomor 3 pada cincin antara, serta

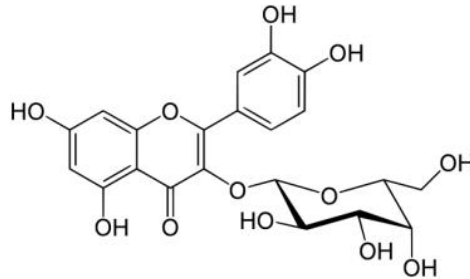
hadirnya sebuah atom oksigen pada karbon nomor 4 yang membentuk gugus keton. Sedangkan yang membedakan antara flavonol dan flavone adalah flavonol memiliki sebuah tambahan gugus hidroksil pada posisi nomor 3, sedangkan flavone tidak memilikinya (Gambar 2.11). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa flavonol sebagai 3- hydroxyflavone.



Gambar 2.12. Quercetin (kiri) dan kaempferol (kanan).

Pada umumnya flavonol hadir dalam bentuk glikosida dari quercetin, kaempferol, myricetin, dan isorhamnetin (Gambar 2.12). Hidroksil pada karbon nomor 3 adalah posisi yang paling sering menjadi tempat terikatnya gula pada flavonol yang membentuk glikosida. Dua jenis gula yang biasanya terikat adalah glukosa dan rhamnosa, tetapi tidak menutup kemungkinan hadirnya gula lain seperti galakstosa, arabinosa, dan xylosa, ataupun asam organik, seperti glucuronic acid. Di alam telah diketahui ada lebih dari 300 kombinasi antara quercetin (disebut sebagai *aglicone*) dengan gula membentuk quercetin glycoside,

salah satu contohnya adalah Hyperoside (Gambar 2.13) yang merupakan glukosida dari quercetin.



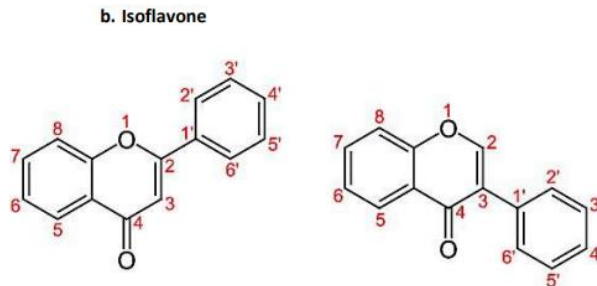
Gambar 2.13. Hyperoside, glukosida dari quercetin.

Flavonol merupakan flavonoid yang paling umum dijumpai pada sayuran dan buah-buahan. Pada umumnya hadir pada bagian kulit baik daun maupun buah, dan jarang hadir pada daerah daging buah. Hal disebabkan karena biosintesis dari flavonol distimulasi oleh hadirnya cahaya. Banyak studi telah mengungkapkan efek positif flavonol bagi kesehatan seperti sebagai antioksidan, anti inflamatori, dan anti kanker.

Berbeda dengan flavonol yang pada umumnya mengikat gula pada posisi 3; maka flavone pada umumnya mengikat gula pada posisi nomor 7, dikarenakan absennya gugus hidroksil pada posisi nomor 3. Tidak seperti flavonol yang sangat umum dijumpai pada sayuran dan buah, flavone cenderung lebih jarang ditemukan. Jeruk termasuk buah yang kaya

akan flavone, di antaranya adalah nobiletin dan tangeretin. Contoh senyawa flavone lain yang umum ditemukan adalah luteolin dan apigenin.

2. Isoflavon



Gambar 2.14. Flavone (kiri) dan isoflavone (kanan).

Sebelumnya telah dijelaskan bahwa yang membedakan antara flavonol dan flavone salah satunya adalah flavonol memiliki ikatan tunggal pada cincin C sedangkan pada flavone berupa ikatan rangkap sehingga tidak ada gugus hidroksil yang terikat pada posisi nomor 3. Hadirnya ikatan rangkap pada cincin C flavone menyebabkan kemungkinan terjadinya dua senyawa isomer karena perbedaan posisi terikatnya cincin B pada cincin C, yaitu dapat terikat pada posisi 2 seperti pada flavone atau terikat pada posisi 3, yang sekarang disebut sebagai isoflavone (Gambar 2.14). Dengan demikian flavone dan isoflavone memiliki berat molekul yang sama. Isoflavone banyak dijumpai pada keluarga Legum

dengan kandungan yang tinggi pada kacang kedelai (Glycine max).

3. Flavanone

Flavanone merupakan flavone yang memiliki ikatan tunggal pada cincin C-nya, di mana pada flavone atau isoflavone berupa ikatan rangkap. Senyawa flavanone banyak ditemukan pada buah jeruk. Contoh flavanone adalah hesperetin, hesperidin, naringenin, naringin, poncirin, ponciretin, butin, eriodictyol, dll. Hesperidin (hesperetin 7-O-rutinosie, Gambar 2.15) merupakan glikosida dari hesperetin yang terdapat pada buah jeruk (Citrus).

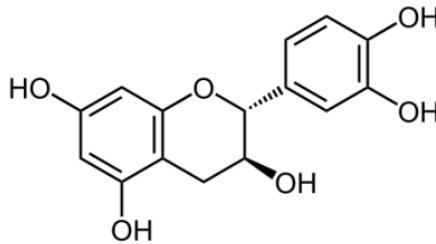


Gambar 2.15. Struktur umum isoflavone serta hesperidin (isoflavone pada buah jeruk).

4. Flavan- 3-ol

Flavan-3-ol merupakan anggota flavonoid yang paling kompleks yang terdiri dari mulai monomer sederhana seperti (+)- catechin atau isomernya (-)-epicatechin sampai oligomerik atau polimerik proanthocyanidin, yang diketahui sebagai tanin terkondensasi. Tidak

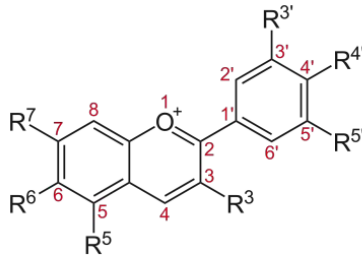
seperti pada flavonol, flavone, atau isoflavone yang berupa struktur planar, maka flavan-3-ol dan juga flavanone bukan merupakan struktur planar yang disebabkan oleh adanya ikatan jenuh antara posisi 2 dan posisi 3 pada cincin C. Dengan struktur kimia seperti itu memungkinkan terjadinya isomer pada posisi tersebut, salah satunya adalah (+)-catechin (Gambar 2.16) dan isomernya yaitu (-)-epicatechin.



Gambar 2.16. Struktur kimia catechin.

5. Anthocyanin

Anthocyanin merupakan salah anggota dari flavonoid yang memiliki sifat mudah larut dalam air dan berwarna antara merah dan biru. Anthocyanin banyak ditemukan di alam dalam bentuk glikosida dari anthocyanidin (Gambar 2.17), seperti cyanidin, delphinidin, peonidin, petunidin, malvidin, dll. Anthocyanin dapat ditemukan pada berbagai tumbuhan, meskipun terdapat dalam jumlah yang signifikan pada buah-buahan berwarna ungu dan merah, seperti blueberry, *blackcurrant*, mulberry, cherry, red grape, ataupun purple corn.



Gambar 2.17. Struktur umum anthocyanidin (aglicone dari anthocyanin).

Meskipun anthocyanin adalah termasuk senyawa dengan aktivitas antioksidan yang tinggi, tetapi karena sifatnya yang sulit untuk diserap dan memiliki kestabilan yang rendah, maka aktivitas biologisnya menjadi relatif rendah. Banyak studi telah membuktikan efek farmakologis anthocyanin sebagai anti kanker, kesehatan kardiovaskular, dan anti inflamatori.

Flavonoid juga dikenal sebagai vitamin P dan citrin, dan merupakan pigmen yang diproduksi oleh sejumlah tanaman sebagai warna pada bunga yang dihasilkan. Bagian tanaman yang bertugas untuk memproduksi flavonoid adalah bagian akar yang dibantu oleh rhizobia, bakteri tanah yang bertugas untuk menjaga dan memperbaiki kandungan nitrogen dalam tanah.

Tidak ada benda yang begitu mencolok seperti flavonoida yang memberikan kontribusi keindahan dan kesemarakan pada bunga dan buah-buahan di alam.

Flavin memberikan warna kuning atau jingga, antodianin memberikan warna merah, ungu atau biru, yaitu semua warna yang terdapat pada pelangi kecuali warna hijau. Secara biologis flavonoida memainkan peranan penting dalam kaitan penyerbukan tanaman oleh serangga. Sejumlah flavonoida mempunyai rasa pahit sehingga dapat bersifat menolak sejenis ulat tertentu.

Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu dan biru dan sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid merupakan pigmen tumbuhan dengan warna kuning, kuning jeruk, dan merah dapat ditemukan pada buah, sayuran, kacang, biji, batang, bunga, herba, rempah-rempah, serta produk pangan dan obat dari tumbuhan seperti minyak zaitun, teh, cokelat, anggur merah, dan obat herbal.

Senyawa ini berperan penting dalam menentukan warna, rasa, bau, serta kualitas nutrisi makanan. Tumbuhan umumnya hanya menghasilkan senyawa flavonoid tertentu. Keberadaan flavonoid pada tingkat spesies, genus atau familia menunjukkan proses evolusi yang terjadi sepanjang sejarah hidupnya. Bagi tumbuhan, senyawa flavonoid berperan

dalam pertahanan diri terhadap hama, penyakit, herbivori, kompetisi, interaksi dengan mikrobia, dormansi biji, pelindung terhadap radiasi sinar UV, molekul sinyal pada berbagai jalur transduksi, serta molekul sinyal pada polinasi dan fertilitas jantan.

Senyawa flavonoid juga dikenal sebagai vitamin P dan citrin, obat mula-mula diperkenalkan oleh seorang Amerika bernama Gyorgy (1936). Secara tidak sengaja Gyorgy memberikan ekstrak vitamin C (asam askorbat) kepada seorang dokter untuk mengobati penderita pendarahan kapiler subkutaneus dan ternyata dapat disembuhkan. Mc.Clure (1986) menemukan pula oleh bahwa senyawa flavonoid yang diekstrak dari *Capsicum anunuum* serta *Citrus limon* juga dapat menyembuhkan pendarahan kapiler subkutan.

Pada tumbuhan tinggi, flavonoid terdapat baik dalam bagian vegetatif maupun dalam bunga. Senyawa ini berperan penting dalam menentukan warna, rasa, bau, serta kualitas nutrisi makanan. Tumbuhan umumnya hanya menghasilkan senyawa flavonoid tertentu. Keberadaan flavonoid pada tingkat spesies, genus atau familia menunjukkan proses evolusi yang terjadi sepanjang sejarah hidupnya. Bagi tumbuhan, senyawa flavonoid berperan dalam pertahanan diri terhadap hama, penyakit, herbivori, kompetisi,

interaksi dengan mikrobia, dormansi biji, pelindung terhadap radiasi sinar UV.

Biasanya flavonoid banyak diteliti karena manfaatnya bagi kesehatan. Setiap tumbuhan biasanya menghasilkan flavonoid yang berbeda-beda. Flavonoid memiliki aktivitas anti oksidan di dalam tubuh sehingga disebut bioflavonoid. Beberapa bentuk flavonoid adalah isoflavone, antosianidin, flavan, flavonol, flavon dan flavanon. Umumnya terdapat dalam bahan makanan yang banyak mengandung vitamin c seperti pada buah dan sayuran.

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang paling beragam dan tersebar luas. Sekitar 5-10% metabolit sekunder tumbuhan adalah flavonoid, dengan struktur kimia dan peran biologi yang sangat beragam. Senyawa ini dibentuk dari jalur shikimate dan fenilpropanoid, dengan beberapa alternatif biosintesis. Flavonoid banyak terdapat dalam tumbuhan hijau (kecuali alga), khususnya tumbuhan berpembuluh. Flavonoid sebenarnya terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, nectar, bunga, buah buni dan biji. Kira-kira 2% dari seluruh karbon yang di fotosintesis oleh tumbuhan diubah menjadi flavonoid. Flavonoid merupakan turunan fenol yang memiliki struktur dasar fenilbenzopiron (tokoferol), dicirikan oleh kerangka 15

karbon (C6-C3-C6) yang terdiri dari satu cincin teroksigenasi dan dua cincin aromatis. Substitusi gugus kimia pada flavonoid umumnya berupa hidroksilasi, metoksilasi, metilasi dan glikosilasi. Klasifikasi flavonoid sangat beragam, di antaranya ada yang mengklasifikasikan flavonoid menjadi flavon, flavonon, isoflavon, flavanol, flavanon, antosianin, dan kalkon. Lebih dari 6467 senyawa flavonoid telah diidentifikasi dan jumlahnya terus meningkat. Kebanyakan flavonoid berbentuk monomer, tetapi terdapat pula bentuk dimer (biflavonoid), trimer, tetramer, dan polimer. Istilah flavonoid diberikan untuk senyawa-senyawa fenol yang berasal dari kata flavon, yaitu nama dari salah satu flavonoida yang terbesar jumlahnya dalam tumbuhan. Senyawa-senyawa flavon ini mempunyai kerangka 2-fenilkroman, di mana posisi orto dari cincin A dan atom karbon yang terikat pada cincin B dari 1,3-diarilpropana dihubungkan oleh jembatan oksigen sehingga membentuk cincin heterosiklik yang baru (cincin C).

Senyawa-senyawa flavonoid terdiri dari beberapa jenis tergantung pada tingkat oksidasi dari rantai propana dari sistem 1,3-diarilpropana. Flavon, flavonol dan antosianidin adalah jenis yang banyak ditemukan di alam

sehingga sering disebut sebagai flavonoida utama. Banyaknya senyawa flavonoida ini disebabkan oleh berbagai tingkat hidroksilasi, alkoksilasi atau glikosilasi dari struktur tersebut. Senyawa-senyawa isoflavonoida dan neoflavonoida hanya ditemukan dalam beberapa jenis tumbuhan, terutama suku leguminosae. Masing-masing jenis senyawa flavonoida mempunyai struktur dasar tertentu. Flavonoida mempunyai beberapa ciri struktur yaitu: cincin A dari struktur flavonoida mempunyai pola oksigenasi yang berselang-seling yaitu pada posisi 2,4 dan 6. Cincin B flavonoida mempunyai satu gugus fungsi oksigen pada posisi para atau dua pada posisi para dan meta atau tiga pada posisi satu di para dan dua di meta. Cincin A selalu mempunyai gugus hidroksil yang letaknya sedemikian rupa sehingga memberikan kemungkinan untuk terbentuk cincin heterosiklik dalam senyawa trisiklis. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, di mana dua cincin benzene (C₆) terikat pada suatu rantai propana (C₃) sehingga membentuk suatu susunan C₆-C₃-C₆. Susunan ini dapat menghasilkan tiga jenis struktur senyawa flavonoida, yaitu:

1. Flavonoida atau 1,3-diarilpropana

Beberapa senyawa flavonoida yang ditemukan di alam adalah sebagai berikut

a. Antosianin

Antosianin merupakan pewarna yang paling penting dan paling tersebar luas dalam tumbuhan. Secara kimia antosianin merupakan turunan suatu struktur aromatik tunggal, yaitu sianidin, dan semuanya terbentuk dari pigmen sianidin ini dengan penambahan atau pengurangan gugus hidroksil atau dengan metilasi. Antosianin tidak mantap dalam larutan netral atau basa. Karena itu antosianin harus diekstraksi dari tumbuhan dengan pelarut yang mengandung asam asetat atau asam hidroklorida (misalnya metanol yang mengandung HCl pekat 1%) dan larutannya harus disimpan di tempat gelap serta sebaiknya didinginkan. Antosianidin ialah aglikon antosianin yang terbentuk bila antosianin dihidrolisis dengan asam. Antosianidin terdapat enam jenis secara umum, yaitu: sianidin, pelargonidin, peonidin, petunidin, malvidin dan delphinidin.

Antosianidin adalah senyawa flavonoid secara struktur termasuk kelompok flavon. Glikosida antosianidin dikenal sebagai antosianin. Nama ini berasal dari bahasa Yunani antho-, bunga dan kyanos-, biru. Senyawa ini tergolong pigmen dan pembentuk warna pada tanaman yang ditentukan oleh pH dari lingkungannya. Senyawa

paling umum adalah antosianidin, sianidin yang terjadi dalam sekitar 80 persen dari pigmen daun tumbuhan, 69 persen dari buah-buahan dan 50 persen dari bunga. Kebanyakan warna bunga merah dan biru disebabkan antosianin. Bagian bukan gula dari glukosida itu disebut suatu antosianidin dan merupakan suatu tipe garam flavilium. Warna tertentu yang diberikan oleh suatu antosianin, sebagian bergantung pada pH bunga. Warna biru bunga *cornflower* dan warna merah bunga mawar disebabkan oleh antosianin yang sama, yakni sianin. Dalam sekuntum mawar merah, sianin berada dalam bentuk fenol. Dalam *cornflower* biru, sianin berada dalam bentuk anionnya, dengan hilangnya sebuah proton dari salah satu gugus fenolnya. Dalam hal ini, sianin serupa dengan indikator asam-basa.

Istilah garam flavilium berasal dari nama untuk flavon, yang merupakan senyawa tidak berwarna. Adisi gugus hidroksil menghasilkan flavonol, yang berwarna kuning. Dalam pengidentifikasian antosianin atau flavonoid yang kepolarannya rendah, daun segar atau daun bunga jangan dikeringkan tetapi harus digerus dengan MeOH. Ekstraksi hampir segera terjadi seperti terbukti dari warna larutan. Flavonoid yang kepolarannya rendah dan yang kadang-kadang

terdapat pada bagian luar tumbuhan, paling baik diisolasi hanya dengan merendam bahan tumbuhan segar dalam heksana atau eter selama beberapa menit.

Stabilitas Antosianin secara umum mempunyai stabilitas yang rendah. Pada pemanasan yang tinggi, kestabilan dan ketahanan zat warna antosianin akan berubah dan mengakibatkan kerusakan. Selain mempengaruhi warna antosianin, pH juga mempengaruhi stabilitasnya, di mana dalam suasana asam akan berwarna merah dan suasana basa berwarna biru. Antosianin lebih stabil dalam suasana asam daripada dalam suasana alkalis ataupun netral. Zat warna ini juga tidak stabil dengan adanya oksigen dan asam askorbat. Asam askorbat kadang melindungi antosianin tetapi ketika antosianin menyerap oksigen, asam askorbat akan menghalangi terjadinya oksidasi. Pada kasus lain, jika enzim menyerang asam askorbat yang akan menghasilkan hydrogen peroksida yang mengoksidasi sehingga antosianin mengalami perubahan warna. Warna pigmen antosianin merah, biru, violet, dan biasanya dijumpai pada bunga, buah-buahan dan sayur-sayuran. Dalam tanaman terdapat dalam bentuk glikosida yaitu membentuk ester dengan monosakarida (glukosa, galaktosa,

ramnosa dan kadang-kadang pentosa). Sewaktu pemanasan dalam asam mineral pekat, antosianin pecah menjadi antosianidin dan gula. Pada pH rendah (asam) pigmen ini berwarna merah dan pada pH tinggi berubah menjadi violet dan kemudian menjadi biru. Pada umumnya, zat-zat warna distabilkan dengan penambahan larutan buffer yang sesuai. Jika zat warna tersebut memiliki pH sekitar 4 maka perlu ditambahkan larutan buffer asetat, demikian pula zat warna yang memiliki pH yang berbeda maka harus dilakukan penyesuaian larutan buffer. Warna merah bunga mawar dan biru pada bunga jagung terdiri dari pigmen yang sama yaitu sianin. Perbedaannya adalah bila pada bunga mawar pigmennya berupa garam asam sedangkan pada bunga jagung berupa garam netral. Konsentrasi pigmen juga sangat berperan dalam menentukan warna. Pada konsentrasi yang encer antosianin berwarna biru, sebaliknya pada konsentrasi pekat berwarna merah dan konsentrasi biasa berwarna ungu. Adanya tanin akan banyak mengubah warna antosianin. Dalam pengolahan sayur-sayuran adanya antosianin dan keasaman larutan banyak menentukan warna produk tersebut. Misalnya pada pemasakan bit atau kubis merah. Bila air pemasaknya mempunyai pH 8 atau lebih (dengan

penambahan soda) maka warna menjadi kelabu violet tetapi bila ditambahkan cuka warna akan menjadi merah terang kembali. Tetapi jarang makanan mempunyai pH yang sangat tinggi. Dengan ion logam, antosianin membentuk senyawa kompleks yang berwarna abu-abu violet. Karena itu pada pengalengan bahan yang mengandung antosianin, kalengnya perlu mendapat lapisan khusus (lacquer)

b. Flavonol

Flavonol lazim sebagai konstituen tanaman yang tinggi, dan terdapat dalam berbagai bentuk terhidroksilasi. Flavonol alami yang paling sederhana adalah galangin, 3,5,7 -tri-hidroksiflavin; sedangkan yang paling rumit, hibissetin adalah 3, 5, 7, 8, 3', 4', 5' heptahidroksiflavin. Bentuk khusus hidroksilasi (C6(A)-C3-C6(B), dalam mana C6 (A) adalah turunan phloroglusional, dan cincin B adalah 4-atau 3,4-dihidroksi, diperoleh dalam 2 flavonol yang paling lazim yaitu kaempferol dan quersetin. Hidroksiflavinol, seperti halnya hidroksi flavon, biasanya terdapat dalam tanaman sebagai glikosida. Flavonol kebanyakan terdapat sebagai 3-glikosida. Meskipun flavon, flavonol, dan flavanon pada umumnya terdistribusi melalui tanaman tinggi tetapi

tidak terdapat hubungan khemotakson yang jelas. Genus *Melicope* mengandung melisimpleksin dan ternatin, dan genus citrus mengandung nobiletin, tangeretin dan 3',4',5,6,7-pentametoksiflavin.

c. Flavanon

Jenis flavonoid ini mirip dengan jenis flavonoid flavon tetapi pada flavanol tidak memiliki ikatan rangkap pada cincin C.

Beberapa senyawa yang termasuk ke dalam jenis ini adalah hesperetin yang terdapat pada buah jeruk yang diperoleh dalam bentuk glikosidanya, senyawa ini merupakan suatu aglikon. Senyawa ini juga memiliki efek sebagai antioksidan dan anti inflamasi pada tubuh manusia

d. Khalkon

Polihidroksi khalkon terdapat dalam sejumlah tanaman, namun terdistribusinya di alam tidak lazim. Alasan pokok bahwa khalkon cepat mengalami isomerisasi menjadi flavanon dalam satuan keseimbangan. Bila khalkon 2,6-dihidroksilasi, isomer flavanon mengikat 5 gugus hidroksil, dan stabilisasi mempengaruhi ikatan hydrogen 4-karbonil-5-hidroksil maka menyebabkan keseimbangan khalkon-flavon condong ke arah flavanon. Hingga khalkon yang

terdapat di alam memiliki gugus 2,4-hidroksil atau gugus 2-hidroksil-6-glikosilasi.

Struktur khalkon.

Beberapa khalkon misalnya merein, koreopsin, stillopsin, lanseolin yang terdapat dalam tanaman, terutama sebagai pigmen daun bunga berwarna kuning, kebanyakan terdapat dalam tanaman *Helianthea* tribe, *Coreopsidinae* subtribe, dan family *Compositae*.

e. Auron (Cincin A –COCO CH₂ – Cincin B)

Auron berupa pigmen kuning yang terdapat pada bunga tertentu dan Bryofita. Auron ditandai dengan adanya struktur 2-benzilidenekumaranon. Khalkon tidak mempunyai inti pusat heterosiklik tetapi ditandai oleh adanya 3 rantai karbon dengan gugus keton dan a,p tidak jenuh

f. Dihidrokhalkon.

Meskipun dihidrokhalkon jarang terdapat di alam, namun satu senyawa yang penting yaitu phlorizin merupakan konstituen umum family *Rosaceae* juga terdapat dalam jenis buah-buahan seperti apel dan pear. Phlorizin telah lama dikenal dalam bidang farmasi, ia memiliki kesanggupan menghasilkan kondisi seperti diabetes. Phlorizin merupakan β -D-glukosida phloretin. Phloretin mudah terurai oleh

alkali kuat menjadi phloroglusional dan asam p-hidroksihidrosinamat. Jika glukosida phlorizin dipecah dengan alkali dengan cara yang sama, maka ternyata sisa glukosa tidak dapat terlepas dan dihasilkan phloroglusinol β -O-glukosida.

g. Flavon

Flavon mudah dipecah oleh alkali menghasilkan diasil metan atau tergantung pada kondisi reaksi, asam benzoate yang diturunkan dari cincin A. flavon stabil terhadap asam kuat dan eternya mudah didealkilasi dengan penambahan HI atau HBr, atau dengan aluminium klorida dalam pelarut inert. Namun demikian, selama demetilasi tata ulang sering teramati; oleh pengaruh asam kuat dapat menyebabkan pembukaan cincin pada cara yang lain. Sebagai contoh demetilasi 5,8-dimetoksiflavon dengan HBr dalam asam asetat menghasilkan 5,6 dihidroksiflavon (persamaan 1). Dalam keadaan khusus pembukaan lanjut dapat terjadi (persamaan 2). Demetilasi gugus 5-metoksi dalam polimetoksiflavon segera terjadi pada kondisi yang cocok, sehingga 5-hidroksi-polimetoksiflavon mudah dibuat.

2. Isoflavonoida atau 1,2-diarilpropana.

Isoflavon terdiri atas struktur dasar C₆-C₃-C₆, secara alami disintesa oleh tumbuh-tumbuhan dan senyawa asam amino aromatik fenilalanin atau tirosin. Biosintesa tersebut berlangsung secara bertahap dan melalui sederetan senyawa antara yaitu asam sinamat, asam kumarat, kalkon, flavon dan isoflavon. Berdasarkan biosintesa tersebut maka isoflvon digolongkan sebagai senyawa metabolit sekunder. Isoflavon termasuk dalam kelompok flavonoid (1,2-diarilpropan) dan merupakan kelompok yang terbesar dalam kelompok tersebut. Meskipun isoflavon merupakan salah satu metabolit sekunder, tetapi ternyata pada mikroba seperti bakteri, algae, jamur dan lumut tidak mengandung isoflavon, karena mikroba tersebut tidak mempunyai kemampuan untuk menyintesisnya. Jenis senyawa isoflavon di alam sangat bervariasi. Di antaranya telah berhasil diidentifikasi struktur kimianya dan diketahui fungsi fisiologisnya, misalnya isoflavon, rotenoid dan kumestan, serta telah dapat dimanfaatkan untuk obat-obatan.

Berbagai potensi senyawa isoflavon untuk keperluan kesehatan antara lain:

a. Anti-inflamasi

Mekanisme anti-inflamasi terjadi melalui efek penghambatan jalur metabolisme asam arachidonat, pembentukan prostaglandin, pelepasan histamin, atau aktivitas „*radical scavenging*’ suatu molekul. Melalui mekanisme tersebut, sel lebih terlindung dari pengaruh negatif, sehingga dapat meningkatkan viabilitas sel. Senyawa flavonoid yang dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi adalah toksifolin, biazilin, haematoksilin, gosipin, prosianidin, nepritin, dan lain-lain.

b. Anti-tumor/Anti-kanker

Senyawa bioaktif flavonoid yang merupakan ekstrak metanol ini dikatakan sebagai anti kanker karena dapat menghambat tumbuhnya sel-sel kanker itu sendiri. Sebagai antioksidan, senyawa flavonoid dapat mencegah reaksi bergabungnya molekul karsinogen dengan DNA sel sehingga mencegah kerusakan DNA sel. Di sini lah komponen bioaktif flavonoid dapat mencegah terjadinya proses awal pembentukan sel kanker. Bahkan flavonoid dapat merangsang proses perbaikan DNA sel yang telah termutasi sehingga sel menjadi normal kembali. Selain itu, dapat mencegah pembentukan pembuluh darah buatan sel kanker (proses angiogenesis) sehingga sel-sel

kanker tidak dapat tumbuh menjadi besar karena saluran untuk pertumbuhannya terhambat (Sonya.2015)

c. Anti-virus

Mekanisme penghambatan senyawa flavonoida pada virus diduga terjadi melalui penghambatan sintesa asam nukleat (DNA atau RNA) dan pada translasi virion atau pembelahan dari poliprotein. Percobaan secara klinis menunjukkan bahwa senyawa flavonoida tersebut berpotensi untuk penyembuhan pada penyakit demam yang disebabkan oleh rhinovirus, yaitu dengan cara pemberian intravena dan juga terhadap penyakit hepatitis B. Berbagai percobaan lain untuk pengobatan penyakit liver masih terus berlangsung.

d. Anti-allergi

Aktivitas anti-allergi bekerja melalui mekanisme sebagai berikut : (1) penghambatan pembebasan histamin dari sel-sel “mast”, yaitu sel yang mengandung granula, histamin, serotonin, dan heparin; (2) penghambatan pada enzim oxidative nukleosid-3“,5“ siklik monofast fosfodiesterase, fosfatase, alkalin, dan penyerapan Ca; (3) berinteraksi dengan pembentukan fosfoprotein. Senyawa-senyawa flavonoid lainnya yang

digunakan sebagai anti-allergi antara lain terbukronil, proksikromil, dan senyawa kromon.

e. Penyakit kardiovaskuler

Berbagai pengaruh positif isoflavon terhadap sistem peredaran darah dan penyakit jantung banyak ditunjukkan oleh para peneliti pada aspek berlainan. Khususnya isoflavon pada tempe yang aktif sebagai antioksidan, yaitu 6,7,4- trihidroksi isoflavon (Faktor-II), terbukti berpotensi sebagai anti kotriksi pembuluh darah (konsentrasi 5µg/ml) dan juga berpotensi menghambat, pembentukan LDL (*low density lipoprotein*). Dengan demikian isoflavon dapat mengurangi terjadinya arterosclerosis pada pembuluh darah. Pengaruh isoflavon terhadap penurunan tekanan darah dan risiko CVD (*cardio vascular diseases*) banyak dihubungkan dengan sifat hipolipidemik dan hipokholesteremik senyawa isoflavon.

f. Estrogen dan Osteoporosis

Pada wanita menjelang menopause, produksi estrogen menurun sehingga menimbulkan berbagai gangguan. Estrogen tidak saja berfungsi dalam sistem reproduksi, tetapi juga berfungsi untuk tulang, jantung, dan mungkin juga otak. Dalam melakukan kerjanya, estrogen membutuhkan reseptor estrogen (ERs) yang dapat “on/off” di

bawah kendali gen pada kromosom yang disebut α -ER. Beberapa target organ seperti pertumbuhan dada, tulang, dan empedu responsif terhadap α -ER tersebut. Isoflavon, khususnya genistein, dapat terikat dengan α -ER. Walaupun ikatannya lemah, tetapi dengan β -ER mempunyai ikatan sama dengan estrogen. Senyawa isoflavon terbukti mempunyai efek hormonal, khususnya efek estrogenik. Efek estrogenik ini terkait dengan struktur isoflavon yang dapat ditransformasikan menjadi equol. Dimana equol mempunyai struktur fenolik yang mirip dengan hormon estrogen. Mengingat hormon estrogen berpengaruh pula terhadap metabolisme tulang, terutama proses kalsifikasi, maka adanya isoflavon yang bersifat estrogenik dapat berpengaruh terhadap berlangsungnya proses kalsifikasi. Dengan kata lain, isoflavon dapat melindungi proses osteoporosis pada tulang sehingga tulang tetap padat dan masif.

g. Anti kolesterol

Efek isoflavon terhadap penurunan kolesterol terbukti tidak saja pada hewan percobaan seperti tikus dan kelinci, tetapi juga manusia. Pada penelitian dengan menggunakan tepung kedelai sebagai perlakuan, menunjukkan bahwa tidak saja kolesterol yang menurun, tetapi juga trigliserida

VLDL (*very low density lipoprotein*) dan LDL (*low density lipoprotein*). Di sisi lain, tepung kedelai dapat meningkatkan HDL (*high density lipoprotein*) (Amirthaveni dan Vijayalakshmi, 2000). Mekanisme lain penurunan kolesterol oleh isoflavon dijelaskan melalui pengaruh peningkatan katabolisme sel lemak untuk pembentukan energi yang berakibat pada penurunan kandungan kolesterol.

3. Neoflavonoida atau 1,1-diarilpropana

Neoflavonoid meliputi jenis-jenis 4-arilkumarin dan berbagai dalbergoin. Penggolongan Flavonoid Berdasarkan Jenis Ikatan

a. Flavonoid O-Glikosida

Pada senyawa ini gugus hidroksil flavonoid terikat pada satu gula atau lebih dengan ikatan hemiasetal yang tidak tahan asam, pengaruh glikosida ini menyebabkan flavonoid kurang reaktif dan lebih mudah larut dalam air. Gula yang paling umum terlibat adalah glukosa di samping galaktosa, ramilosa, silosa, arabinosa, fruktosa dan kadang-kadang glukoronat dan galakturonat. Disakarida juga dapat terikat pada flavonoid misalnya soforosa, gentibiosa, rutinosa dan lain-lain.

b. Flavonoid C-Glikosida

Gugus gula terikat langsung pada inti benzen dengan suatu ikatan karbon-karbon yang tahan asam. Lazim di temukan gula terikat pada atom C nomor 6 dan 8 dalam inti flavonoid. Jenis gula yang terlibat lebih sedikit dibandingkan dengan O-glikosida. Gula paling umum adalah galaktosa, raminosa, silosa, arabinosa.

c. Flavonoid Sulfat

Senyawa flavonoid yang mengandung satu ion sulfat atau lebih yang terikat pada OH fenol atau gula, Secara teknis termasuk bisulfate karena terdapat sebagai garam yaitu flavon O-SO₃K. Banyak berupa glikosida bisulfat yang terikat pada OH fenol yang mana saja yang masih bebas atau pada gula. Umumnya hanya terdapat pada Angiospermae yang mempunyai ekologi dengan habitat air.

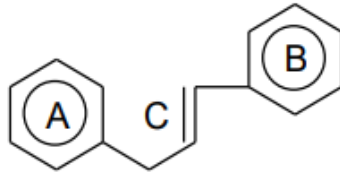
d. Biflavonoid

Senyawa ini mula-mula ditemukan oleh Furukawa dari ekstrak daun *G. biloba* berupa senyawa berwarna kuning yang dinamai ginkgetin (I-4', I-7-dimetoksi, II-4', I-5, II-5, II-7-tetrahidroksi [I-3', II-8] biflavon). Biflavonoid (atau biflavonil, flavandioli) merupakan dimer flavonoid yang dibentuk dari dua unit flavon atau dimer campuran

antara flavon dengan flavanon dan atau auron. Struktur dasar biflavonoid adalah 2,3-dihidroapigeninil-(I- 3',II-3')-apigenin. Senyawa ini memiliki ikatan interflavanil C-C antara karbon C-3' pada masing-masing flavon. Beberapa biflavonoid dengan ikatan interflavanil C- O-C juga ada. Biflavonoid terdapat pada buah, sayuran, dan bagian tumbuhan lainnya.. Hingga kini jumlah biflavonoid yang diisolasi dan dikarakterisasi dari alam terus bertambah, namun yang diketahui bioaktivitasnya masih terbatas. Biflavonoid yang paling banyak diteliti adalah ginkgetin, isoginkgetin, amentoflavon, morelloflavon, robustaflavon, hinokiflavon, dan ochnaflavon. Senyawa- senyawa ini memiliki struktur dasar yang serupa yaitu 5,7,4'-trihidroksi flavanoid, tetapi berbeda pada sifat dan letak ikatan antar flavonoid

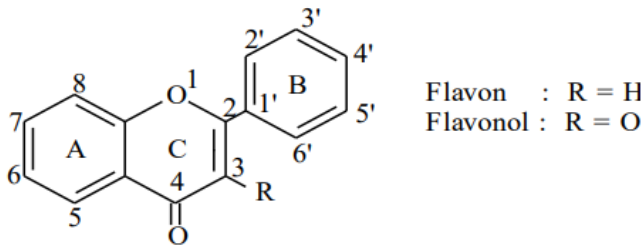
C. Jenis-Jenis Flavonoid

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 :



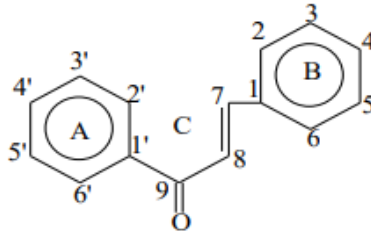
Gambar 1 1 Struktur Dasar Senyawa

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.



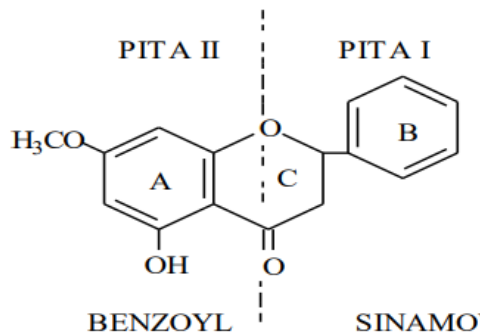
Gambar 2.2 Sistem penomoran flavonoid

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 metode 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

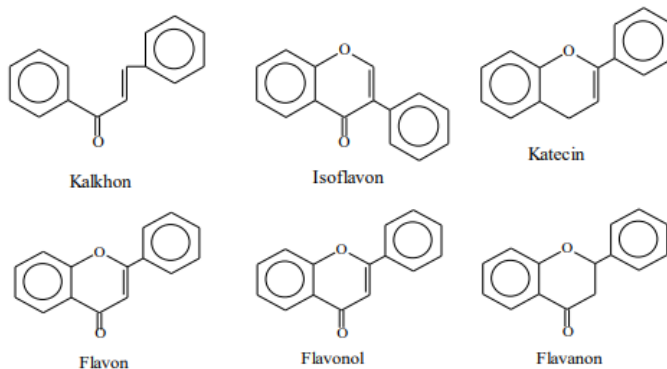


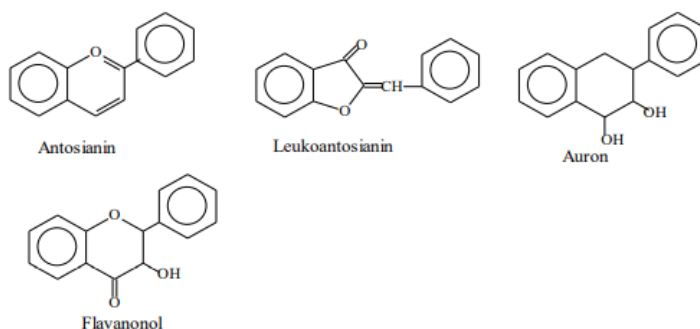
Gambar 2.4 Pita serapan suatu flavonoid

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.

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

Flavonoid Glikosida

Flavonoid glikosida adalah flavonoid di mana 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 di mana salah satu gugus hidroksil yang terikat pada flavonoid berikatan dengan gula. Flavonoid C-glikosida adalah flavonoid di mana 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.

Flavonoid O-Glikosida

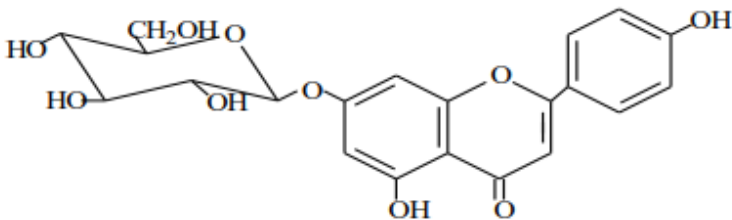
Flavonoid glikosida adalah flavonoid di mana aglikonnya berikatan dengan satu atau lebih gugus gula. Flavonoid glikosida dikelompokkan menjadi 2 yaitu flavonoid-

Oglkosida dan flavonoid-C-glikosida. Flavonoid-O-glikosida adalah flavonoid di mana salah satu gugus hidroksil yang terikat pada flavonoid berikatan dengan gula. Flavonoid C-glikosida adalah flavonoid di mana 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.

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 terglkosilasi 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 -Dglukosil-D-glukosa) dll, kadang-kadang ada trisakarida maupun tetrasakarida. Oglisosilasi 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 :



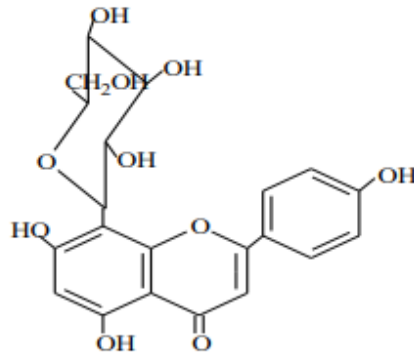
R = H , Apigenin 7-O- β -D-glukopiranosida
 R =OCOCH₃, Apigenin 7-O- β -D-(6''-O-asetil) glukopiranosida

Gambar 2.6 Flavonoid-O-Glikosida

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



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

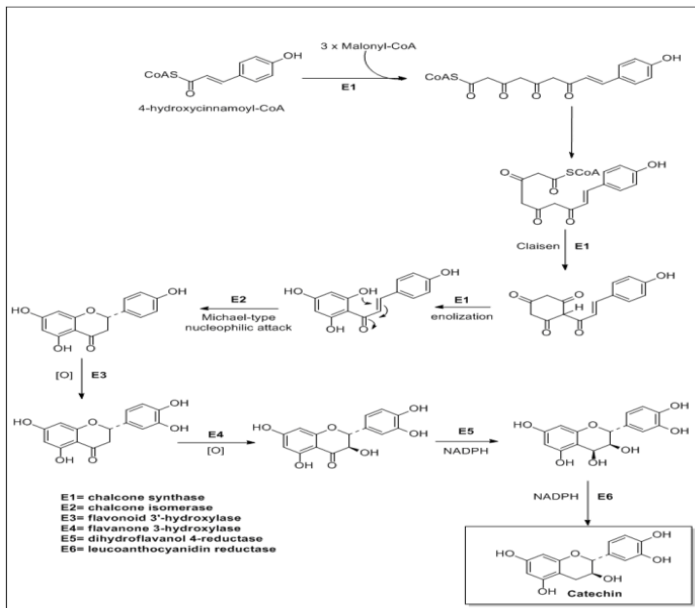
Gambar 2.7 Flavonoid-C-glikosida

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
Isoorientin	Luteolin	Glukosa	-
Skoparin	Krisoeriol	-	Glukosa
Keyakinin	7-metilkemferol	Glukosa	-
Hemifloin	Naringenin	Glukosa	-
Puerarin	Daidzein	Glukosa	-
Panikulatin	Genistein	Glukosa	Glukosa

D. Metabolisme Flavonoid

Flavonoid disintesis oleh jalur metabolisme fenilpropanoid di mana asam amino fenilalanin digunakan untuk menghasilkan 4-coumaroyl-CoA . Ini dapat dikombinasikan dengan malonil-KoA untuk menghasilkan tulang punggung flavonoid yang sebenarnya, sekelompok senyawa yang disebut chalcones , yang mengandung dua cincin fenil . Penutupan cincin konjugat dari *chalcones* menghasilkan bentuk flavonoid yang sudah dikenal, struktur tiga cincin dari sebuah flavon . Jalur metabolisme berlanjut melalui serangkaian modifikasi enzimatik untuk menghasilkan flavanon → dihidroflavonol → antosianin . Sepanjang jalur ini, banyak produk dapat dibentuk, termasuk flavonol, flavan-3 ols, proanthocyanidins (tannins) dan berbagai polifenol lainnya.



E. Manfaat Flavonoid

1. Flavonoid sebagai antioksidan

Stavric dan Matula (1992) melaporkan bahwa di negara-negara Barat, konsumsi komponen flavonoid bervariasi dari 50 mg sampai 1 g per hari dengan 2 jenis flavonoid terbesar berupa quersetin dan kaempferol. Flavonoid dikatakan antioksidan karena dapat menangkap radikal bebas dengan membebaskan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya. Aksi radikal memberikan efek timbulnya berbagai penyakit yang berbahaya bagi tubuh. Tubuh manusia tidak mempunyai sistem pertahanan anti oksidatif yang lebih sehingga apabila terkena radikal bebas yang tinggi dan berlebih, tubuh tidak dapat

menanggulangnya. Saat itulah tubuh manusia membutuhkan antioksidan dari luar (eksogen) yang dapat dilakukan dengan asupan senyawa yang memiliki kandungan antioksidan yang tinggi melalui suplemen, makanan, dan minuman yang dikonsumsi.

Antioksidan Flavonoid (**Berdasarkan Jurnal**)

Sejumlah studi epidemiologi telah menyarankan hubungan negatif antara konsumsi obat flavonoid dan perkembangan berbagai penyakit, flavonoid dengan struktur khas dapat berinteraksi dengan sistem enzim yang terlibat dalam jalur penting, menunjukkan perilaku polipharmakologis yang efektif. Dengan demikian, tidak mengherankan bila hubungan antara struktur kimia dan aktivitasnya sudah banyak dipelajari. (Shibata C dkk, 2014 dan Gao L dkk, 2015).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa bentuk metilasi mempunyai stabilitas metabolik yang lebih tinggi, bioavailabilitas oral dan aktivitas biologis dari pada bentuk yang tidak termetilasi. Efek modifikasi metilasi pada senyawa flavonoid ini, termasuk peningkatan stabilitas metabolik ternyata meningkatkan sifat dan kemampuannya dalam mengobati penyakit.

Secara bersamaan, untuk flavonoid, keberadaan ikatan rangkap C2=C3 dalam konjugasi dengan C4 gugus karbonil kelompok tertentu, pola hidroksilasi

terutama bagian catechol pada cincin B, gugus metoksil, dan lebih sedikit ikatan sakarida memberikan sifat antioksidan yang lebih tinggi. Mekanismenya mungkin melibatkan planaritas yang berkontribusi pada pergeseran elektron melintasi molekul selanjutnya dan mempengaruhi konstanta disosiasi gugus fenolik hidroksil, sehingga seluruh molekul bisa terikat terhadap molekul target seperti enzim yang sesuai polanya. Ada perbedaan hubungan struktur aktivitas untuk flavonoid terhadap aktivitas antioksidan, yang mungkin berasal dari mekanisme yang berbeda serta berbagai metode pendeteksian/pengukuran dari proses oksidatif. Terlepas dari faktor-faktor tersebut, pengaruh di antara masing-masing bagian fungsional pada sifat-sifat antioksidan molekul tidak bisa diabaikan. Kemampuan terhadap uji kapasitas antioksidan terhadap struktur telah dipelajari seperti pada Tabel 2. (Tian Yang dkk, 2018)

Tabel 2. Kemampuan bioaktifitas beberapa golongan senyawa flavonoid

Gugus	Aktivitas						
	Anti-bakteri	Anti-cancer	Anti-neurophatologi	Cardio- protektif	Anti- inflamatori	Anti Diabetes	Anti-oksidan
Catechol	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Jumlah-OH	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓
O-Me	↓	↑	↑	↑	-	↓	↑
C2-C3	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑
3-OH	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑
4-karbonil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
glikosilasi	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↓

↓ = rendah
↑ = tinggi

Antioksidan memiliki mekanisme aktivitas yang berbeda seperti penangkap radikal bebas, inaktivasi peroksida dan spesies oksigen reaktif lainnya, khelasi

logam, dan pendinginan produk oksidasi lipid sekunder. Antioksidan diklasifikasikan sebagai antioksidan utama dan antioksidan sekunder, berdasarkan proses mekanismenya. Antioksidan primer menunjukkan aktivitasnya terutama melibatkan penangkapan radikal bebas pada konsentrasi sangat rendah namun, pada konsentrasi sangat tinggi mereka dapat bertindak sebagai prooksidants. termasuk dalam jenis ini adalah vitamin E (α -tokoferol) dan flavonoid. Antioksidan fenolik sintesis adalah antioksidan utama. Antioksidan sekunder tanpa melibatkan penangkapan radikal bebas, jenis ini meliputi penangkapan oksigen dan agen pereduksi, agen pengkhelat, menyerap sinar ultraviolet dan mendeaktivasi oksigen singlet.

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dan melindungi tubuh terhadap *reactive oxygen species* (ROS). Antioksidan merupakan zat yang dibutuhkan oleh tubuh yang secara umum dapat menghambat oksidasi lemak. Di mana radikal bebas dihasilkan dari produk samping hasil dari proses pembentukan energi dalam tubuh. Antioksidan adalah kelompok bahan kimia yang melindungi sistem biologis terhadap potensi efek berbahaya dari proses, atau reaksi oksidasi, dengan berbagai cara, flavonoid bisa mencegah luka akibat radikal bebas. Salah satunya adalah menangkap langsung radikal bebas. Flavonoid dioksidasi oleh

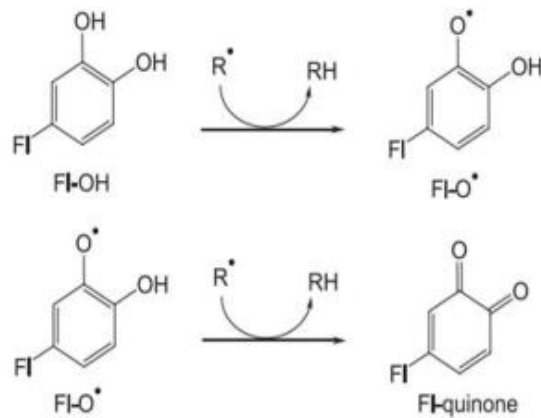
radikal, menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif. Dengan kata lain, flavonoid menstabilkan spesies oksigen reaktif melalui reaksi dengan senyawa reaktif radikal.

Flavonoid terpilih bisa langsung menangkap superoksida, sedangkan flavonoid lainnya bisa menangkap turunan radikal oksigen yang sangat reaktif disebut peroxyinitrit. Epicatechin dan rutin juga merupakan penangkap radikal yang kuat. Kemampuan penangkap mungkin karena aktivitas inhibitorynya pada enzim xantin oksidase. Dengan menangkap radikal, flavonoid dapat menghambat oksidasi LDL secara *in vitro*. Tindakan ini melindungi partikel LDL dan, secara teoritis, flavonoid mungkin memiliki tindakan pencegahan melawan aterosklerosis. (Korkina dkk, 1997)

Flavonoid mampu menangkap radikal bebas secara langsung melalui sumbangan atom hidrogen. Radikal dibuat tidak aktif menurut persamaan reaksi pada Gambar 2, di mana $R \cdot$ adalah radikal bebas dan $Fl-O \cdot$ adalah radikal fenoksil. Aktivitas antioksidan *in vitro* flavonoid bergantung pada penataan gugus fungsi pada struktur intinya. Konfigurasi dan jumlah total gugus hidroksil secara substansial mempengaruhi mekanisme aktivitas antioksidan. Konfigurasi hidroksil cincin B adalah yang paling banyak menentukan penangkapan

ROS, sedangkan substitusi cincin A dan C memiliki dampak kecil konstanta laju penangkapan radikal anion superoksida.

Aktivitas antioksidan invitro dapat ditingkatkan melalui polimerisasi monomer flavonoid, misal Proanthocyanidin (juga dikenal sebagai tanin terkondensat), polimer dari katekin, sangat baik dalam antioksidan invitro karena tingginya jumlah gugus hidroksil dalam molekulnya. kapasitas antioksidan proanthocyanidin tergantung pada oligomer rantai panjang dan jenis ROS yang dengannya mereka bereaksi. (Procházková dkk, 2011)



Gambar 2. Penangkapan spesies oksigen reaktif (ROS). (R•) adalah flavonoid. Radikal bebas FI-O• bereaksi dengan radikal kedua, menghasilkan quinone yang stabil. (Pietta, 2000)

Kemampuan antioksidan dari berbagai flavonoid lebih kuat dari vitamin C dan E, misal potensial reduksi

satu elektron dari epigallocatechin gallat dalam kondisi standar 550 mV, lebih rendah dari glutathion (920 mV) dan sebanding dengan α -tocopherol(480 mV)(Frei B dkk, 2003 dan Jovanovic SV dkk, 1996). Flavonoid dapat mencegah terjadinya luka akibat radikal bebas dengan mekanisme berikut, penangkapan langsung dari spesies oksigen reaktif (ROS), aktivasi dari enzim antioksidan (Nijveld Rj dkk, 2001), aktivitas pengkelatan logam (Ferrali M dkk, 1997), reduksi radikal α -tocopheryl (Hirano R dkk, 2001 dan Heim KE dkk, 2001), penghambatan oksidasi (Heim KE dkk, 2001) dan Cos P dkk, 1998), mitigasi stres oksidatif yang disebabkan oleh oksida nitrat (Van Acker SA dkk, 1995), peningkatan kadar asam urat (Lotito dkk, 2006), peningkatan sifat antioksidan dengan antioksidan molekul rendah (Yeh SI dkk, 2005).

2. Flavonoid sebagai bahan obat herbal

Flavonoid dapat menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamino reduktase, protein kinase, DNA polimerase dan lipooksigenase. Beberapa contoh senyawa flavonoid yang diisolasi dari tumbuhan dapat berkhasiat sebagai obat, seperti silimarin dari *Silybum marianum* dapat berfungsi mengobati gangguan hati serta menghambat sintesis prostaglandin. Kuersetin 3-rutinosida bermanfaat untuk mengobati kerapuhan pembuluh kapiler pada manusia (Andayani, 2013).

3. Senyawa Flavonoid sebagai Anti kanker

Senyawa bioaktif flavonoid yang merupakan ekstrak metanol ini dikatakan sebagai anti kanker karena dapat menghambat tumbuhnya sel-sel kanker itu sendiri. Sebagai antioksidan, senyawa flavonoid dapat mencegah reaksi bergabungnya molekul karsinogen dengan DNA sel sehingga mencegah kerusakan DNA sel. Di sinilah komponen bioaktif flavonoid dapat mencegah terjadinya proses awal pembentukan sel kanker. Bahkan flavonoid dapat merangsang proses perbaikan DNA sel yang telah ter mutasi sehingga sel menjadi normal kembali. Selain itu, dapat mencegah pembentukan pembuluh darah buatan sel kanker (proses angiogenesis) sehingga sel-sel kanker tidak dapat tumbuh menjadi besar karena saluran untuk pertumbuhannya terhambat (Sonya.2015)

4. Mencegah penyakit kardiovaskuler

Beberapa studi epidemiologis menunjukkan bahwa konsumsi flavonoid dapat menurunkan risiko. Namun penelitian ini perlu dikaji lebih dalam lagi. Namun, secara biologis flavonoid dapat mencegah penyakit jantung koroner dengan berbagai cara yaitu sebagai berikut: 1). Mengurangi peradangan 2). Penurunan ekspresi molekul adhesi sel vaskular 3). Meningkatkan aktivitas oksida nitrat sintase endotel untuk menjaga relaksasi arteri (vasodilatasi) 4). Penurunan agregasi

platelet atau bekuan darah yang dapat menyumbat arteri koroner, yang menyebabkan infark miokard atau stroke (Ersham,2001).

5. Mencegah penyakit degenerasi syaraf

Asupan kaya flavonoid telah ditemukan dapat mencegah kerusakan kognitif yang terkait dengan penuaan dan peradangan pada beberapa studi hewan. Peradangan, stres oksidatif, dan transisi akumulasi logam tampaknya memainkan peran dalam patologi beberapa penyakit neurodegeneratif termasuk penyakit Parkinson dan penyakit Alzheimer. Karena flavonoid memiliki , antioksidan, dan sifat pengikat logam, para ilmuwan tertarik pada potensi neuroprotektif flavonoid. Meskipun para ilmuwan tertarik pada potensi flavonoid untuk melindungi otak penuaan, masih belum jelas bagaimana flavonoid konsumsi mempengaruhi risiko penyakit neurodegenerative pada manusia.

6. Anti-virus dan anti-alergi

Percobaan secara klinis menunjukkan bahwa senyawa flavonoida tersebut berpotensi untuk penyembuhan pada penyakit demam yang disebabkan oleh rhinovirus, yaitu dengan cara pemberian intravena dan juga terhadap penyakit hepatitis B. Berbagai percobaan lain untuk pengobatan penyakit lever masih terus berlangsung.

7. Anti-kolestrol

Dapat dijelaskan melalui pengaruh peningkatan katabolisme sel lemak untuk pembentukan energi yang berakibat pada penurunan kandungan kolesterol

F. Simplisia Tanaman Yang Mengandung Flavonoid

Flavonoid sebenarnya terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, nektar, bunga, buah dan biji. Hanya sedikit catatan yang melaporkan flavonoid pada hewan, misalnya dalam kelenjar bau berang-berang, propolis (sekresi lebah) dan sayap kupu-kupu..

Berikut beberapa contoh tanaman yang mengandung flavonoid :

1. Kembang Sepatu

Nama simplisia : Hibiscus rosa-sinensis Folium,
Hibiscus rosa sinensis Radix

Nama Tanaman Asal : Hibiscus rosa-sinensis L.

Keluarga : Malvaceae

Zat berkhasiat : Lendir, flavonoid, dan zat samak

Penggunaan : Akar : Batuk, bronkitis, demam, haid tidak teratur, infeksi saluran kemih, keputihan, pelembut kulit, radang kemih dan sariawan, bisul (obat luar), radang kulit bernanah (obat luar), radang payudara(obat

luar) Anti inflamasi, diuretik, analgesik, sedatif, dan ekspektoran.

2. Mahoni

Nama simplisia : Swieteniae Radix
Nama Tanaman Asal : Swietenia mahaboni Jacq.
Keluarga : Meliaceae
Zat berkhasiat : Saponin dan flavonoida
Penggunaan : Tekanan darah tinggi (hipertensi), kencing manis (diabetes melitus), kurang nafsu makan, masuk angin, demam, rematik.

3. Nangka

Nama simplisia : Artocarpi Lignum
Nama Tanaman Asal : Artocarpus integra Merr Thumb.
Keluarga : Moraceae
Zat berkhasiat : Morin, flavon, sianomaklurin (zat samak), dan tanin
Penggunaan : Anti spasmodik dan sedatif

4. Remak Daging

Nama simplisia : Hemigraphis coloratae Folium
Nama Tanaman Asal : Hemigraphis colorata Hall.
Keluarga : Euphorbiaceae
Zat berkhasiat : Flavonoid, natrium, senyawa kalium

Penggunaann : Disentri, wasir, perdarahan sesudah melahirkan, Diuretik dan hemostatik

5. Temu Putih

Nama simplisia : Zedoariae Rhizoma

Nama Tanaman Asal : Curcuma zedoaria Berg. Roscoe.

Keluarga : Zingiberaceae

Zat berkhasiat : Minyak atsiri zingiberin, sineol, prokurkumenol, kurkumenol, kurkumolisofuranolgermakrena, kukumadeol, hars, zat pati lendir, minyak lemak, saponin, polivenol dan flavonoid.

Penggunaan : Kanker rahim, kanker kulit, pencernaan tidak baik, nyeri hamil rahim membesar, sakit maag, memar (obat luar), pelega perut. Antineoplastik, kholeretik, stomakik, antiflogostik, dan antipiretik.

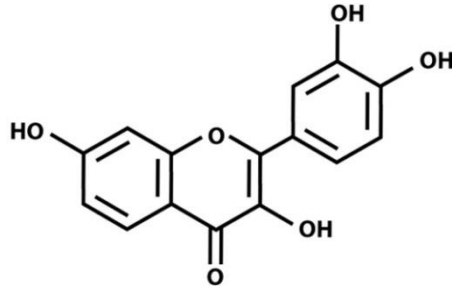


BAB II

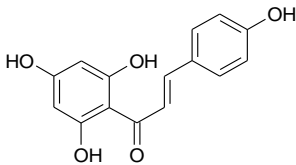
Klasifikasi Senyawa



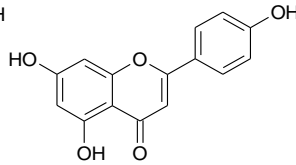
KLASIFIKASI SENYAWA FLAVONOID



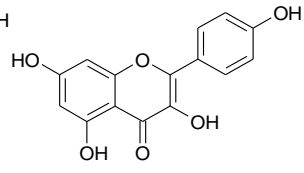
Masing-masing jenis Flavonoid mempunyai struktur dasar tertentu. Di samping itu, Flavonoid mempunyai beberapa ciri struktur yang lain. Pada umumnya cincin A dari struktur flavonoid mempunyai pola oksigenasi yang berselang-seling, yakni pada posisi 2', 4' dan 6' dari struktur terbuka calcon. Cincin B flavonoid mempunyai 1 gugus fungsi oksigen pada posisi para atau 2 pada posisi para dan meta atau 3 pada posisi 1 di para dan 2 di meta.



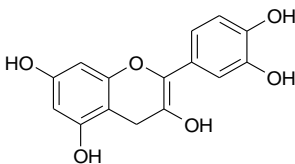
furetin



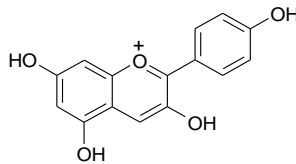
apigenin



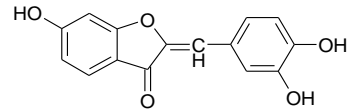
kaempferol



epicatechin



pelargonidin

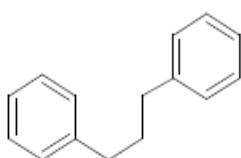


sulfuretin

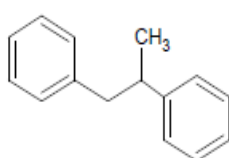
Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆.

Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya. Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya.

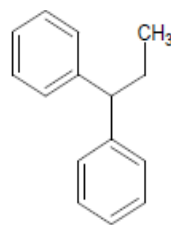
Jika dilihat dari struktur dasarnya flavonoid terdiri dari dua cincin benzen yang terikat dengan 3 atom carbon (propana). Dari kerangka ini flavonoid dapat dibagi menjadi 3 struktur dasar yaitu Flavonoid atau 1,3-diarilpropana, isoflavonoid atau 1,2-diarilpropana, dan neoflavonoid atau 1,1-diarilpropana.



Flavonoid



Isoflavonoid

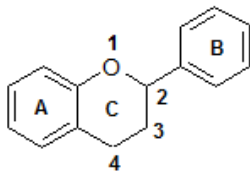


neoflavonoid

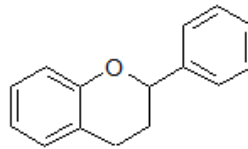
Penggolongan Flavonoid

Nama flavonoid sendiri berasal dari kata Flavon yang merupakan senyawa fenol yang banyak terdapat di alam. Senyawa flavon ini memiliki struktur yang mirip dengan struktur dasar flavonoid tetapi pada jembatan propana terdapat oksigen yang membentuk siklik sehingga memiliki 3 cincin heterosiklik.

Senyawa-senyawa flavon ini mempunyai kerangka 2-fenilkroman, di mana posisi orto dari cincin A dan atom karbon yang terikat pada cincin B dari 1,3-diarilpropana dihubungkan oleh jembatan oksigen sehingga membentuk cincin heterosiklik yang baru (Cincin C).



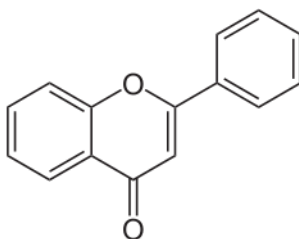
2-fenilkroman



flavan

Senyawa—senyawa flavonoid terdiri dari beberapa jenis, bergantung pada tingkat oksidasi dari rantai propana dari *system* 1,3-diarilpropana. Berdasarkan tingkat oksidasinya, flavan adalah yang terendah dan digunakan sebagai induk tata nama flavon.

A. Flavon

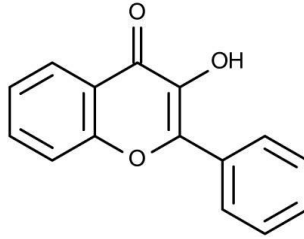


Gambar 2.1 Flavon

Senyawa flavon ini dapat dioksidasi sehingga memiliki bentuk yang bervariasi bergantung pada tingkat oksidasinya. Senyawa dasar flavon yang tidak teroksidasi disebut flavan. Berikut contoh dari flavon yang teroksidasi membentuk gugus $-OH$.

B. Flavonol

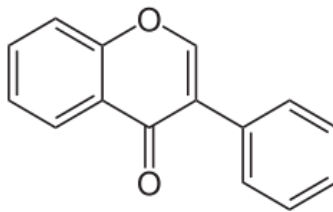
Flavonol paling sering terdapat sebagai glikosida, biasanya 3-glikosida, dan aglikon flavonol yang umum yaitu kamferol, kuersetin, dan mirisetin yang berkhasiat sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Flavonol lain yang terdapat di alam bebas kebanyakan merupakan variasi struktur sederhana dari flavonol. Larutan flavonol dalam suasana basa dioksidasi oleh udara tetapi tidak begitu cepat sehingga penggunaan basa pada pengerjaannya masih dapat dilakukan



Gambar 2.2 Flavonol

C. Isoflavon

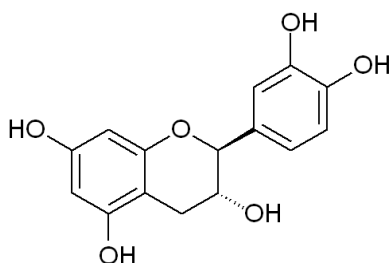
Isoflavon merupakan isomer flavon, tetapi jumlahnya sangat sedikit dan sebagai fitoaleksin yaitu senyawa pelindung yang terbentuk dalam tumbuhan sebagai pertahanan terhadap serangan penyakit. Isoflavon sukar dicirikan karena reaksinya tidak khas dengan pereaksi warna mana pun. Beberapa isoflavon (misalnya daidzein) memberikan warna biru muda cemerlang dengan sinar UV bila diuapi amonia, tetapi kebanyakan yang lain tampak sebagai bercak lembayung yang pudar dengan amonia berubah menjadi coklat.



Gambar 2.3 Isoflavon

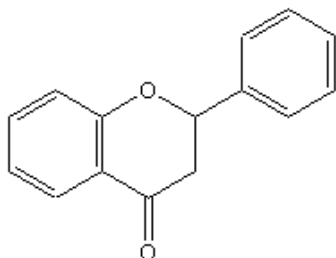
D. Katekin

Katekin terdapat pada seluruh dunia tumbuhan, terutama pada tumbuhan berkayu. Senyawa ini mudah diperoleh dalam jumlah besar dari ekstrak kental *Uncaria gambir* dan daun teh kering yang mengandung kira-kira 30% senyawa ini. Katekin berkhasiat sebagai antioksidan.



E. Flavanon

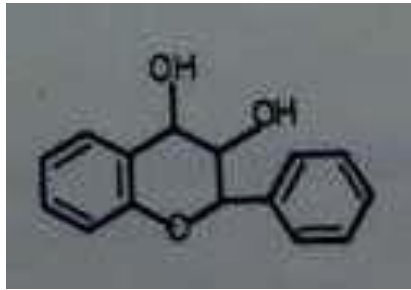
Flavanon terdistribusi luas di alam. Flavanon terdapat di dalam kayu, daun dan bunga. Flavanon glikosida merupakan konstituen utama dari tanaman genus prenus dan buah jeruk; dua glikosida yang paling lazim adalah neringenin dan hesperitin, terdapat dalam buah anggur dan jeruk.



Gambar 2.5 Flavanon

F. Leukoantosianin

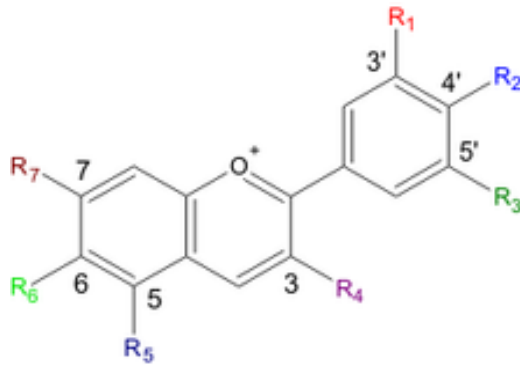
Leukoantosianidin merupakan senyawa tan warna, terutama terdapat pada tumbuhan berkayu. Senyawa ini jarang terdapat sebagai glikosida, contohnya melaksidin, apiferol.



Gambar 2.6 Leukoantosianin

G. Antosianin

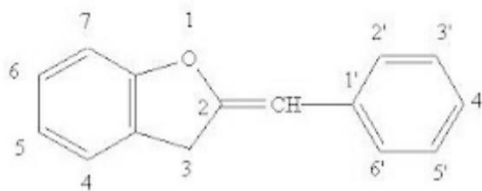
Antosianin merupakan pewarna yang paling penting dan paling tersebar luas dalam tumbuhan. Pigmen yang berwarna kuat dan larut dalam air ini adalah penyebab hampir semua warna merah jambu, merah marak, ungu, dan biru dalam daun, bunga, dan buah pada tumbuhan tinggi. Secara kimia semua antosianin merupakan turunan suatu struktur aromatik tunggal yaitu sianidin, dan semuanya terbentuk dari pigmen sianidin ini dengan penambahan atau pengurangan gugus hidroksil atau dengan metilasi atau glikosilasi.



Gambar 2.7 Antosianin

H. Auron

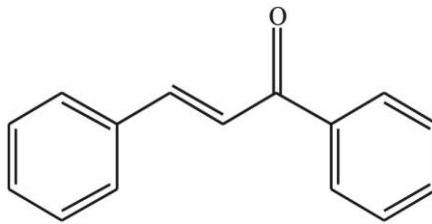
Auron berupa pigmen kuning emas yang terdapat dalam bunga tertentu dan briofita. Dalam larutan basa senyawa ini berwarna merah ros dan tampak pada kromatografi kertas berupa bercak kuning, dengan sinar ultraviolet warna kuning kuat berubah menjadi merah jingga bila diberi uap amonia. (Robinson, 1995)



Gambar 2.8 Auron

I. Kalkon

Khalkon adalah pigmen fenol kuning yang berwarna coklat kuat dengan sinar UV bila dikromatografi kertas. Aglikon flavon dapat dibedakan dari glikosidanya, karena hanya pigmen dalam bentuk glikosida yang dapat bergerak pada kromatografi kertas dalam pengembang air. (Harborne, 1996)



Gambar 2.9 Kalkon

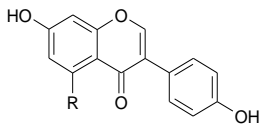
Dari berbagai jenis Flavonoid tersebut, flavon, flavanol dan antosianidin adalah jenis yang paling banyak ditemukan di alam, sehingga sering kali dinyatakan sebagai flavonoid utama. Sedangkan jenis-jenis flavonoid yang ditemukan di alam dan jumlahnya terbatas adalah calcon, auron, katecin, flavonon, leukoantosianidin.

Banyaknya senyawa Flavanoid ini, bukanlah disebabkan oleh banyaknya variasi struktur, melainkan oleh berbagai tingkat hidroksilasi, alkoksilasi, atau glikosilasi dari struktur tersebut.

Senyawa-senyawa isoflavonoid dan neoflavonoid hanya ditemukan dalam beberapa jenis tumbuhan, terutama suku Leguminosae. Jenis-jenis senyawa yang termasuk senyawa isoflavonoid ialah isoflavon, rotenoid, pterokarpan, dan kumestan. Sedangkan, neoflavonoid meliputi jenis-jenis 4-arilkumarin dan berbagai dalbergion.

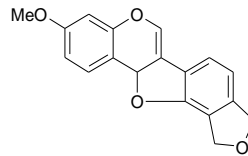
1. Ragam isoflavonoid:

isoflavon



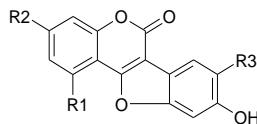
R = H daidzein
R = OH genistein

pterokarpan



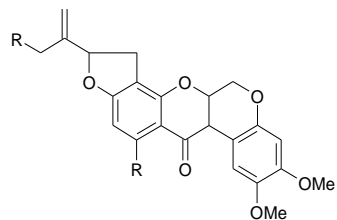
pterokarpan

kumestan



R1=R3=H R2=OH kumestrol
R1=R3=OH R2=OMe medelolakton

rotenoid



R = H rotenon
R = OH amorfigenin

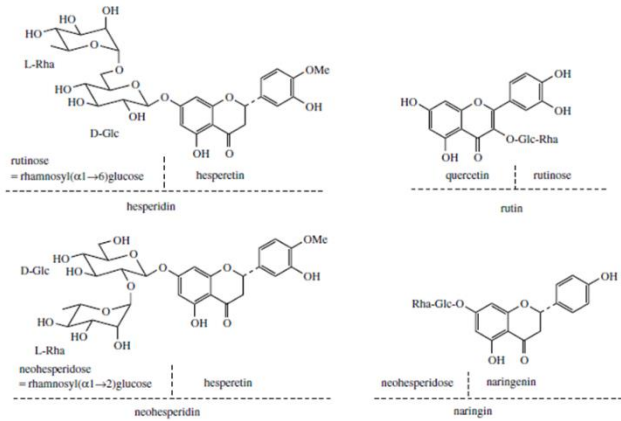
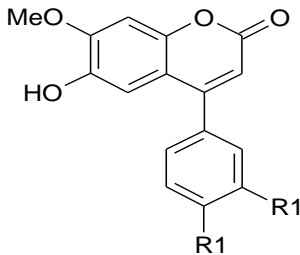


Figure 4.42

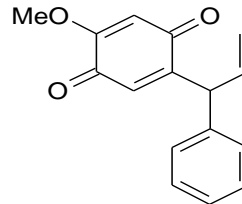
2. Ragam neoflavonoid:

4-arilkumarin



R1=R2=H dalbergion
R1=OH R2=OMe melanein

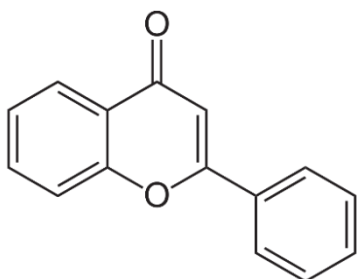
dalbergion



4-metoksidalbergion

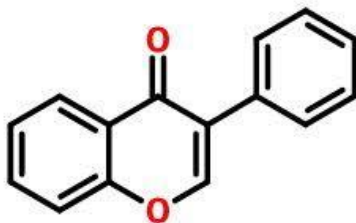
Istilah flavonoid diberikan untuk senyawa-senyawa fenol yang berasal dari kata flavon, yaitu nama dari salah satu flavonoid yang terbesar jumlahnya dalam tumbuhan. Senyawa-senyawa flavonoid mempunyai kerangka *2-fenilkroman*, di mana posisi orto dari cincin A dan atom karbon yang terikat pada cincin B dari *1,3-diarilpropana* dihubungkan oleh jembatan oksigen

sehingga membentuk cincin *heterosiklik* yang baru (cincin C) (Yusliani., E., R. 2018).



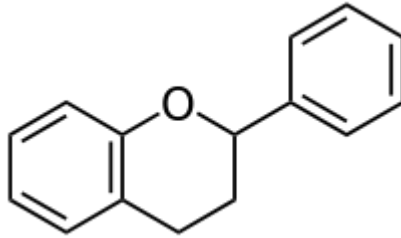
Gambar 2. Flavon

Senyawa-senyawa *isoflavonoid* dan *neoflavonoid* hanya ditemukan dalam beberapa jenis tumbuhan. Masing-masing jenis flavonoid mempunyai struktur dasar tertentu. Flavonoid mempunyai polaoksidasi yang berselang-seling yaitu posisi 2,4,6. Cincin B flavonoid mempunyai satu gugus fungsi oksigen pada posisi para atau 2 pada posisi para dan meta atau 3 pada posisi 1 di para dan 2 di meta (Yusliani., E., R. 2018).



Menurut (PERSAGI, 2009) klasifikasi flavonoid adalah sebagai berikut:

- a. Flavan salah satu bentuk dari flavonoid. Bentuk lain flavonoid adalah isoflavone, antosianidin, flavonol, flavon, dan flavanon.



Gambar 4. Flavan

- b. Flavonon salah satu bentuk dari flavonoid yang terdapat dalam buah jeruk yang mempunyai potensi menetralkan radikal bebas dan mengurangi risiko penyakit kanker.
- c. Flavon salah satu bentuk dari flavonoid yang terdapat dalam berbagai jenis buah dan sayuran jeruk yang mempunyai potensi menetralkan radikal bebas dan mengurangi resiko penyakit kanker.



BAB III

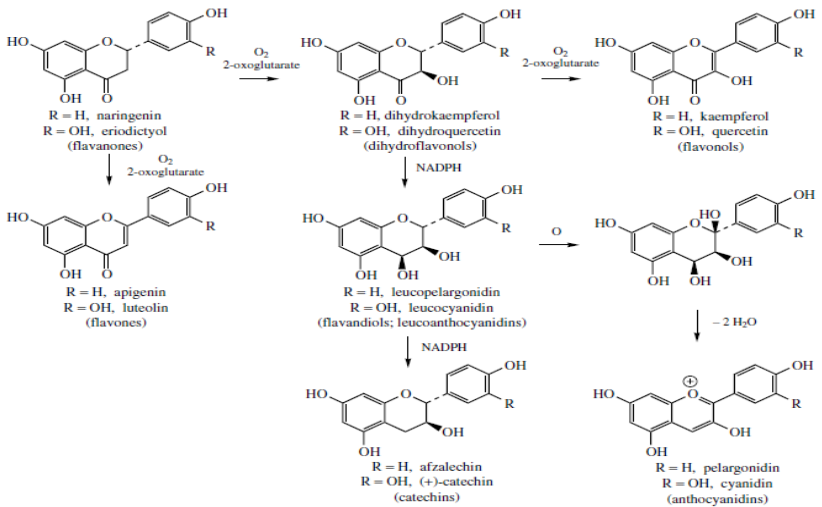
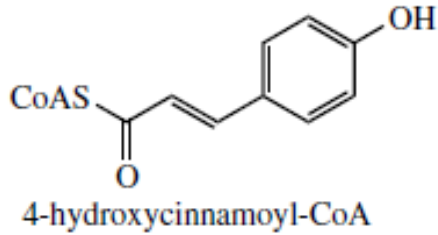
Proses Biosintesis dari Plavonoid



A. Flavonoid dan Stilbenes

Flavonoid dan stilbena adalah produk dari unit starter cinnamoyl-CoA, dengan ekstensi rantai menggunakan tiga molekul malonyl-CoA. Ini awalnya memberikan polyketide (Gambar 4.39), yang sesuai dengan sifat enzim bertanggung jawab, bisa dilipat menjadi dua berbeda cara. Enzim pasangan stilbene sintase dan chalcone synthase unit cinnamoyl-CoA dengan tiga malonyl-Unit CoA memberikan stilbenes, misalnya resveratrol atau chalcones, misalnya naringenin-chalcone masing-masing. Kedua struktur menggambarkan dengan baik karakteristik yang berbeda pola oksigenasi dalam cincin aromatik berasal dari jalur asetat atau shikimate. Dengan stilbenes, dicatat bahwa terminal fungsi ester tidak lagi ada, dan karenanya hidrolisis dan dekarboksilasi juga terjadi selama transformasi ini. Tidak ada perantara, misalnya stilbene karboksilasi, telah terdeteksi, dan transformasi dari cinnamoyl-CoA / malonyl-CoA ke stilbene dikatalisis oleh enzim tunggal. Resveratrol diasumsikan lebih besar relevansi dalam beberapa tahun terakhir sebagai konstituen anggur dan anggur, serta produk makanan lainnya, dengan antioksidan, anti-inflamasi, anti-platelet, dan sifat pencegahan kanker. Ditambah dengan manfaat kardiovaskular dalam jumlah sedang alkohol, dan efek antioksidan yang bermanfaat flavonoid (lihat halaman 151), sekarang anggur merah muncul sebagai obat yang tidak mungkin tetapi paling dapat diterima agen Chalcones

bertindak sebagai prekursor untuk rentang yang luas turunan flavonoid yang ditemukan di seluruh dunia kerajaan tanaman.



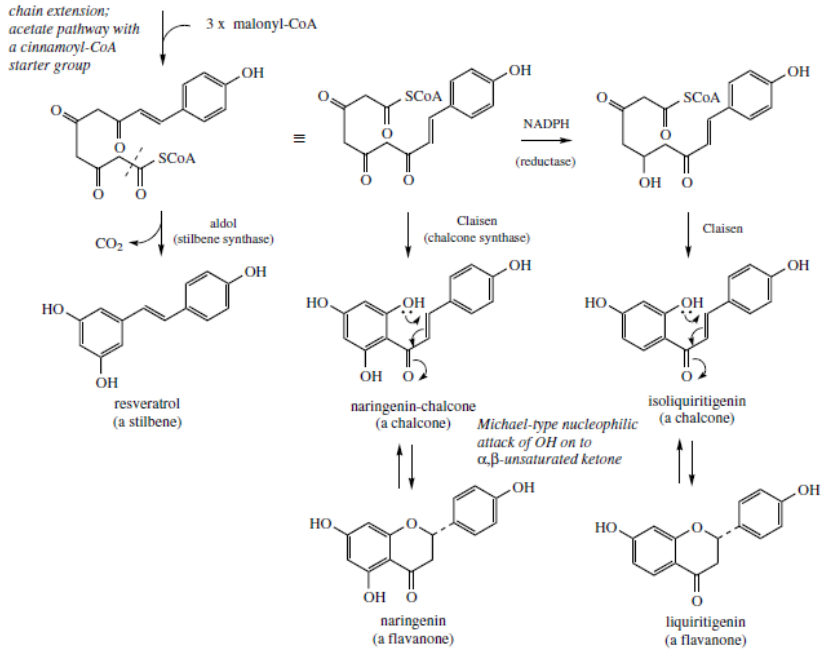


Figure 4.39

Sebagian besar berisi enam anggota cincin heterosiklik, dibentuk oleh nukleofilik tipe Michael serangan kelompok fenol ke jenuh keton memberikan flavanon, mis. Naringenin. Isomerisasi ini dapat terjadi secara kimia, kondisi asam mendukung flavanon dan kondisi dasar chalcone, tetapi di alam reaksinya adalah enzim yang dikatalisis dan stereo spesifik, menghasilkan pembentukan flavanon tunggal enansiomer. Banyak struktur flavonoid, misalnya liquiritigenin, telah kehilangan salah satu hidroksil kelompok, sehingga cincin aromatik yang diturunkan asetat memiliki pola oksigenasi resorsinol dari pada sistem phloroglucinol. Modifikasi ini telah dilacak ke aksi reduktase

enzim bersamaan dengan sintase chalcone, dan dengan demikian iso liquiritigenin diproduksi daripada naringenin-chalcone. Flavanon kemudian bisa memberi naik ke banyak varian pada kerangka dasar ini, mis. flavon, flavonol, antosianidin, dan katekin (Gambar 4.40). Modifikasi pada hidroksilasi pola pada dua cincin aromatik dapat terjadi, umumnya pada tahap flavanon atau dihidroflavonol, dan metilasi, glikosilasi, dan dimetilisasi juga memungkinkan, meningkatkan jangkauan Senyawa sangat besar. Proporsi yang tinggi flavonoid muncul secara alami sebagai glikosida yang larut dalam air. Sejumlah besar flavonoid adalah dikonsumsi setiap hari dalam diet sayuran kita, sangat merugikan efek biologis pada manusia tidak terlalu intens.

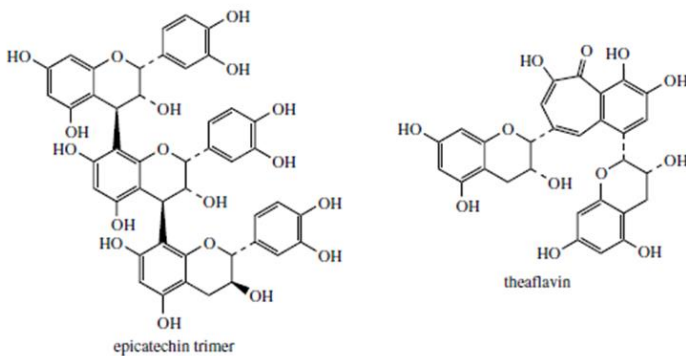


Figure 4.41

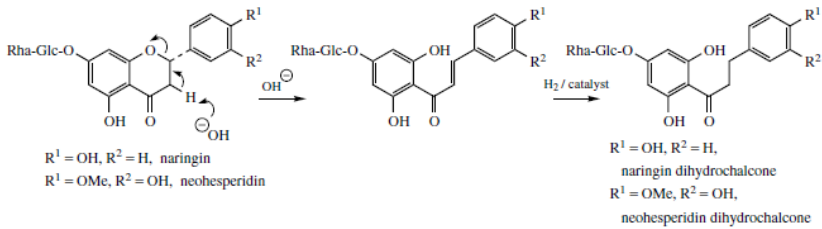


Figure 4.43

Memang ada kepercayaan yang berkembang bahwa beberapa flavonoid sangat bermanfaat, bertindak sebagai antioksidan dan memberi perlindungan terhadap kardiovaskular penyakit, bentuk kanker tertentu, dan diklaim degenerasi sel yang berkaitan dengan usia komponen. Sifat polifenolik mereka memungkinkan mereka untuk mencari radikal bebas yang terluka seperti radikal super oksida dan hidroksil. Quercetin dikhususnya hampir selalu hadir secara substansial jumlah dalam jaringan tanaman, dan sangat kuat antioksidan, logam chelating, bebas pembilasan radikal, dan mencegah oksidasi kepadatan rendah lipoprotein. Flavonoid dalam anggur merah (quercetin, kaempferol, dan anthocyanidins) dan teh (katekin dan catechin gallate ester) juga ditunjukkan menjadi antioksidan yang efektif. Flavonoid berkontribusi pada warna tanaman, kuning dari chalcones dan flavonol, dan merah, biru, dan ungu dari anthocyanidins. Bahkan bahan tidak berwarna, misalnya flavon, menyerap dengan kuat dalam UV dan dapat dideteksi oleh serangga, mungkin membantu penyerbukan

bunga. Katekin membentuk polimer kecil (oligomer), tanin terkondensasi, mis. Itu triic epicatechin (Gambar 4.41) yang berkontribusi astringency untuk makanan dan minuman kita, seperti yang lebih sederhana gallotannins (lihat halaman 122), dan bersifat komersial penting untuk penyamakan kulit. Theaflavin, antioksidan yang ditemukan dalam teh fermentasi (lihat halaman 395), adalah struktur katekin dimer di mana oksidatif proses telah menyebabkan pembentukan tujuh anggotacincin tropolon. Flavonol glikosida rutin (Gambar 4.42) dari gandum (*Fagopyrum esculentum*; Polygonaceae) dan rue (*Ruta graveolens*; Rutaceae), dan flavanone glycoside hesperidin dari Citrus kulit telah dimasukkan dalam suplemen makanan vitamin P, dan diklaim bermanfaat dalam pengobatan kondisi yang ditandai oleh perdarahan kapiler, tetapi kemanjuran terapi mereka jauh dari meyakinkan. Neohesperidin (Gambar 4.42) dari jeruk pahit (*Citrus aurantium*; Rutaceae) dan naringin dari kulit jeruk bali (*Citrus paradisi*) sangat intens glikosida flavanon pahit. Telah ditemukan bahwa konversi senyawa ini menjadi dihydrochalcones oleh hidrogenasi dalam larutan alkali (Gambar 4.43) menghasilkan perubahan yang luar biasa untuk selera mereka, dan produk sekarang sangat manis, sekitar 300-1.000 kali semanis sukrosa. Ini dan dihydrochalcones lainnya memiliki telah diselidiki sebagai zat pemanis non-gula.

Flavonolignan

Kombinasi yang menarik antara flavonoid dan lignan struktur ditemukan dalam kelompok senyawa disebut flavonolignans. Mereka muncul secara oksidatif proses kopling antara flavonoid dan fenil propanoid, biasanya alkohol coniferyl. Demikian, taxifolin dihydro flavonol melalui satu elektron oksidasi dapat memberikan radikal bebas, yang mungkin bergabung dengan radikal bebas yang dihasilkan dariconiferyl alcohol (Gambar 4.44). Ini akan mengarah ke adduct, yang dapat disikluskan oleh serangan nukleofil fenol ke dalam quinone methide sistem yang disediakan oleh coniferyl alcohol. Produkkan menjadi silybin, ditemukan di *Silybum marianum* (Compositae / Asteraceae) sebagai campuran dua trans diastereo isomer, mencerminkan kurangnya stereo spesifiktas untuk kopling radikal asli.

Sebagai tambahan, regioisomer isosilybin (Gambar 4.45), sekali lagi campuran trans diastereo isomer, juga ditemukan di *Silybum*. Silychristin (Gambar 4.45) menunjukkan varian struktural lebih lanjut yang dapat dilihat berasal dari mesomer yang diturunkan dari taxifolin radikal bebas, di mana elektron tidak berpasangan itu terlokalisasi pada karbon ortho ke aslinya 4-fungsi hidroksil. Struktur yang lebih kompleks dalam silydianin dicatat oleh mekanisme ditunjukkan pada Gambar 4.46, di mana kopling awal produk

bersiklus lebih jauh oleh serangan intra molekuler dari enolate nukleofil ke quinonemethide. Formasi hemiketal menyelesaikan proses. Flavonoligna dari *Silybum* (milk thistle) memiliki sifat anti hepatotoksik yang berharga, dan dapat memberikan perlindungan terhadap agen yang merusak hati. Coumarinolignans, yang merupakan produk yang timbul oleh mekanisme kopling oksidatif serupa yang menggabungkan kumarin dengan alkohol kayu manis, mungkin ditemukan di tanaman lain. Cincin benzodioxan seperti yang terlihat di silybin dan isosilybin adalah karakteristik Fitur dari banyak senyawa tersebut.

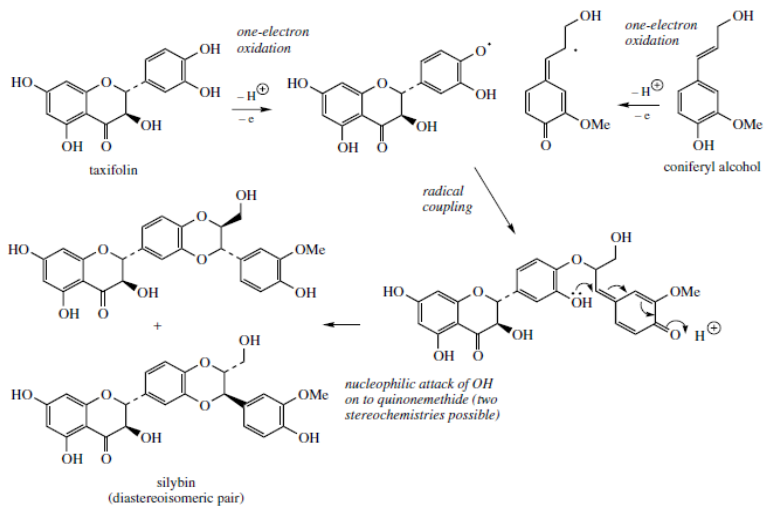


Figure 4.44

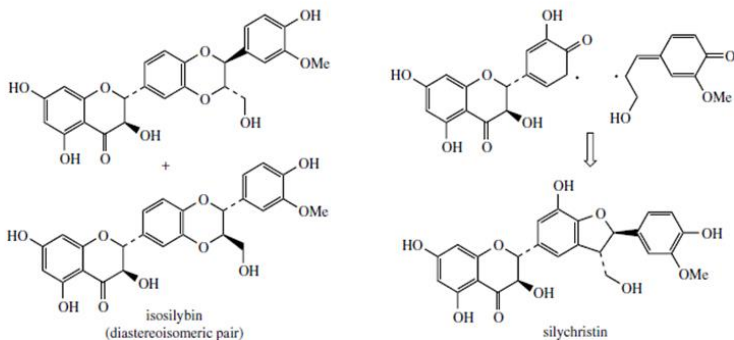


Figure 4.45

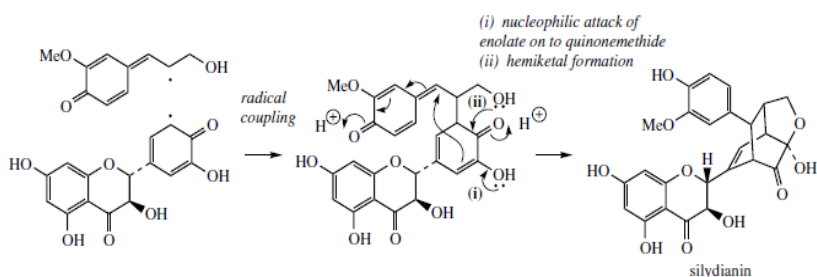


Figure 4.46

Isoflavonoid membentuk subkelas yang sangat berbeda senyawa flavonoid, menjadi varian struktural dimana aromatik diturunkan shikimate cincin telah bermigrasi ke karbon yang berdekatan heterocycle. Proses penataan ulang ini adalah dibawa oleh sitokrom P-450-dependen enzim yang membutuhkan kofaktor NADPH dan O₂, yang mengubah liavitigenin flavanon atau naringenin ke dalam isoflavanon daidzein atau genistein masing-masing melalui hidroksi isoflavanon antara (Gambar 4.47). Mekanisme radikal telah dilamar.

Penataan ulang ini cukup langka di alam, dan isoflavonoid hampir sepenuhnya terbatas pada keluarga tumbuhan Leguminosae/Fabaceae. Meski begitu, ratusan isoflavonoid yang berbeda telah diidentifikasi, dan kompleksitas struktural disebabkan oleh reaksi hidrosilasi dan alkilasi, memvariasikan tingkat oksidasi cincin heterosiklik, atau pembentukan cincin heterosiklik tambahan. Beberapa dari sekian banyak varian ditunjukkan pada Gambar 4.48. Pterocarpans, misalnya medicarpin dari lucerne (*Medicago sativa*), dan pisatin dari kacang (*Pisum sativum*), memiliki anti jamur aktivitas dan bentuk bagian dari tanaman ini mekanisme pertahanan alami terhadap serangan jamur. Isoflavon sederhana seperti daidzein dan coumestans seperti coumestrol dari lucerne dan cengkeh (*Spesies Trifolium*), memiliki estrogenik yang cukup aktivitas untuk secara serius mempengaruhi reproduksi penggembalaan binatang, dan disebut fitoestrogen. Molekul planar ini tidak diragukan lagi meniru bentuk dan polaritas hormonsteroid estradiol.

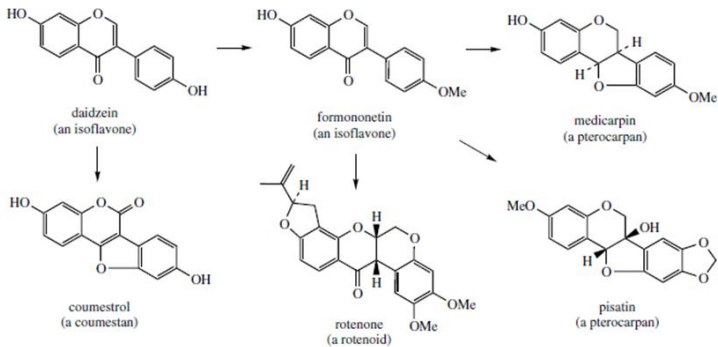


Figure 4.48

Konsumsi makanan ternak legum tanaman oleh hewan karena itu harus dibatasi, atau strain yang memproduksi isoflavonoid rendah harus terpilih. Isoflavonoid dalam makanan manusia, misalnya dari kedelai (*Glycine max*) produk, diyakini memberikan perlindungan terhadap ketergantungan estrogen kanker seperti kanker payudara, dengan membatasi ketersediaan hormon alami.

Sebagai tambahan, mereka dapat tampil sebagai suplemen estrogen diet dalam pengurangan gejala menopause, di cara yang mirip dengan terapi penggantian hormon. Rotenoid mengambil nama mereka dari contoh yang dikenal pertama *rotenone*, dan dibentuk oleh cincin siklisasi metoksi isoflavon (Gambar 4.49). *Rotenone* sendiri mengandung isoprene C5 unit (seperti halnya semua rotenoid alami) diperkenalkan melalui *dimethylallylation* dari

demethylmunduserone. Sistem isopropenylfurano dari *rotenone*, dan dimethylpyrano dari deguelin, terbentuk melalui asam rotenonic (Gambar 4.49) tanpa setiap perantara epoksida atau hidroksi yang terdeteksi. Rotenone dan rotenoid lainnya adalah insektisida dan kuatagen piscicidal (racun ikan), mengganggu fosforilasi oksidatif. Mereka relatif tidak berbahaya bagi mamalia kecuali mereka memasuki darah *streaming*, dimetabolisme dengan cepat setelah tertelan. Rotenone dengan demikian menyediakan biodegradable yang sangat baik insektisida, dan digunakan seperti itu dalam murni atau bentuk tanaman bubuk. Akar *Derris elliptica* atau spesies *Lonchocarpus* adalah sumber yang kaya *rotenone*.

Biosintesis flavonoid sudah mulai diteliti sejak tahun 1936. Pada awalnya para peneliti mengaitkan C6-C3-C6 dari flavonoid merupakan hasil dari fenil propanoid. Tetapi selama bertahun-tahun diperoleh teori sintesis flavonoid dan telah dibuktikan di laboratorium. Secara umum sintesis flavonoid terdiri dari dua jalur yaitu jalur poliketida, dan jalur fenil propanoid. Jalur poliketida ini merupakan serangkaian reaksi kondensasi dari tiga unit asetat atau malonat. Sedangkan jalur fenilpropanoid atau biasa disebut jalur shikimat

B. Jalur poliketida

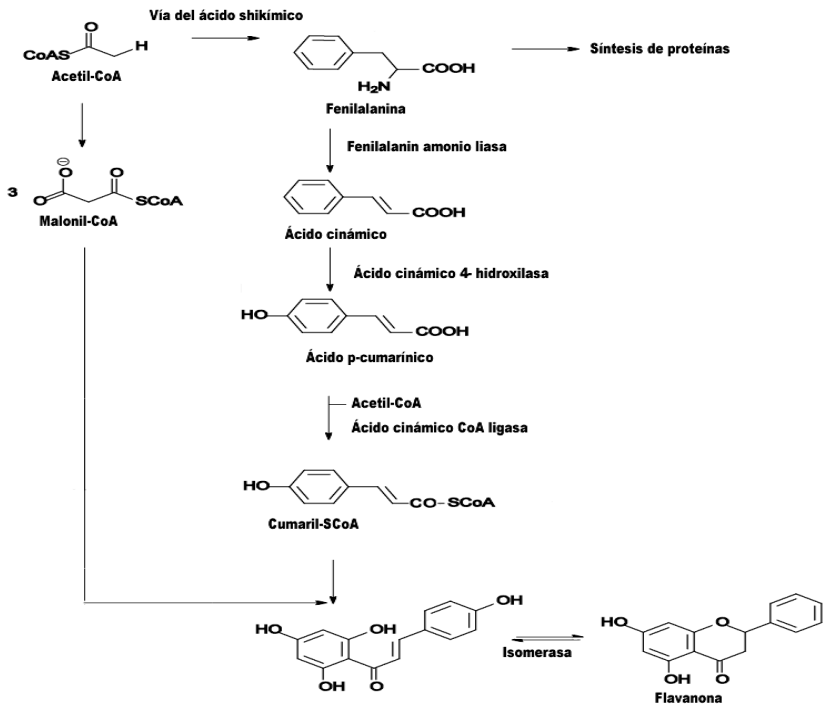
Reaksi yang terjadi pada jalur ini diawali dengan adanya reaksi antara asetilCoA dengan CO yang akan menghasilkan malonatCoA. Setelah itu malonatCoA akan bereaksi dengan asetilCoA menjadi asetoasetilCoA. AsetoasetilCoA yang terbentuk akan bereaksi dengan malonatCoA dan reaksi ini akan berlanjut sehingga membentuk poliasetil. Poliasetil yang terbentuk akan berkondensasi dan bereaksi dengan hasil dari jalur fenilpropanoid akan membentuk suatu flavonoid. Jenis flavonoid yang terbentuk dipengaruhi dari bahan fenilpropanoid

C. Jalur Fenilpropanoid

Jalur ini merupakan bagian dari glikolisis tetapi tidak memperoleh suatu asam piruvat melainkan memperoleh asam shikimat. Reaksi ini melibatkan eritrosa dan fosfo enol piruvat. Asam shikimat yang terbentuk akan ditransformasikan menjadi suatu asam amino yaitu fenilalanin dan tirosin. Fenilalanin akan melepas NH₃ dan membentuk asam sinamat sedangkan tirosin akan membentuk senyawa turunan asam sinamat karena adanya substitusi pada gugus benzennya

Jalur ini merupakan bagian dari glikolisis tetapi tidak memperoleh suatu asam piruvat melainkan memperoleh asam shikimat. Reaksi ini melibatkan eritrosa dan fosfo enol piruvat. Asam shikimat yang terbentuk akan

ditransformasikan menjadi suatu asam amino yaitu fenilalanin dan tirosin. Fenilalanin akan melepas NH_3 dan membentuk asam sinamat sedangkan tirosin akan membentuk senyawa turunan asam sinamat karena adanya substitusi pada gugus benzennya



Jalur biosintesis fenilpropanoid

Flavonoid memiliki 2 cincin benzene yang dihubungkan oleh 3 buah atom karbon (C6-C3-C6). Cincin benzene B dan jembatan C3 pada flavonoid berasal dari p-koumaril CoA yang merupakan produk turunan dari asam 3-dehidrosikimat dari jalur shikimate. Produk jalur melonat (Poliketida) yaitu malonil -CoA , digunakan sebagai cincin A Flavonoid. Malonil -CoA dari jalur asam malonate di dapat dari asetil CoA. Perubahan asetil-CoA karboksilase.sebenarnya asetil CoA dapat terbentuk di berbagai bagian sel tumbuhan, seperti mitokondria, plastid, peroksisom, dan sitosol. Namun demikian, asetil -CoA untuk sintesis malonil-CoA pada biosintesis flavonoid dan Stibilen terbentuk di sitosol. Di sitosol, enzim ATP-sitrat liase mengonversi sitrat, ATP, dan CoA menjadi asetil-CoA, oksaloasetat, ADP, dan inoorganik fosfat (Davies dan Schwinn,2006).

Tahap biosintesis flavonoid terdapat Kalkon sintase yang merupakan enzim dan dapat mengkatalisis reaksi antara 1 molekul p-koumaril-CoA dengan 3 molekul malonil-CoA yang membentuk narigenin-kalkon. Pada beberapa tanaman, meskipun sangat jarang , malonil-CoA yang digunakan untuk menyintesis kalkon ini dapat digantikan oleh kafeoil-CoA atau feruloil-CoA (Davies dan Schwinn,2006).

Jika enzim kalkon sintase berinteraksi dengan enzim kalkon reductase, maka produk yang di hasilkan 2-isoliquiritigenin perbedaan antara kedua senyawa tersebut

yaitu tidak terdapatnya gugus 2-hidroksi pada 2-isoliquiritinigen. Narigenin-kalkon dikonversi menjadi Narigenin oleh enzim kalkon isomerase (CHI) tipe 1. Terdapat 2 jenis kalkon isomerase (CHI) pada tanaman , yaitu CHI tipe 1 dan CHI tipe 2 . CHI tipe 1 adalah enzim yang terdapat di semua jenis tanaman, baik itu kacang – kacang. Enzim ini hanya dapat mengonversi narigenin-kalkon menjadi narigenin, sedangkan CHI tipe 2 tidak hanya dapat mengonversi narigenin –kalkon menjadi narigenin tapi juga dapat mengonversi 2 isoliquiritinigenin menjadi liquiritinigenin(Ersham,2001)

Enzim- enzim yang terlibat dalam biosintesis flavonoid pada umumnya merupakan enzim yang berlokasi di sitosol tanaman. Produk akhir dari biosintesis flavonoid tersebut kemudian di angkut menuju sub seluler atau extra seluler. Flavonoid yang terlibat sebagai pigmen dalam tanaman kebanyakan di angkut menuju vakuola (Joko,2003).



BAB IV

Reaksi Flavonoid

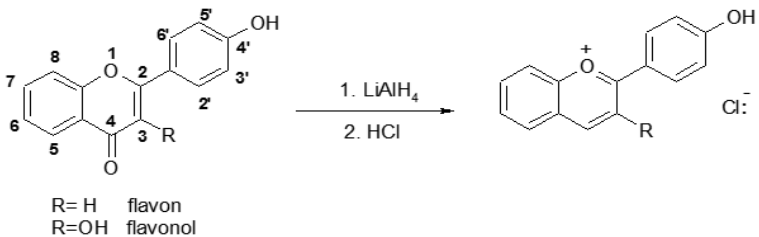
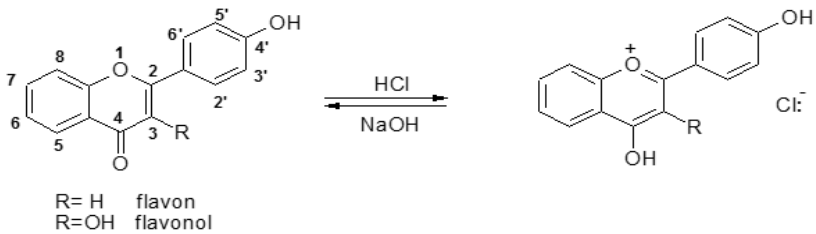


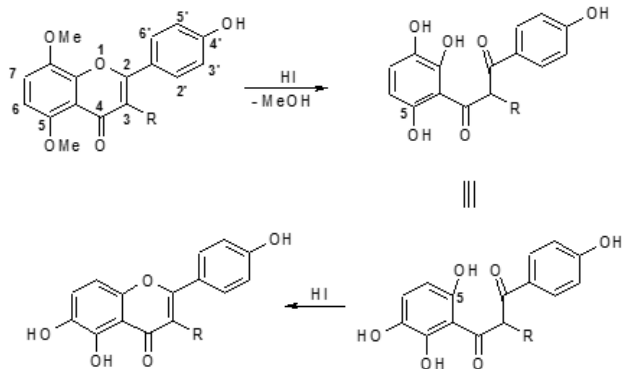
A. Reaksi Flavon dan Flavonol

Sebagaimana telah dikemukakan, flavon dan flavonol adalah dua jenis flavonoid yang banyak ditemukan di alam. Flavon mempunyai struktur dari 2-fenilbenzopiran-4-on, sedangkan flavonol dapat dianggap sebagai 3-hidroksiflavon. Flavon : R = H Flavonol : R = OH 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 (atau metoksil) pada posisi 5, 7, atau 4' yang mampu menampung muatan positif pada posisi-posisi ini, maka struktur yang terlibat dalam resonansi dari garam flavilium akan bertambah. Dengan kata lain, dengan adanya gugus O O R hidroksil (atau metoksil) pada posisi-posisi tersebut, maka ion flavilium akan menjadi stabil, yang berarti pula bahwa kebasaaan flavon tersebut akan bertambah. Reaksi pembentukannya yaitu:

Bila flavon (atau flavonol) direduksi menjadi senyawa 4-hidroksi yang sebanding, dan selanjutnya diperlakukan dengan asam mineral, dihasilkan garam flavilium atau antosianidin. Flavon yang mengandung gugus metoksil (atau hidroksil) pada posisi 5, bila dipanaskan dengan asam iodide akan mengalami demetilasi, diikuti oleh penataan ulang sebagai akibat terbukanya cincin flavon dan

resiklisasi. Proses ini disebut penataan ulang Wesley-Moser. Selanjutnya bila cincin B dari flavon mengandung gugus metoksil (atau hidroksil) pada posisi 2', maka penataan ulang wessley-moser dari senyawa flavon ini akan menghasilkan suatu flavon, di mana cincin B dari flavon semula berubah menjadi cincin A dari flavon yang baru terbentuk (Robinson,1955).



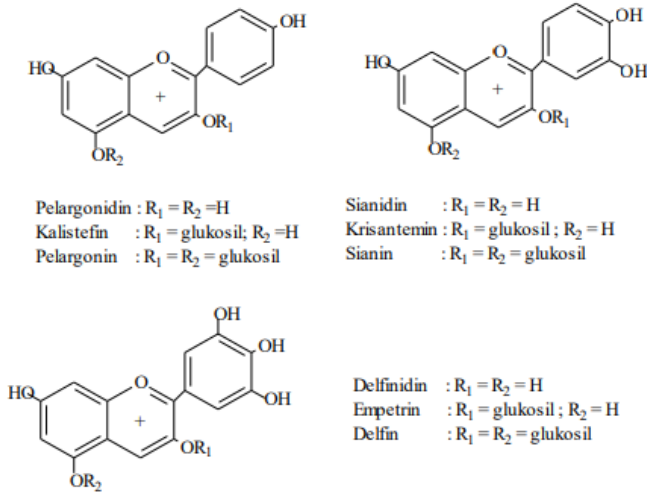


B. Reaksi Antosianin dan Antosianidin

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.

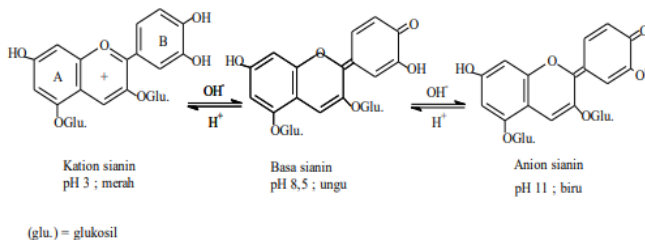
Sebagai glikosida, semua antosianin larut dalam air dan tidak larut dalam pelarut-pelarut organik. Akan tetapi antosianin dapat diendapkan dari larutannya sebagai garam timbal yang berwarna biru, yang larut dalam asam asetat glasial menghasilkan warna merah tua. Selanjutnya dihidrolisis dengan asam menghasilkan 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 antosianidin adalah :



Gambar 2.17 Reaksi Antosianin dan Antosianidin

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

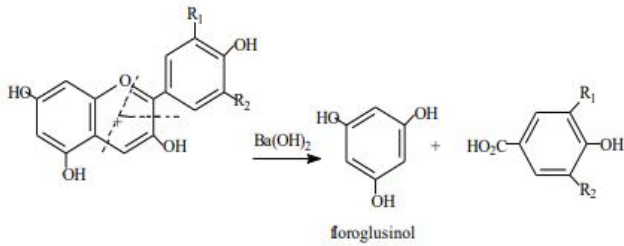


Gambar 2.18 Perubahan Kation sianin menjadi anion sianin karena pengaruh pH

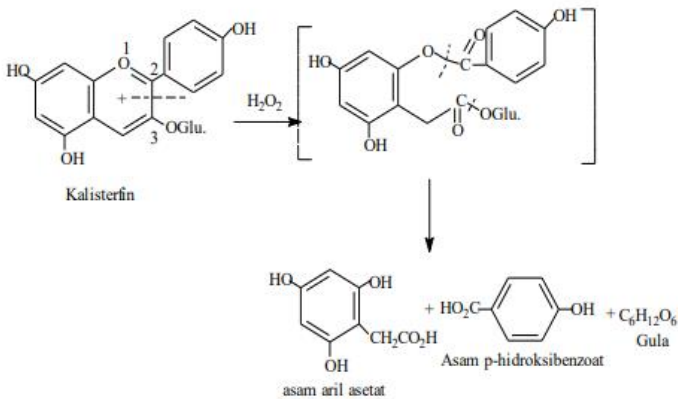
Perubahan warna dari merah melalui ungu ke biru adalah ciri dari antosianin yang mengandung gugus-gugus hidroksil bebas pada cincin B dan terletak bersebelahan seperti lazimnya ditemukan pada glikosida dari sianidin dan delphinidin. Oleh karena itu glikosida dari pelarginidin tidak memperlihatkan perubahan warna yang mencolok. 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, di mana 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 :



Pelargonidin : $R_1=R_2=H$ -----> Asam p - hidroksi benzoat
 Sianidin : $R_1=H; R_2=OH$ -----> Asam protokatekuat
 Delphinidin : $R_1=R_2=OH$ -----> Asam galat



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.



BAB V

Interkonversi Sintesis

Flavonoid



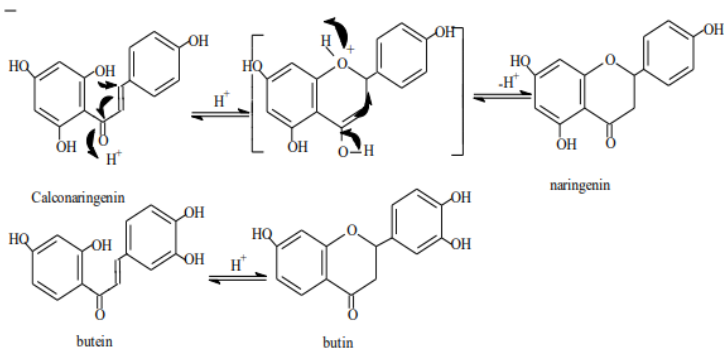
Struktur dari berbagai flavonoid hanya berbeda dalam hal tingkat oksidasi dari rantai propan yang menghubungkan kedua cincin benzena. Oleh karena itu, interkonversi flavonoid antara suatu jenis dan jenis lainnya dapat dilakukan, seperti misalnya flavanon dapat diubah menjadi flavon dan flavonol melalui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

A. 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 di mana flavanon biasanya lebih mudah terbentuk dalam suasana asam sedangkan kalkon lebih mudah terbentuk dalam suasana basa.

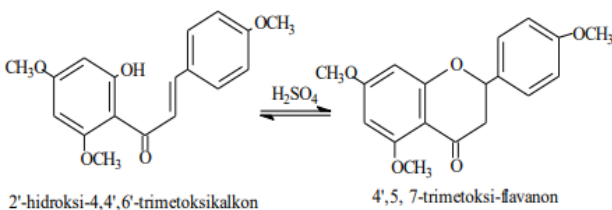
Adanya gugus hidroksil pada posisi 6' dalam molekul kalkon atau pada posisi 5 dalam molekul flavanon memegang peranan yang sangat penting dalam reaksi. Hal ini disebabkan karena pada isomerisasi dari sepasang senyawa hidroksi ini. 5- hidroksiflavanon adalah stabil sehingga kalkon yang bersangkutan tidak 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 :

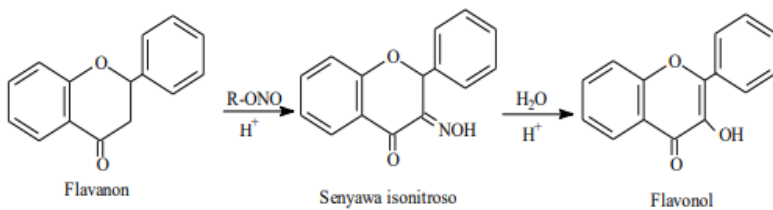


Gambar 2.21 Interkonversi kalkon dan flavanon melalui isomerisasi

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

B. 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.

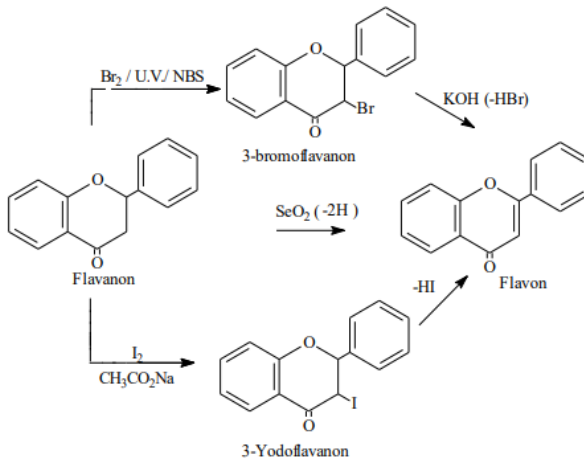
Flavanon dapat diubah menjadi flavon yang sebanding dengan beberapa cara. **Pertama:** dehidrogenasi dari flavanon oleh selenium dioksida. Reaksi ini berlangsung dengan baik bila molekul flavanon tidak mengandung gugus hidroksil bebas, dan bila ada maka reaksi harus dilakukan dalam

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 di bawah 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 di samping 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 :



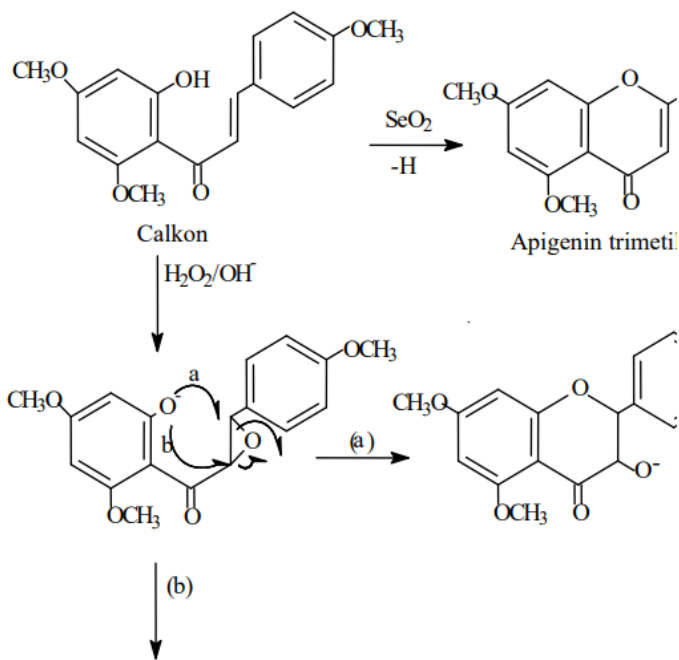
Gambar 2.23 Interkonversi flavanon menjadi flavon

C. 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 :

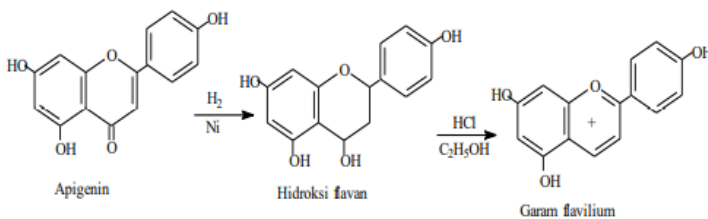


Gambar 2.24 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

D. 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 :



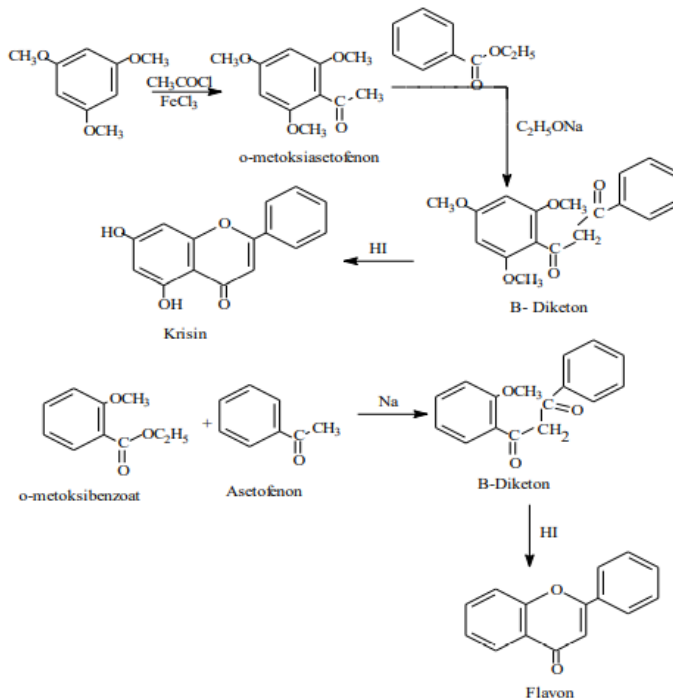
Gambar 2.25 Kalkon menjadi flavon dan flavonol

E. Sintesis Flavon dan Flavonol

Reaksi interkonversi seperti diuraikan di atas dapat dianggap sebagai salah satu cara untuk sintesis senyawa-senyawa flavonoid tertentu dari jenis flavonoid lainnya. Di samping itu flavonoid dapat pula disintesis dari senyawa-senyawa yang sederhana.

Flavon dan flavonol lazimnya disintesis 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 di antaranya 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



BAB VI

Isolasi dan Identifikasi

Flavonoid



A. Metode Isolasi

1. Isolasi Dengan methanol

Terhadap bahan yang telah dihaluskan, ekstraksi dilakukan dalam dua tahap. Pertama dengan metanol:air (9:1) dilanjutkan dengan metanol:air (1:1) lalu dibiarkan 6-12 jam. Penyaringan dengan corong buchner, lalu kedua ekstrak di satukan dan diuapkan hingga $\frac{1}{3}$ volume mula-mula, atau sampai semua metanol menguap dengan ekstraksi menggunakan pelarut heksan atau kloroform (dalam corong pisah) dapat dibebaskan dari senyawa yang kepolarannya rendah, seperti lemak, terpen, klorofil, santifil dan lain-lain

2. Isolasi Dengan Charaux Paris

Serbuk tanaman diekstraksi dengan metanol, lalu diuapkan sampai kental dan ekstrak kental ditambah air panas dalam volume yang sama, Ekstrak air encer lalu ditambah eter, lakukan ekstraksi kocok, pisahkan fase eter lalu uapkan sampai kering yang kemungkinan didapat bentuk bebas. Fase air dari hasil pemisahan ditambah lagi pelarut etil. asetat diuapkan sampai kering yang kemungkinan didapat Flavonoid O Glikosida. Fase air ditambah lagi pelarut n - butanol, setelah dilakukan ekstraksi, lakukan pemisahan dari kedua fase tersebut. Fase n-butanol diuapkan maka akan didapatkan ekstrak n - butanol yang kering, mengandung flavonoid dalam bentuk C-glikosida dan leukoantosianin. Dari ketiga fase

yang didapat itu langsung dilakukan pemisahan dari komponen yang ada dalam setiap fasenya dengan mempergunakan kromatografi kolom. Metode ini sangat baik dipakai dalam mengisolasi flavonoid dalam tanaman karena dapat dilakukan pemisahan flavonoid berdasarkan sifat kepolarannya.

3. Isolasi dengan beberapa pelarut.

Serbuk kering diekstraksi dengan kloroform dan etanol, kemudian ekstrak yang diperoleh dipisahkan di bawah tekanan rendah. Ekstrak etanol dipisahkan dalam air lalu diekstraksi dengan dietil eter dan n-butanol, sehingga dengan demikian didapat tiga fraksi yaitu fraksi kloroform, butanol dan dietil eter.

- a. Merah krimson untuk golongan flavonol.
- b. Merah tua untuk golongan flavonon.

Metode Ekstraksi Flavonoid Menurut Koirewoa, A, Y,dkk (2015) :

Metode ekstraksi yang digunakan dalam identifikasi senyawa flavonoid yaitu ekstraksi maserasi. Hasil maserasi yang di dapat dipisahkan dari pelarutnya dengan menggunakan *vacum rotary evaporator* dengan suhu 70°C. Filtrat hasil penyaringan difraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan corong pisah dengan pelarut n-heksana. Untuk mengetahui kandungan kimia dalam tanaman dilakukan skrining fitokimia. Dari skrining

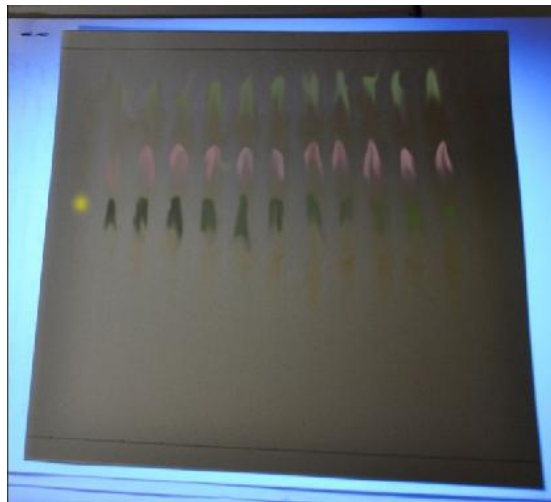
fitokimia dapat dilihat bahwa hasil identifikasi simplisia mengandung senyawa flavonoid atau tidak.



Isolasi senyawa flavonoid dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). KLT yang digunakan terbuat dari silika gel dengan ukuran 20 cm x 20 cm GF254 (Merck). Plat KLT silika gel GF254 diaktifasi dengan cara dioven pada suhu 100 °C selama 1 jam untuk menghilangkan air yang terdapat pada plat KLT. Ekstrak kental hasil ekstraksi dilarutkan dengan etanol 96% p.a, kemudian ditotolkan sepanjang plat dengan menggunakan pipet mikro pada jarak 1 cm dari garis bawah dan 1 cm dari garis atas. Selanjutnya dielusi dengan menggunakan eluen yang memberikan hasil pemisahan terbaik pada KLT yaitu n-butanol : asam asetat: air (BAA) dengan perbandingan (4:1:5). Hasil KLT kemudian diangin-anginkan dan diperiksa di bawah sinar UV

pada panjang gelombang 366 nm. Noda yang terbentuk yaitu sebanyak 3 noda, noda-noda tersebut lalu dilingkari dan dihitung nilai Rfnya. Setelah disinari dengan lampu UV panjang gelombang 366, kemudian diidentifikasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Pembanding rutin yang dipakai dalam mengisolasi ialah kuersetin, yang merupakan pembanding rutin yang biasanya di pakai untuk mengisolasi senyawa flavonoid.

Metode yang digunakan untuk identifikasi ialah metode spektrofotometer UV-Vis. Isolat hasil KLT yang telah dikerok dan disentrifuge kemudian dibaca pada alat spektrofotometer UV-Vis menggunakan pelarut baku metanol.



Gambar 1. Foto plat hasil KLT dengan eluen BAA (4:1:5) dengan sinar UV 366 nm

Menurut Parubak, A. S.,(2013) Ekstraksi flavonoid Sebanyak 1 kg serbuk daun diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol sampai diperoleh ekstrak etanol. Ekstrak etanol diuapkan dengan menggunakan rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kental etanol. Selanjutnya difraksinasi dengan menggunakan kromatografi kolom berturut-turut dielusi dengan pelarut n-heksana, kloroform, dan etil asetat. Fraksi yang diperoleh diuapkan dengan evaporator, kemudian dianalisa dengan menggunakan KLT, dan diamati dengan UV, vial yang mempunyai harga Rf sama digabung menjadi satu fraksi. Setiap fraksi yang diperoleh dianalisis dengan KLT *preparative* dan difraksinasi dengan KVC sampai menghasilkan komponen yang murni. Komponen yang murni kemudian dikarakterisasi dengan menggunakan UV-Vis, dan selanjutnya dilakukan uji aktivitas antibakteri.

B. Metode Identifikasi Flavonoid

Menurut jurnal “Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol” yang ditulis oleh Dewi Marlina,S, Dkk (2005) menyatakan bahwa identifikasi flavonoid menggunakan pereaksi kimia yaitu Sebanyak 3 mL sampel diuapkan, dicuci dengan heksana sampai jernih. Residu dilarutkan dalam 20 mL etanol kemudian disaring. Filtrat dibagi 4 bagian A, B, dan C.

Filtrat A sebagai blangko, filtrat B ditambahkan 0,5 mL HCl pekat kemudian dipanaskan pada penangas air, jika terjadi perubahan warna merah tua sampai ungu menunjukkan hasil yang positif (metode Bate Smith-Metchalf). Filtrat C ditambahkan 0,5 mL HCl dan logam Mg kemudian diamati perubahan warna yang terjadi (metode Wilstater). Warna merah sampai jingga diberikan oleh senyawa flavon, warna merah tua diberikan oleh flavonol atau flavonon, warna hijau sampai biru diberikan oleh aglikon atau glikosida. Filtrat D digunakan untuk uji KLT.

Identifikasi flavonoid menggunakan kromatografi lapis tipis yaitu Filtrat C pada skrining fitokimia ditotolkan pada plat silika gel G60. Dielusi dengan butanol : asam asetat : air = 3:1:1, kemudian dikeringkan dan diamati pada cahaya tampak, UV 254 nm dan 366 nm. Selanjutnya plat disemprot dengan amonia, dikeringkan dan diamati kembali pada cahaya tampak, UV 254 nm dan 366 nm.

Menurut Jurnal “Ekstraksi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Limbah Kulit Bawang Merah Sebagai Antioksidan Alami” Yang Ditulis Oleh Rahayu, S, Dkk. (2015) menyatakan bahwa identifikasi flavonoid menggunakan pereaksi kimia dan kromatografi lapis tipis sebagai berikut :

1. Uji Flavonoid Menggunakan Pereaksi Kimia

a. Uji Wilstatter

Sebanyak 1 mL ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan dengan serbuk magnesium dan 2-4 tetes HCl pekat. Kemudian campuran dikocok. Terbentuknya warna jingga menunjukkan adanya flavonoid golongan flavonol dan flavanon.

b. Uji Bate-Smith

Sebanyak 1 mL ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan dengan HCl pekat beberapa tetes. Kemudian campuran dipanaskan selama 15 menit di atas penangas. Terbentuknya warna merah menunjukkan adanya flavonoid golongan antosianidin.

c. Uji NaOH 10%

Sebanyak 1 mL ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan dengan larutan NaOH 10% beberapa tetes. Terjadinya perubahan warna menunjukkan adanya flavonoid karena tergolong senyawa fenol.

2. Uji Flavonoid Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis

Pemisahan senyawa flavonoid kulit bawang merah dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). KLT yang digunakan terbuat dari silika gel dengan ukuran 20 cm x 20 cm GF254, sedangkan eluen

yang digunakan adalah campuran *n*-heksana : etil asetat dengan perbandingan 6 : 4. Plat KLT yang akan digunakan diaktivasi terlebih dahulu dengan cara dioven pada suhu 100°C selama 1 jam untuk menghilangkan kandungan air yang terdapat pada plat KLT. Ekstrak yang menunjukkan positif flavonoid kemudian ditotolkan sepanjang plat pada jarak 1 cm dari garis bawah dan 1 cm dari garis atas. Selanjutnya dielusi dengan menggunakan eluen.

Tabel 1 Hasil ekstrak berbagai fraksi

Fraksi	Ekstrak kental (mL)
Air	8 mL
<i>n</i> -heksana	3 mL
Etil asetat	10 mL

Hasil KLT kemudian dikeringkan di udara terbuka dan diperiksa di bawah sinar UV kemudian dihitung nilai Rf-nya. Noda yang memiliki nilai Rf yang sesuai dengan Rf flavonoid dikerok dan dilarutkan dalam pelarut metanol sebanyak 5 mL, kemudian diidentifikasi dan dihitung konsentrasinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan larutan standarnya kuersetin.



BAB VII

Bioaktif Flavonoid



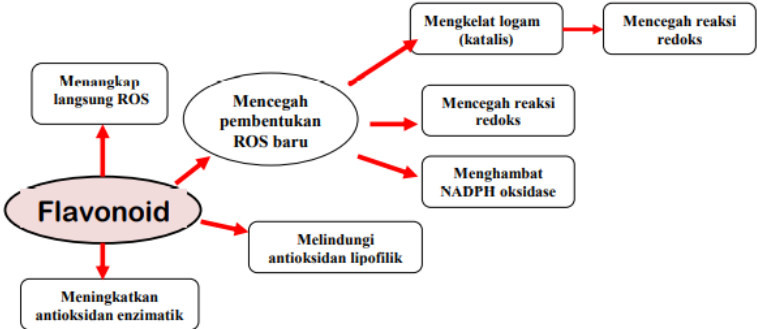
Beberapa jenis flavonoid seperti kalkon, flavanon, flavonol, flavon, katekin, isoflavonoid dan isoflavonoid yang telah ditemukan mempunyai bioaktivitas tertentu seperti disajikan dalam tabel di bawah ini :

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

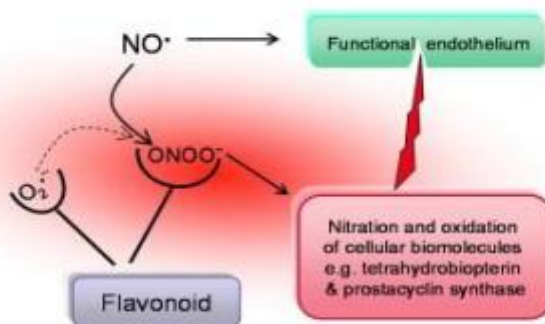
Sumber : Achmad S.A., 1990

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)

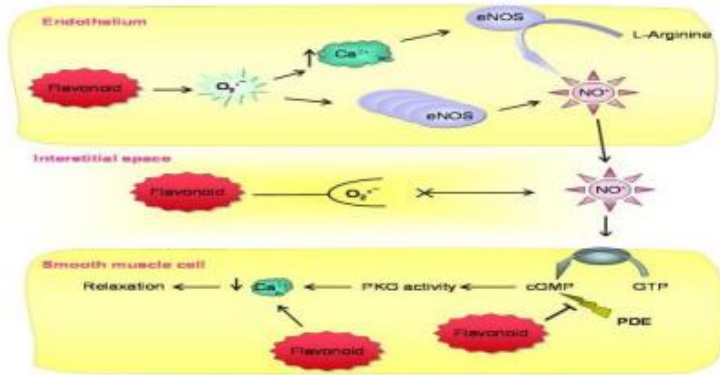
Flavonoid dapat menangkap secara langsung superoksida dan peroxyinitrite. Melalui penangkapan superoksida, flavonoid meningkatkan bioavailabilitas NO dan menghambat pembentukan peroxyinitrite. Flavonoid juga dapat menangkap peroxyinitrite yang merusak vasorelaxation endotelium dan mengganggu endotelium, 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)

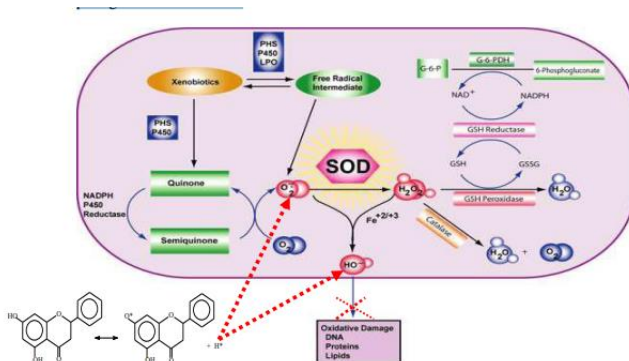
Pengaruh flavonoid pada endothelium tergantung vasorelaxation. Pengaruh ringan Flavonoid pada O₂* mungkin bertanggung jawab pada induksi eNOS serta peningkatan ringan sitosolik Ca²⁺ sebagai kofaktor untuk aktivasi eNOS. Selain itu, melalui penangkapan super oksida dalam cairan interstisial, flavonoid 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 :



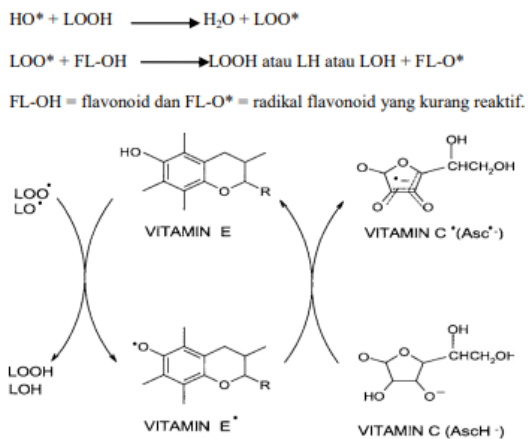
Gambar 2.29 Pengaruh flavonoid pada superoksida
(Sumber : Akhlaghi, 2009)

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

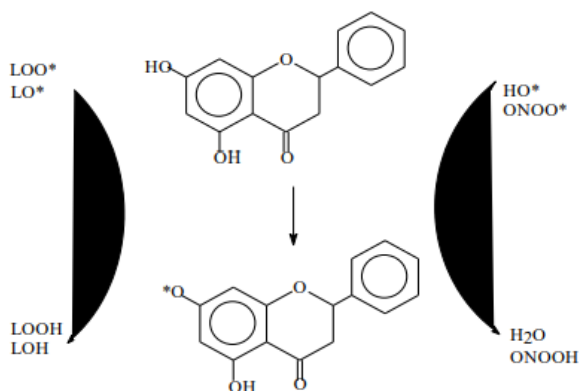


Gambar 2.30 Mekanisme kerja flavonoid dalam menangkap ROS
(Sumber : Oberley dalam Zainuri, 2012)

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 reaksi 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)

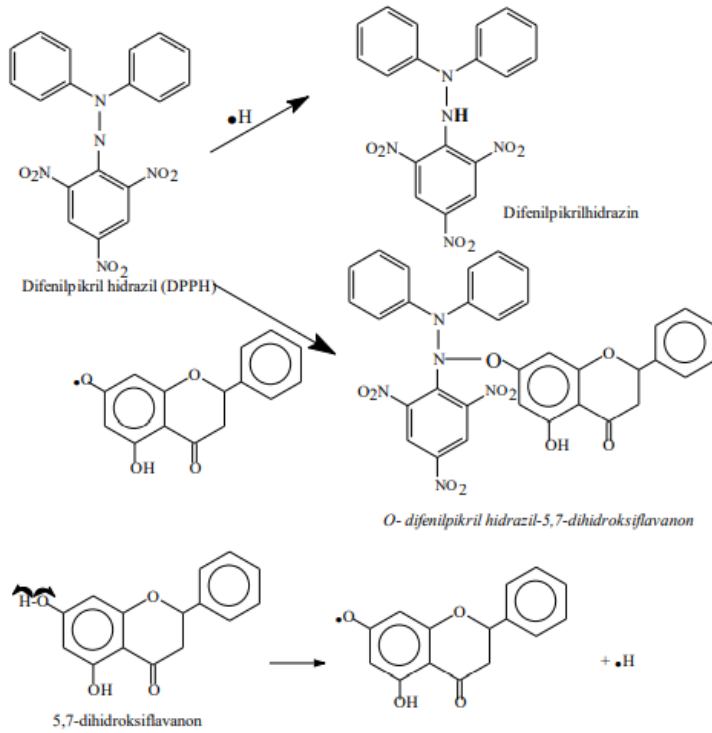


Gambar 2.31 Mekanisme Peran Vit.E dan Vit. C dalam melindungi lipida
(Sumber : Valko, 2004)

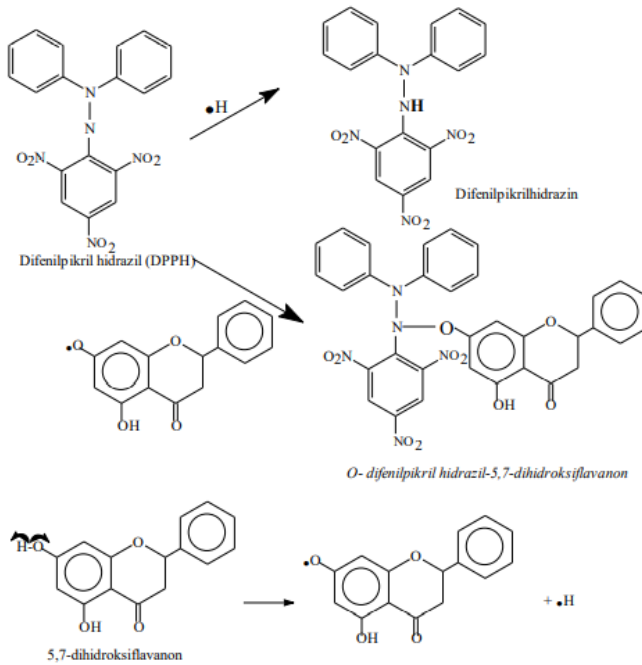


Gambar 2.32 Pengaruh Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS
(Sumber : Hamid, 2010)

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)

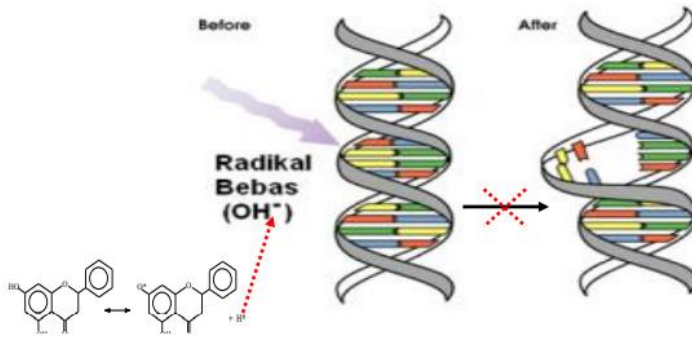


Gambar 2.32 Mekanisme Flavonoid dalam melindungi reaksi ROS
(Sumber : Hamid, 2010)



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

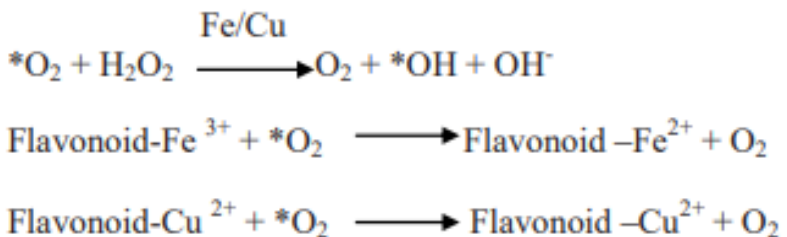
Reaksi-reaksi di atas menunjukkan bahwa flavonoid dapat melindungi tubuh kita dari reaksi-reaksi lanjutan dari ROS dan RNS dengan menangkap ROS, memblokir reaksi propagasi dan merangsang terbentuknya antioksidan endogen seperti GPx, SOD dan Katalase serta menurunkan kadar MDA karena tidak terjadinya peroksidase 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)

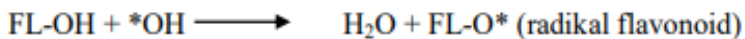
Flavonoid dapat berfungsi sebagai anti inflamasi karena flavonoid dapat menghambat terbentuknya sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β dan interferon- γ (Akhlaghi, 2009).

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 peroksidase lemak (PUFA), seperti reaksi berikut ini : (Valko, 2004 : Akhlaghi, 2009)



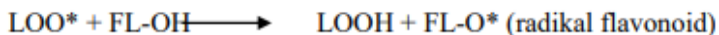
Berdasarkan hasil penelusuran literatur dan pembahasan di atas maka dapat disimpulkan bahwa kandungan flavonoid pada suatu tanaman dapat mencegah terjadinya stres oksidatif melalui beberapa hal yaitu :

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 di sekitarnya 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 peroksidase lipid dengan cara memberikan ion H⁺ , seperti reaksi berikut ini :



Reaksi ini dapat menurunkan kadar MDA sebagai marker peroksidase lipid oleh HO* karena peroksidase 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 , *interferony*, interleukin-1 β dan interleukin-6. Hal ini terjadi *prose* penghambatan aktivitas kerja enzim NADPH oksidase dan Xantin oksidase.

Daftar Pustaka

- Akhlaghi, M., and Brian, B., (2009). *Mechanisms of Flavonoid Protection Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury*, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 46, 309-317.
- Andayani, 2013. *Analisis Senyawa Flavonoid Hasil Fraksinasi Ekstrak Diklometana Daun Keluwih (A. Camansi)*. Program Studi Magister IPA: Universitas Mataram
- Cook, N. C. and S. Samman. (1996). *Review Flavonoids-Chemistry, Metabolism, Cardioprotective Effect, And Dietary Sources*, J. Nutr. Biochem (7):
- Cuppett, S., M. Schrepf and C. Hall III. (1954). Natural Antioxidant – Are They Reality. Dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effect and Applications, AOCS Press, Champaign, Illinois: 12-24
- Davies K. M. and Schwinn, K. E., 2006. iMolecular Biology and Biotechnology of Flavonoid Biosynthesis, in Andersen Ø.M.
- Ersam, T. (2001). *Senyawa Kimia Makromolekul Beberapa Tumbuhan Artocarpus Hutan Tropik.a Sumatera Barat* Bandung: ITB.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat Dan Makanan.
- Hess, D, tt. Plant Physiology, Molecular, Biochemical, and Physiological Fundamentals of Metabolism and

Development. Toppan Company (S) Pte Ltd, Singapore: 117-118

Julianto Shabur Tatang. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Universitas Islam Indonesia. ISBN 978-602-450-332-1 e-ISBN 978-602-450-333-8.

Madhavi, D.L., R.S. Singhal, P.R. Kulkarni. (1985). Technological Aspects of Food Antioxidants dalam D.L. Madhavi, S.S. Deshpande dan D.K. Salunkhe: Food Antioxidant, Technological, Toxicological and Health Perspectives. Marcel Dekker Inc., Hongkong: 161-265

Markham, K. 2002. *Mengidentifikasi Flavanoid*. Bandung: Penerbit ITB

Marliana, Soerya Dewi., Venty Suryanti., Suyono. 2006. *Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (Sechium Edule Jacq. Swartz.) Dalam Ekstrak Etanol*. *Biofarmasi 3 (1): 26-31*. Musthapa, I., Lia, D., Juliawati, Euis.

Maslarova, N.V. Yanishlieva. (2001). Inhibiting oxidation dalam Jan Pokorny, Nedyalka Yanislieva dan Michael Gordon: Antioxidants in food, Practical applications. Woodhead Publishing Limited, Cambridge: 22-70

Persatuan Ahli Gizi Indonesia (PERSAGI). 2019. *Kamus Gizi Pelengkap Kesehatan Keluarga*. Buku Kompas : Jakarta.

Rajalakshmi, D dan S. Narasimhan. (1985). Food Antioxidants: Sources and Methods of Evaluation dalam D.L. Madhavi: Food Antioxidant, Technological, Toxicological and Health Perspectives. Marcel Dekker Inc., Hongkong: 76-77

Robinson, T. (1995). *Kandungan Organik Obat Tinggi*. Diterjemahkan oleh Kokasih Padmawinata, 191-209, ITB, Bandung.

- Sonya, Wina. 2015. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Tumbuhan Sirih Merah (Piper Crocatum Ruiz & Pav)*. Prodi Farmasi FMIPA UNISBA: Bandung
- White, P.J. and Y. Xing. (1954). Antioxidants from Cereals and Legumes dalam Foreidoon Shahidi: Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effect and Applications. AOCS Press, Champaign, Illinois: 25-63
- Yuslianti, R, E. (2018). *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. Deepublish: Yogyakarta.

Profil Penulis



Dr. Emma Julin Pongoh, Dra., M.Si., lahir di Tomohon pada tanggal 5 Januari 1962. Mengikuti pendidikan sarjana, diselesaikan pada tahun 1987 pada Jurusan Kimia Institut Keguruan Ilmu Pendidikan Negeri Manado. Pada tahun 1997 meraih gelar Magister Sains (S2) dari Program Studi Kimia, Program Pascasarjana Universitas Padjajaran Bandung. Gelar Doktor diperoleh pada tahun 2007 dari Universitas Padjajaran Bandung, Pascasarjana Program Studi Kimia. Saat ini Penulis sebagai tenaga dosen dan aktif mengajar pada Program Studi Kimia, Jurusan Kimia, Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam dan Kebumihan, Universitas Negeri Manado. Tugas tambahan aktif mengajar pada Pascasarjana Kimia (S2). Penulis juga melakukan penelitian yang beberapa hasil penelitian telah dipublikasikan dalam jurnal internasional