

Tiga oligomer resveratrol dari kulit batang *Hopea gregaria* (dipterocarpaceae) serta sifat toksik dan sitotoksiknya

Three resveratrol's oligomers from the stem bark of *H. gregaria* (dipterocarpaceae) and their toxicity and cytotoxicity

Sahidin^{1,2)}, Euis H. Hakim²⁾, Yana M. Syah²⁾, Lia D. Juliawaty²⁾, Sjamsul A. Achmad²⁾ dan Jalifah Latip³⁾

¹⁾ Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Haluoleo Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia.

²⁾ Kelompok Penelitian Kimia Organik Bahan Alam, Program Studi Kimia, Institut Teknologi Bandung

³⁾ School of Chemical Sciences & Food Technology, Faculty of Science and Technology, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 UKM Bangi, Selangor D.E., Malaysia

Abstrak

Tiga oligomer resveratrol telah berhasil diisolasi dari kulit batang *H. gregaria*, meliputi satu trimer resveratrol, yaitu α -viniferin (1), dan dua tetramer resveratrol, yaitu vaticanol B (2) dan hopeafenol (3). Struktur senyawa tersebut ditetapkan dengan menggunakan tehnik spektroskopi seperti UV, IR, ¹H dan ¹³C NMR serta membandingkan dengan data sejenis dari literatur. Ketiga senyawa tersebut diuji sifat toksiknya terhadap benur udang *Artemia salina* dan sifat sitotoksiknya terhadap sel murine leukemia P-388. Senyawa 1 paling bersifat toksik terhadap *A. salina* (LC₅₀ = 49,0 ± 5,8 µg/mL), dan senyawa 3 memiliki kategori sangat aktif terhadap sel murin leukemia P-388 (LC₅₀ = 5,7 ± 0,3 µM).

Kata Kunci : Oligomer resveratrol, *H. gregaria*, toksik, dan sitotoksik

Abstract

Three resveratrol oligomers have been isolated from the stem bark of *H. gregaria* including a resveratrol trimer i.e. α -viniferin (1), and two resveratrol tetramers i.e. vaticanol B (2) and hopeaphenol (3). These structures were determined by spectroscopic evidence including UV, IR, ¹H, ¹³C NMR and compared with that of the reported data in the literatures. Activities of the compounds were determined toward brine shrimp *Artemia salina* (toxicity) and murine leukemia P-388 cells (cytotoxicity). The compound 1 is the most active against *A. salina* (LC₅₀ = 49,0 ± 5,8 µg/mL), and the compound 3 has very active level toward murine leukemia P-388 cells (LC₅₀ = 5,7 ± 0,3 µM).

Key words : Resveratrol oligomers, *H. gregaria*, toxicity, and cytotoxicity.

Pendahuluan

Metabolit sekunder dapat berfungsi sebagai fitoaleksin, yaitu sebagai alat pertahanan diri terhadap herbivora, mikroba, virus, dan tumbuhan kompetitor (Verpoorte, 2000). Dengan kata lain, metabolit sekunder memiliki sifat adaptif sehingga tumbuhan dapat bertahan hidup atau tidak musnah (Wink, 2003). Sebagai

metabolit sekunder, senyawa-senyawa fenolik terbentuk sebagai respon terhadap ROS (*reactive oxygen species*) yang diinduksi oleh polusi udara, peningkatan radiasi sinar UV (penurunan lapisan ozon), dan radioaktif. Hal ini antara lain yang menyebabkan senyawa fenolik memiliki sifat antioksidan (Grassmann *et al.*, 2002).

Oligomer resveratrol sebagai salah satu senyawa fenolik memiliki aktivitas biologi yang beragam dan menarik. Aktivitas oligomer resveratrol yang pernah dilaporkan, antara lain sebagai antimikroba, yaitu resveratrol, ϵ -viniferin, kopaliferol A, kopaliferol B, kanalikulatol, dan vaticafinol (Sotheeswaran *et al.*, 1985; Nitta *et al.*, 2002; Pols *et al.*, 2002). Kanalikulatol, distikol dan α -viniferin (1) bersifat antifungal (Pryce and Langcake, 1977). Selain itu, α -viniferin (1) juga bersifat antiinflamasi (Kitanaka *et al.*, 1990; Huang *et al.*, 2001), vaticanol B (2) bersifat antioksidan (Tanaka *et al.*, 2000a). Balanokarpol dan dibalanokarpol bersifat sebagai anti-HIV (Dai *et al.*, 1998). Aktivitas biologis lainnya adalah sitotoksitas, antara lain ϵ -viniferin aktif terhadap sel leukemia HL60 dan vaticanol C aktif terhadap sel leukemia HL60 dan sel kanker usus SW480 (Ito *et al.*, 2003). ϵ -Viniferin juga aktif terhadap sel kanker murin leukemia P-388 (Sahidin *et al.*, 2005). Sel kanker murin leukemia P-388 merupakan sel yang digunakan oleh NCI (*National Cancer Institute*) untuk skrining ekstrak atau senyawa murni yang bersifat anti kanker.

Oligomer resveratrol adalah senyawa turunan 3,5,4'-trihidroksisilben, merupakan metabolit sekunder utama tumbuhan famili Cyperaceae, Dipterocarpaceae, Gnetaceae, Leguminosae, dan Vitaceae. Dipterocarpaceae atau keluarga kayu meranti tersebar di hutan tropis dengan populasi cukup besar, yaitu terdiri dari 16 genus dan sekitar 600 spesies (Sotheeswaran and Pasupathy, 1993, Cichewicz *et al.*, 2002, Hakim, 2002). *Hopea gregaria* sebagai salah satu spesies dari genus *Hopea* (Dipterocarpaceae) merupakan tumbuhan endemik Sulawesi Tenggara dan sampai saat ini belum ada yang melaporkan kandungan kimianya. Dalam paper ini selain melaporkan isolasi dan penentuan struktur tiga oligomer resveratrol dari *H. gregaria*, juga aktivitas senyawa-senyawa tersebut terhadap benur udang *A. salina* dan sel murin leukemia P-388 akan dibahas.

Metodologi

Bahan

Titik leleh ditentukan dengan 'micro melting point apparatus'. Putaran optik: polarimeter Perkin-Elmer 341 dalam MeOH. Spektrum UV: Cary Varian 100 Conc. Dan spektrum IR: Perkin-Elmer

Spectrum One FT-IR spectrophotometers. Spektrum ^1H dan ^{13}C NMR: spektrofotometer JEOL ECP400, yang beroperasi pada 500 MHz (^1H) dan 100,53 MHz (^{13}C). Kromatografi cair vakum (KCV) menggunakan Si-gel 60 GF₂₅₄ (Merck), kromatografi kolom tekan (KKT): Si-gel 60 (230-400 mesh) (Merck), kromatografi radial (KR): Si-gel 60 PF₂₅₄ (Merck), dan analisis Kromatografi Lapis Tipis (KLT): plat KLT Kieselgel 60 F₂₅₄ 0,25 mm (Merck). Pelarut yang digunakan berkualitas teknis yang didestilasi.

Kulit batang *H. gregaria* Sloot., diperoleh dari Hutan Pohara, Kendari Sulawesi Tenggara. Tumbuhan tersebut diidentifikasi di Herbarium Bogoriense, Bogor.

Jalannya penelitian

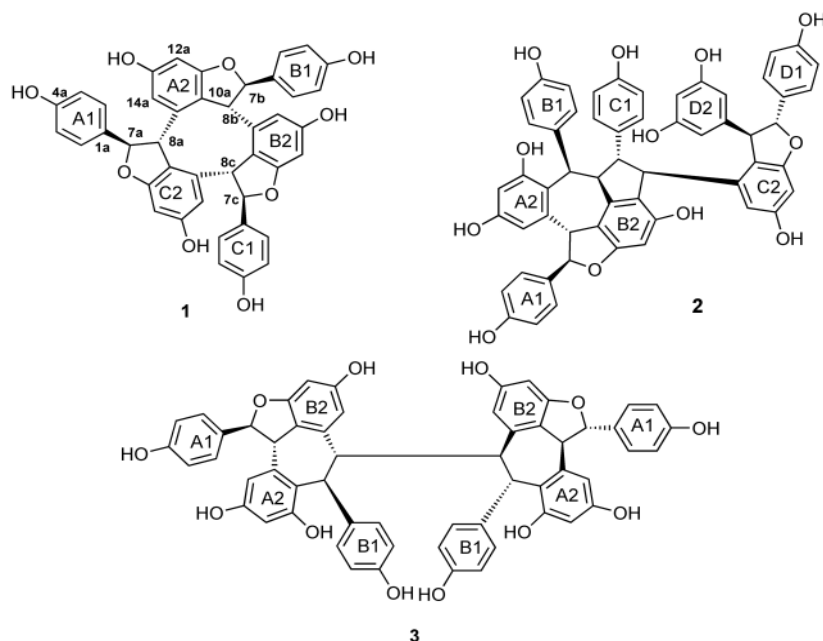
Serbuk kulit batang (1,0 kg) diekstraksi dengan aseton 3 x 5 L. Ekstrak aseton dipekatkan pada tekanan rendah dan diperoleh gum berwarna coklat gelap (100 g). Ekstrak aseton dilarutkan kembali dalam MeOH-dietileter (1:2 v/v) menghasilkan fraksi terlarut MeOH-dietileter berupa padatan gum berwarna coklat gelap (60 g). Seluruh ekstrak tersebut difraksinasi dengan kcv menggunakan kolom Φ 10 cm, adsorben:Si-gel (150g) dan dengan eluen campuran etilasetat-*n*-heksan (30%-100%, MeOH 100%), menghasilkan 5 fraksi utama F1-F6 berturut-turut 3,0, 2,5, 3,0, 17,0, dan 19,0. Pemisahan fraksi F2 (400 mg) dengan KR secara berulang dengan eluen 10% MeOH-CHCl₃ menghasilkan α -viniferin (1) (180 mg). Dengan cara yang sama dari F3 diperoleh vaticanol B (2) (40 mg), sedangkan fraksinasi F4 (1,0 g) diperoleh hopeafenol (3) (50 mg).

Uji aktivitas biologis

Uji aktivitas senyawa hasil isolasi meliputi sifat toksik terhadap benur udang *A. salina* (BST) menggunakan metode Meyer, data hasil eksperimen diolah menggunakan 'Bliss metode' dan tingkat aktivitasnya dinyatakan dalam LC₅₀ (Meyer *et al.*, 1982), sedangkan sifat sitotoksik terhadap sel murin leukemia P-388 ditentukan dengan metode Alley dan tingkat aktivitasnya dinyatakan dalam nilai IC₅₀ (Alley *et al.*, 1988).

Hasil Dan Pembahasan

Senyawa 1 diperoleh sebagai padatan kuning gelap dengan titik leleh 221 °C (terurai) dan putaran optik spesifik $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60^\circ$ (c 0,1 MeOH). Spektrum ^1H dan ^{13}C NMR (Tabel I), menunjukkan senyawa ini memiliki rumus molekul C₄₂H₃₀O₉, dan DBE 28, atau merupakan trimer resveratrol. Karakter trimer



resveratrol dapat terlihat dari spektrum ^1H NMR yang memperlihatkan tiga pasang sinyal proton aromatik berkopling *ortho* dengan integrasi masing-masing 2H pada δ_{H} 7,06, 6,75, 7,26, 6,80, 7,08, dan 6,82 ppm, mengindikasikan adanya tiga unit 4-hidroksifenil, mewakili 12 DBE. Tiga pasang sinyal proton berkopling *meta* dengan integrasi masing-masing 1H pada δ_{H} 6,01, 6,25, 6,76, 6,27, 6,63 dan 6,25 ppm yang mewakili tiga unit sistem 1,2,3,5-tetrasubstitusibenzen, mewakili 12 DBE. Selain itu, adanya tiga pasang sinyal proton alifatik yang mewakili enam metin pada δ_{H} 6,10, 3,99, 5,96, 4,73, 4,93 dan 4,65 ppm, menunjukkan bahwa ikatan vinilik (C-sp^2) pada resveratrol telah mengalami adisi menjadi C-sp^3 atau membentuk tiga unit cincin furan, mewakili 3 DBE. Tidak adanya metil atau metilen pada ujung rantai kerangka, mengindikasikan senyawa ini membentuk siklik, yaitu siklik 9 yang mewakili satu DBE. Senyawa 1 memiliki kesamaan parameter yang sangat tinggi dengan α -viniferin (Kitanaka *et al.*, 1990).

Senyawa 2 diperoleh sebagai padatan coklat dengan titik leleh 209 °C (terurai) dan putaran optik spesifik $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -35° (c 0,1% MeOH). Spektrum ^{13}C NMR (Tabel II) memperlihatkan 47 sinyal mewakili 56 C, yang terdiri dari 12 C-oksiril, 36 C aromatik dan empat

pasang C-alifatik. Dua pasang C-alifatik pada δ_{C} 90,5, 48,9 ppm (A), dan 94,7, 57,7 ppm (B), menunjukkan keberadaan dua cincin dihidrofuran, sedangkan dua pasang C-alifatik lainnya pada δ_{C} (ppm) 37,2, 53,3 (B), dan 57,6, 49,3 (C) membentuk sistem 1,1,2,3,4,4-hexa-substitusi-butana. Sementara itu spektrum ^1H NMR menunjukkan 22 sinyal yang mewakili 32 proton. Berdasarkan spektrum ^1H dan ^{13}C NMR (Tabel I), dimana C-oksiril selain pada cincin benzofuran berarti mengikat gugus hidroksil seperti oligomer resveratrol lainnya, maka senyawa ini memiliki rumus molekul $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{O}_{12}$ dan DBE 36, atau merupakan suatu tetramer resveratrol. Hal ini terlihat dari spektrum ^1H NMR yang menunjukkan empat pasang proton aromatik kopling *ortho* untuk empat unit 1,4-disubstitusibenzen, mewakili 16 DBE pada δ_{H} 7,22, 6,76 ppm (cincin A1), 7,14, 6,67 ppm (B1), 6,38, 6,48 ppm (C1), 7,17, 6,75 ppm (D1). Dua pasang sinyal berkopling *meta* pada δ_{H} 6,26, 6,10 ppm (A2), 6,17, 6,45 (C2), mengindikasikan adanya dua unit sistem 1,2,3,5-tetrasubstitusibenzen, yang mewakili 8 DBE. Sinyal singlet di daerah aromatik dengan δ_{H} 6.03 ppm (B2), menunjukkan lima karbon pada cincin B2 sudah tersubstitusi membentuk sistem 1,2,3,5,6-pentasubstitusibenzen, mewakili 4 DBE. Selain itu satu pasang sinyal

Tabel I. Data spektrum ¹H dan ¹³C NMR senyawa 1, 2 dan 3

No	1		2		3	
	$\delta\text{H}(\Sigma\text{H}, m, J)$	$\delta\text{C}(\text{ppm})$	δH	δC	δH	δC
1a	-	131,4	-	130,9	-	131,0
2/6a	7,06 (2H, <i>d</i> , 8,5)	127,6	7,22 (2H, <i>d</i> , 8,8)	130,3	7,13 (2H, <i>d</i> , 8,8)	130,3
3/5a	6,75 (2H, <i>d</i> , 8,5)	115,1	6,77 (2H, <i>d</i> , 8,8)	116,08	6,78 (2H, <i>d</i> , 8,8)	116,0
4a	-	157,3	-	158,7	-	158,4
7a	6,10 (1H, <i>br s</i>)	85,8	5,76 (1H, <i>d</i> , 11,7)	90,5	5,76 (1H, <i>d</i> , 12,1)	88,2
8a	3,99 (1H, <i>br s</i>)	45,7	4,43 (1H, <i>d</i> , 11,7)	48,9	4,22 (1H, <i>d</i> , 12,1)	49,8
9a	-	118,2	-	141,9	-	142,4
10a	-	140,5	-	124,6	-	121,2
11a	-	158,8	-	155,8	-	158,8
12a	6,01 (1H, <i>d</i> , 2,0)	108,0	6,27 (1H, <i>d</i> , 2,2)	101,7	6,53 (1H, <i>d</i> , 2,2)	101,1
13a	-	161,0	-	156,8	-	157,2
14a	6,25 (1H, <i>d</i> , 2,0)	97,4	6,10 (1H, <i>br s</i>)	105,8	6,28 (1H, <i>d</i> , 2,2)	106,4
1b	-	131,6	-	133,6	-	135,2
2/6b	7,26 (2H, <i>d</i> , 8,5)	127,7	7,16 (2H, <i>d</i> , 8,8)	130,8	6,89 (2H, <i>d</i> , 8,8)	129,3
3/5b	6,80 (2H, <i>d</i> , 8,5)	115,5	6,69 (2H, <i>d</i> , 8,8)	115,5	6,53 (2H, <i>d</i> , 8,8)	115,2
4b	-	157,7	-	156,0	-	155,6
7b	5,96 (1H, <i>d</i> , 9,5)	89,4	5,20 (1H, <i>d</i> , 3,9)	37,2	5,81 (1H, <i>br s</i>)	41,2
8b	4,73 (1H, <i>d</i> , 9,5)	52,3	-	53,3	3,92 (1H, <i>br s</i>)	48,2
9b	-	120,2	-	143,2	-	140,5
10b	-	139,1	-	115,8	-	118,6
11b	-	158,9	-	158,9	-	159,3
12b	6,76 (1H, <i>d</i> , 1,5)	105,6	6,05 (1H, <i>br s</i>)	96,6	5,73 (1H, <i>d</i> , 1,8)	95,2
13b	-	160,0	-	155,0	-	157,1
14b	6,27 (1H, <i>d</i> , 1,5)	96,0	-	122,3	5,16 (1H, <i>d</i> , 1,8)	111,3
1c	-	131,9	-	131,5		
2/6c	7,08 (2H, <i>d</i> , 8,5)	128,1	6,40 (2H, <i>d</i> , 8,8)	129,3		
3/5c	6,82 (2H, <i>d</i> , 8,5)	115,5	6,50 (2H, <i>d</i> , 8,8)	115,9		
4c	-	157,8	-	156,4		
7c	4,93 (1H, <i>d</i> , 6,5)	95,0	4,07 (1H, <i>m</i>)	57,6		
8c	4,65 (1H, <i>d</i> , 6,5)	55,0	4,54 (1H, <i>d</i> , 10,6)	49,3		
9c	-	119,1	-	141,8		
10c	-	138,1	-	123,4		
11c	-	160,3	-	161,8		
12c	6,63 (1H, <i>d</i> , 2,0)	105,2	6,19 (1H, <i>d</i> , 1,8)	95,8		
13c	-	161,1	-	156,7		
14c	6,25 (1H, <i>d</i> , 2,0)	96,3	6,47 (1H, <i>d</i> , 1,8)	107,1		
1d			-	134,7		
2/6d			7,18 (2H, <i>d</i> , 8,8)	128,3		
3/5d			6,77 (2H, <i>d</i> , 8,8)	116,1		
4d			-	158,1		
7d			5,37 (1H, <i>d</i> , 4,8)	94,7		
8d			4,67 (1H, <i>d</i> , 5,1)	57,7		
9d			-	148,1		
10d			6,12 (1H, <i>br d</i> , 1,8)	107,6		
11d			-	159,3		
12d			6,28 (1H, <i>d</i> , 2,2)	102,3		
13d			-	159,3		
14d			6,12 (1H, <i>br d</i> , 1,8)	107,6		

Tabel II. Nilai LC₅₀ dan IC₅₀ senyawa hasil isolasi

Senyawa	LC ₅₀ (µg/mL)(BST)	IC ₅₀ (µM)(P-388)
α-Viniferin (1)	49,0 ± 5,8	25,8 ± 0,7
Vatikanol B (2)	207,7 ± 57,1	56,8 ± 2,3
Hopeafenol (3)	153,9 ± 33,5	5,7 ± 0,3

Tabel III. Sifat sitotoksik α-viniferin, vatikanol B dan hopeafenol terhadap sel kanker manusia

Senyawa	a (µM)	b*	c*	d*	e*	f (µM)	g*	h*	i*
α-Viniferin (1)	+ 18,5 ± 1,1	-	-	+	-	++ 5,2 ± 0,3	+	+	-
Vatikanol B (2)	- > 100	-	-	-	-	++ 4,8 ± 0,3	-	-	-
Hopeafenol (3)	- 28,6 ± 3,4	-	-	-	-	+ 21,3 ± 1,9	-	-	-

berkopling *meta*, masing-masing berintegrasi 1H dan 2H pada δ_H 6,26, 6,08 ppm (D2), mewakili 4 DBE, mengindikasikan bahwa cincin D2 berada diujung kerangka atau tidak berkonondensasi. Empat DBE lainnya berasal dari dua cincin benzofuran (2 DBE) dan sistem 1,1,2,3,4,4-heksasubstitusibutana yang membentuk kerangka bisiklo[5,3,0]dekana (2 DBE). Karakter spektrum ¹H dan ¹³C NMR senyawa 2 sama dengan vatikanol B (Tanaka, 2000b).

Senyawa 3 diperoleh sebagai padatan putih dengan titik leleh 212 °C (terurai) dan putaran optik spesifik [α]_D²⁰ -470° (c 0,1 MeOH). Senyawa ini merupakan tetramer resveratrol dengan rumus molekul C₅₆H₄₂O₁₂ dan DBE 36, terdiri dari dua dimer resveratrol yang simetri satu sama lain, sehingga spektrum NMR baik ¹H maupun ¹³C (Tabel I) hanya menampilkan spektrum setengah struktur. Dua pasang sinyal proton aromatik berkopling *ortho* pada δ_H 7,13, 6,78, 6,89 dan 6,53 ppm, menunjukkan adanya dua pasang unit 4-hidroksifenil, mewakili 8 DBE. Selain itu muncul pula dua pasang sinyal proton berkopling *meta* pada δ_H 6,53, 6,28, 5,73 dan 5,16 ppm yang mewakili adanya dua pasang unit sistem 1,2,3,5-tetrasubstitusibenzen atau 8 DBE. Untuk sinyal-sinyal alifatik δ_H 7,13 (δ_C 88,2) ppm dan 4,22 (δ_C 49,8) ppm, menunjukkan adanya cincin dihidrofuran, yang mewakili dua unit dihidrobenzofuran atau 2 DBE. Sedangkan dua sinyal alifatik lainnya

H-7b dan H-8b berada pada sistem siklohepten, yang mewakili satu pasang sistem siklohepten atau 2 DBE. Berdasarkan unit-unit dan DBE yang dimilikinya, spektrum senyawa 3 pada Tabel I sesuai untuk hopeafenol (Tukiran, 2004).

Sifat toksik terhadap benur udang *A. salina* dan sitotoksik terhadap sel kanker murin leukemia P-388 dari senyawa hasil isolasi masing-masing ditetapkan berdasarkan pada nilai LC₅₀ (µg/mL) dan IC₅₀ (µM) seperti dapat dilihat pada Tabel II. Senyawa murni dikategorikan bersifat toksik bila memiliki nilai LC₅₀ < 100 µg/mL (Meyer *et al.*, 1982), sedangkan sifat sitotoksik memiliki tiga tingkatan, yaitu sangat aktif bila nilai IC₅₀ < 10 µM, aktif dengan nilai IC₅₀ 10-20 µM, dan nilai IC₅₀ > 20 µM dinyatakan tidak aktif (Ito *et al.*, 2003). Berdasarkan patokan tersebut, maka α-viniferin (1) termasuk senyawa bersifat toksik tetapi tidak aktif terhadap sel kanker murin leukemia P-388, sedangkan vatikanol B (2) merupakan senyawa yang tidak bersifat toksik dan juga tidak bersifat sitotoksik. Selanjutnya hopeafenol (3) tidak toksik tetapi sangat aktif terhadap sel kanker murin leukemia P-388.

Bila dibandingkan terhadap hasil pengujian sifat sitotoksik yang dilakukan Ito *et al.* (2003) terhadap sembilan sel kanker manusia yaitu tiga sel kanker usus {SW480(a), DLD-1(b), COLO201(c)}, dua sel kanker prostat {PC3(d), LNCaP(e)}, tiga sel kanker leukemia {HL60(f), K562(g), U937(h)}, dan

satu sel kanker neuroblastoma {SH-SY5Y⁽¹⁾} (Tabel III).

Berdasarkan Tabel II dan Tabel III, tampak bahwa hopeafenol (3) yang bersifat sangat aktif terhadap sel murin leukemia P-388, memiliki aktivitas dengan kategori aktif terhadap sel leukemia HL60. Selanjutnya α -viniferin (1), dan vaticanol B (2) yang bersifat tidak aktif terhadap sel murin leukemia P-388, tetapi kedua senyawa tersebut memiliki kategori sangat aktif terhadap sel leukemia HL60. Bahkan α -viniferin (1) aktif terhadap beberapa sel kanker manusia lainnya. Dengan demikian, hasil skrining oligomer resveratrol menggunakan sel murin leukemia P-388, minimalnya dapat memberikan gambaran aktivitas senyawa tersebut terhadap sel kanker manusia terutama sel leukemia HL60.

Kesimpulan

Tiga oligomer resveratrol telah berhasil diisolasi dari kulit batang *Hopea gregaria*, yaitu α -viniferin (1), vaticanol B (2) dan hopeafenol (3). α -Viniferin (1) bersifat toksik tetapi tidak aktif terhadap sel kanker murin leukemia P-388, sedangkan hopeafenol (3) bersifat tidak toksik tetapi memiliki prospek untuk menjadi senyawa anti kanker. Sel kanker manusia yang dapat diinhibisi oleh ketiga senyawa tersebut adalah sel kanker leukemia HL60.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Dirjen Dikti Depdiknas atas bantuan beasiswa BPPs, Dinas Kehutanan Provinsi Sulawesi Tenggara atas bantuannya dalam menyediakan sampel tumbuhan dan staf Herbarium Bogoriense, Bogor, untuk identifikasi sampel tumbuhan.

Daftar Pustaka

- Alley, M.C., Scudiero, D. A., Monks, A., Hursey, M. L., Czerwinski, M. J., Fine, D. L., Abbott, B. J., Mayo, J. G., Shoemaker, R. H., and Boyd, M. R. (1988), Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay, *Cancer Research*, 48: 589-601.
- Cichewicz, R. H., Kauzi, S. A., and Hamann, M. T. (2000), Dimerization of resveratrol by grapevine pathogen *Botrytis cinere*, *J. Nat. Prod.*, 53, 29-33.
- Dai, J.R., Hallock, Y.F., Cardellina II, J.H., and Boyd, M.R. (1998), HIV-Inhibitory and cytotoxic oligostilbenes from the leaves of *Hopea malibato*, *J. Nat. Prod.*, 61, 351-353.
- Grassmann, J., Hippeli, S., and Elstner, E. F. (2002), Plant's defense and its benefits for animals and medicines: role of phenolics and terpenoids in avoiding oxygen stress, *Plant Physiol. Biochem.*, 40, 471-478.
- Hakim E.H. (2002), Oligostilbenoid from Dipterocarpaceous plants. *Bull. Soc. Nat. Prod. Chem. (Indonesia)* 2, 1-19.
- Huang, K.S., Lin, M., and Cheng, G. F. (2001), Anti-inflammatory tetramers of resveratrol from the roots of *Vitis amurensin* and the conformations of seven-membered ring in some oligostilbenes", *Phytochemistry*, 58, 357 - 362.
- Ito, T., Akao, Y., Yi, H., Ohguchi, K., Matsumoto, K., Tanaka, T., Inuma, M., and Nozawa, Y. (2003), Antitumor effect of resveratrol oligomers against human cancer cell lines and the molecular mechanism of apoptosis induced by vaticanol C, *Carcinogenesis*, 24 (9) : 1489-1497.
- Kitanaka, S., Takido, M., Mizoue, K., Kondo, H., and Nakaike, S. (1990), Oligomeric stilbenes from *Caragana chamlagu* Lamarck, *Chem. Pharm. Bull.*, 44 (3), 565-567.
- Meyer, N., Ferrigini, N. R., Putman, J. E., Jacobsen, D. E., and Mc Laughlin, J. L. (1982), Brine shrimp a convenient general bioassay for active plant constituent, *Planta Med.*, 45, 31-34.
- Nitta, T., Arai, T., Takamatsu, H., Inatomi, Y., Murata, H., Inuma, M., Tanaka, T., Ito, T., Asai, F., Ibrahim, I., Nakanishi, T., and Watanabe, K. (2002), Antibacterial activity of extracts

- prepared from tropical and subtropical plants on methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *J. of Health Science*, 48(3):273-276.
- Pols, J. R. Z., Freyer, A. J., Killmer, A. J., and Porter, J. R. (2002), Antimicrobial resveratrol tetramers from stem Bark of *Vatica oblongifolia*, *J. Nat. Prod.*, 65, 1554-1559.
- Pryce, R. J. and Langcake, P. (1977), α -viniferin: an antifungal resveratrol trimer from grapevines", *Phytochemistry*, 16, 1452-1454.
- Sahidin, Hakim, E. H., Juliawaty, L. D., Syah, Y. M., Din, L. B., Ghisalberti, E. L., Latip, J., Said, I. M., and Achmad, S. A. (2005), Cytotoxic Properties of Oligostilbenoids from the Tree Barks of *Hopea dryobalanoides*, *Z. Naturforsch. C*, 60c: 718-723.
- Sotheeswaran, S., Sultanbawa, M.U.S., Surendrakumar, S., and Bladon, P. (1985), Polyphenols from Dipterocarpaceae species vaticaffinol and ϵ -viniferin, *J. Chem. Soc.* 4, 159-162.
- Sotheeswaran, S. and Pasupathy, V.(1993), Distribution of resveratrol oligomers in plants, *Phytochemistry* 32 (5), 1083-1092.
- Tanaka, T., Ito, T., Inuma, M., Ohyama, M., Ichise, M., and Tateishi, Y. (2000a), Stilbene oligomers in roots of *Sophora davidii*, *Phytochemistry* 53, 1009-1014.
- Tanaka, T., Ito, T., Nakaya, K., Inuma, M., Takahashi, Y., Naganawa, H., Matsuura, N., and Ubukata, M. (2000b), Vaticanol D, a novel resveratrol heksamer isolated from *Vatica rassak*, *Tetrahedron Letters*, 41, 7929-7923.
- Tukiran (2004), *Senyawa Mikromolekul dari Beberapa Tumbuhan Meranti (Shorea) Indonesia*, Disertasi Program Doktor, Institut Teknologi Bandung, 70-112.
- Verpoorte, R. (2000), Pharmacognocny in the new millennium, *J. Pharm. Pharmacol*, 52, 253-262.
- Wink, M. (2003), Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective, *Phytochemistry*, 64, 3-19.